

# SPECTRUL ETIOLOGIC AL INFECȚIILOR RESPIRATORII CRONICE LA BOLNAVII BRONHOOBSTRUCTIVI

## *Spectrul etiologic al infecțiilor respiratorii cronice la bolnavii bronhoobstructivi*

Zlatev Ionescu Maria<sup>1</sup>, Nicolaescu Olimpia<sup>1</sup>, Popescu Lia<sup>1</sup>,  
Cîrstea Mihaela<sup>1</sup>, Ciomu Emilia<sup>1</sup>, Nica Maria<sup>1</sup>, Apostol Iuliana<sup>3</sup>,  
Calistru Petre Iacob<sup>2</sup>, Ceaușu Emanoil<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. V. Babeș”

<sup>2</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București

<sup>3</sup>Fundația „Dr. V. Babeș”

### REZUMAT

Obiective: precizarea etiologiei bacteriene a infecțiilor respiratorii cronice la bolnavii cu bronșiectazii (fără fibroza chistică) cu exacerbări respiratorii recurente și a efectelor administrării de azitromicină intermitent, timp de 6 luni, la acest tip de bolnavi.

Material și metodă: studiu prospectiv a 35 de bolnavi cu bronșiectazii internați în Serviciul de Pneumologie al Spitalului Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. V. Babeș” în perioada octombrie 2007 – martie 2009, care au avut cel puțin 2 internări pentru exacerbări infecțioase respiratorii în ultimul an. S-au efectuat examene clinice, chestionarul St. George de calitate a vieții, spirometria, examene bacteriologice din spută sau din aspiratul bronșic, tomografie computerizată pulmonară, tuturor bolnavilor. S-a administrat azitromicina 500 mg de 3 ori pe intermitent timp de 6 luni.

Rezultate: Etiologia bacteriană a fost confirmată la 67,58% dintre bolnavi, cu *Pseudomonas aeruginosa* prezent la 51% dintre aceștia; rezultatele bacteriologice ale examenelor de spută s-au corelat cu cele din aspiratul bronșic. Azitromicina administrată intermitent timp de 6 luni a dus la creșterea calității vieții bolnavilor și la scăderea ratei internărilor în această perioadă.

**Cuvinte cheie:** bronșiectazii, Azitromicina, infecții respiratorii cronice

### ABSTRACT

Objectives: We aimed to specify the bacterial etiology of chronic respiratory infections in patients with bronchiectasis (non cystic fibrosis) and recurrent infectious exacerbations and the effects of 6 months treatment with azithromycin. administered 3 times per week.

Material and method: Prospective study of 35 patients admitted to the Pulmonary Diseases Ward of the Clinical Hospital of Infectious and Tropical Diseases „Dr V. Babes” between september 2007 – march 2010, who had at least 2 hospital admissions for exacerbations in the last year. All the patients had clinical examinations, St. George Respiratory Questionnaires of the quality of life, spirometry, bacteriological examinations of sputum and bronchial aspirate, pulmonary tomography. We administered azithromycin 500 mg 3 times/week for 6 months.

Results: In 67, 58% of the patients we confirmed the bacterial etiology of the chronic respiratory infection, *Pseudomonas aeruginosa* was present in 51%; the bacteriological results of the sputum correlated well with those from the bronchial aspirates. Azithromycin administered intermittently for 6 months augmented the quality of life of the patients and lowered the number of admittances during this period.

**Cuvinte cheie:** bronșiectazii, Azitromicina, infecții respiratorii cronice

Adresa de corespondență:

Maria Zlatev Ionescu, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, Șos. Mihai Bravu, Nr. 281, Sector 3, București, Cod 030303

## IMPORTANȚA PROBLEMEI

Infecțiile respiratorii joacă un rol central atât în patogenia cât și în exacerbările bronhopneumopatiei obstructive cronice (BPOC) și al bronșiectaziilor. Exacerbările la bolnavii bronhoobstructivi duc la scăderea calității vieții, creșterea ratei internărilor anuale, creșterea consumului general al serviciilor medicale. Tratamentul și prevenția exacerbărilor infecțioase reprezintă în consecință o prioritate globală.

BPOC are o largă răspândire, iar în 2020 se estimează că va reprezenta a 3-a cauză de deces în populația generală. Incidența bronșiectaziilor nu este precizată, dar prevalența este mare în țările cu venituri mici și constituie o cauză importantă de morbiditate și mortalitate. (2) Incidența astmului bronșic variază între 3-30% (3) în țările defavorizate, după alți autori afectează 5% din populația generală.

În mod normal căile respiratorii inferioare sunt sterile. În BPOC stabil însă se evidențiază chiar și în afara exacerbărilor floră microbiană la 20-50% (1) din pacienți atât în spută cât și în lichidul de lavaj bronșioalveolar sau biopsie, iar procentul crește cu cât se agravează obstrucția bronșică. În timpul exacerbărilor numărul de bacterii este mai mare în căile aeriene inferioare. Acest număr crescut de germeni reprezintă fie cauza exacerbărilor fie se datorează achiziției unei noi tulpini din același germene. (5)

Prezența continuă a germenilor, prin alterarea clearance-ului mucociliar, întreține un cerc vicios prin care, pe fondul unor alterări ale mecanismelor de apărare ale gazdei apar antigene bacteriene care generează fenomene inflamatorii și alterarea epiteliului căilor aeriene. În exacerbări apare un răspuns inflamator cu creșterea activității proteolitice, alterarea echilibrului proteaze – antiproteaze și progresia BPOC (1).

În bronșiectazii, dilatarea bronșiilor și alterarea clearance-ului mucociliar permit colonizarea bacteriană. În infecțiile acute cu germeni patogeni apare un răspuns inflamator mediat de citokine și enzime care duce la degradarea în continuare a peretelui bronșic. Infecțiile recurente întrețin acest ciclu vicios (6). Bronșiectaziile pot fi idiopatice sau secundare (în special postinfecțioase), cu un sindrom bronhoobstructiv discret sau sever, pot complica formele avansate de BPOC la 50-90% din cazuri sau pot fi asociate formelor severe cronice de astm bronșic.

În infecțiile respiratorii cronice în ultimii ani se folosește ca tratament imunomodulator, în special

în fibroza chistică (CF), azitromicina (AZM) care intervine atât în **modularea relației gazdă – patogen cât și în modularea sistemului citokinelor.** (7) AZM are efecte bactericide directe prin inhibiția sintezei de proteine bacteriene la germeii Gram pozitivi. La germeii Gram negativi AZM antagonizează virulența bacteriană în absența unui efect direct antibacterian. AZM inhibă factorii de virulență ai *Pseudomonas aeruginosa* (*Ps aer*), inhibă mecanismele de *quorum sensing* ale *Ps aer* cu inhibarea formării biofilmului și producția factorilor de virulență. De asemenea reduce formarea biofilmului de către *Haemophilus influenzae* (Starnier TD, 2008, citat de Idris).

Pe de altă parte, **din punct de vedere imunologic, AZM** inhibă recrutarea polimorfonuclearelor (PMN), chemotactismul PMN prin reducerea sintezei și secreției de TNF- $\alpha$  și IL-8. Reducerea sintezei și eliberării de factori proinflamatori, ca răspuns la tratamentul prelungit cu AZM, inhibă atât eliberarea de factori chemoatractanți, IL-8 cât și răspunsul la chemoatractanți având ca expresie finală reducerea neutrofiliei din căile aeriene.

Studiul nostru are drept scop evidențierea etiologiei bacteriene a infecțiilor respiratorii cronice și rezultatul tratamentului prelungit cu AZM la acești bolnavi.

## MATERIAL ȘI METODĂ

Am efectuat un studiu prospectiv al unor bolnavi bronhoobstructivi cu cel puțin 2 internări/an pentru exacerbări supurative respiratorii, analizați în perioada octombrie 2007 – martie 2009 în Secția de Pneumologie II a Spitalului Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. V. Babeș”.

Au intrat în studiu 35 de bolnavi cu bronșiectazii, cu vârstă medie de 61,6 de ani, 20 de bărbați și 15 femei. Bronșiectaziile sunt consecința inflamației și distrugerii componentelor structurale ale peretelui bronșic, infecția fiind cauza obișnuită a inflamației pentru 29 dintre bolnavii incluși în lot. Cele mai multe dintre bronșiectazii au fost posttuberculoase (17 cazuri) iar 12 s-au datorat altor microorganisme cu potențial necrozant. Obstrucția bronșică a fost la originea bronșiectaziilor pentru 3 bolnavi astmatici, un bolnav cu BOOP, unul cu displazie bronhopulmonară și altul cu dischinezie traheo-bronșică.

S-au efectuat: examene clinice, chestionar de calitate a vieții (Chestionarul St. George de calitate a vieții al bolnavilor respiratori – *St. George Respiratory Questionnaire*, SGRQ), examene bacteriologice ale sputei și ale aspiratului bronșic și examene spirometrice în dinamică. Bolnavii au primit

AZM 500 mg la 2 zile timp de 6 luni. În primele 5 zile ale tratamentului au primit AZM zilnic 500mg/zi.

Studiul a fost aprobat de Comisia de Etica a Spitalului „Dr. V. Babeș”.

## REZULTATE

### Bronhoscopie

Din cei 35 de bolnavi doar 20 au efectuat bronhoscopia (8 bolnavi au avut contraindicații și 7 au refuzat) cu recoltarea de probe bacteriologice prin aspirat, brosaj, lavaj. Examenul bronhoscopic a evidențiat edem bronșic la 18 din 20 de bolnavi și la 4 diverticuloză bronșică. La un bolnav traheea prezintă lumen triunghiular cu diametru transvers mărit iar în expir pereții se ating. La cei 8 bolnavi la care s-au efectuat bronhoscopii de control nu s-au înregistrat modificări macroscopice intrabronșice.

Pentru 15 dintre bolnavii bronhoscopizați secrețiile bronșice au fost mucopurulente, pentru 10 aderente de peretele bronșic și pentru 5 secrețiile bronșice au fost mucoase.

Examenul citologic al aspiratului bronșic a evidențiat polimorfonucleare.

### Bacteriologie

Toate examenele de spută analizate bacteriologic au respectat criteriile de patogenitate privind rezultatele colorației Gram: sub 10 celule epiteliale/câmp și peste 25 de PMN/câmp.

Toți cei 35 de bolnavi au efectuat examene bacteriologice din sputa expectorată spontan, inițial și după 6 luni de tratament cu AZM. Examenul bacteriologic a evidențiat floră patogenă la 24 bolnavi (68,57%).

A existat o concordanță între rezultatele examinării bacteriologice pentru aspiratele bronșice și sputa expectorată spontan după cum urmează: la 11 bolnavi s-a evidențiat floră patogenă atât în spută cât și în aspirat iar flora fără semnificație patogenă a fost evidențiată atât în aspirat cât și în spută la 7 bolnavi. Doar la 2 bolnavi s-a evidențiat în aspirat floră patogenă în plus față de examenul de spută (la un bolnav s-a evidențiat *E. coli*, iar la un altul *Ps aer*).

Dintre cei 15 bolnavi care nu au efectuat bronhoscopia la 9 s-a evidențiat floră patogenă în sputa expectorată spontan.

Dupa 6 luni de tratament cu AZM s-au efectuat doar 8 bronhoscopii de control. *Ps aer* s-a regăsit la 4/5 bolnavi, iar un bolnav cu floră polimicrobiană și un altul cu *Proteus*, după 6 luni, la momentul

examinării, au prezentat floră fără semnificație patogenă.

La un bolnav după 6 luni de tratament s-a evidențiat *Routella ornitolitica*, iar la un altul pe lângă *Ps aer* s-a evidențiat și *Str. pneumoniae* rezistent la Penicilină în spută. Tulpina de *H. influenzae* din spută a fost rezistentă la Claritromicină, bolnavul respectiv a efectuat mai multe cure de AZM în ultimii 4 ani. Bolnavul cu floră polimicrobiană la T0 a prezentat floră fără semnificație patogenă după 6 luni de AZM.

**Tablelul 1.** Rezultate examenelor bacteriologice ale sputei la momentul inițial (T0) și după 6 luni de tratament (T6). Obs: doar 21 de bolnavi au completat 6 luni de tratament cu AZM

	Total 35 bolnavi	T <sub>0</sub> 21 bolnavi	T <sub>6</sub> 21 bolnavi
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18/35 (51, 42%)	12	13
<i>Proteus mirabilis</i>	1/35 (2, 86%)	1	
<i>E. coli</i>	1/35 (34, 29%)	1	
<i>Haemophilus influenzae</i>	1/35 (2, 86%)	1	
<i>Acinetobacter, Klebsiella pneumoniae</i>	1/35 (2, 86%)	1	
<i>Routella ornitolitica</i>	1/35 (2, 86%)		1
<i>Streptococcus pneumonia</i>	1/35 (2, 86%)	1	2
Flora fara semnificatie paogena	12/35 (34, 29%)	4	5

**Tablelul 2.** Chimiorezistența înregistrată la 42 tulpini de *Pseudomonas aeruginosa*

Amino-glicozide	Cefalosporine	Peniciline	Quinolone	Carbapenemi
Gentamicina 11,90%	Ceftazidim 11,9%	Ticarcilina 9,52%	Cipro-floxacina 19,04%	Imipenem 7,14%
Netilmicina 28,57%	Cefepim 11,9%	Piper-acilina-Tazobactam 9,52%		
Tobramicina 7,14%	Cefoprazona 9,52%			

### Funcție respiratorie

Valoarea medie a VEMS-ului a fost de 62,5% din prezis. Cei 35 de bolnavi au avut următoarele aspecte spirometrice: 7 dintre ei au prezentat sindroame bronhoobstructive distale cu hiperreactivitate bronșică, 13 au avut o valoare a VEMS-ului între 50-80% din prezis iar 15 s-au încadrat în stadiile severe și foarte severe conform clasificării spirometrice a BPOC, cu o reducere a VEMS sub 50%. Dintre aceștia din urmă, 10 prezentau în momentul examinării insuficiență respiratorie.

## Evoluție

Creșterea calității vieții, reducerea ratei internărilor și a duratei de spitalizare au fost scopurile tratamentului prelungit cu AZM. În acest sens, numărul mediu de zile de spitalizare în anul premergător studiului (38,2 zile) s-a redus la 7 zile pe perioada tratamentului cu AZM.

Scorul SGRQ pe domenii a relevat deasemeni o ameliorare semnificativă (> 4 puncte) a domeniilor simptome, activitate și total, și o ușoară ameliorare a domeniului impact.

**Tabelul 3.** Variația scorurilor SGRQ înregistrate la domeniile chestionarului St. George la începutul ( $T_0$ ) și sfârșitul tratamentului cu AZM ( $T_6$ )

	Simptome	Activitate	Impact	Total
T0	74,97	66,52	53,68	61,17
T6	66,14	56,78	50,08	53,78

Dintre cei 35 de bolnavi monitorizați, doar 21 au completat 6 luni de tratament cu AZM iar unul a decedat din alt motiv decât infecția respiratorie.

## DISCUȚII

Studiul pe 35 de bolnavi relevă (1) o preponderență a *Ps aer* în etiologia infecțiilor bacteriene cronice la bolnavii bronhoobstructivi; (2) corelarea rezultatelor dintre examenele de spută și aspiratul bronșic; (3) efectul pozitiv al AZM administrate intermitent timp de 6 luni asupra calității vieții și reducerii spitalizărilor pentru exacerbări pe perioada studiului.

Standardul de aur pentru precizarea etiologiei infecțioase este aspiratul bronșic cu brosa protejată. Din motive obiective prelevatele noastre au fost doar aspirate bronșice simple.

Gradul de confirmare mare al etiologiei bacteriene a infecției respiratorii și gradul de concordanță ridicat între aspiratul bronșic și examenul de spută au fost demonstrate și de alți autori (7).

Izolarea de germeni în spută la bolnavii cu bronșiectazii variază între 53-67% la copii, iar la adulți între 88-100% (10).

La bolnavii cu BPOC bacteriile pot fi izolate în exacerbări la 60% dintre bolnavi, iar virusurile la 23-60% dintre bolnavi, asocierea virusuri – bacterii putând fi demonstrată la 25% dintre bolnavi. Achiiziția unor noi tulpini este asociată cu exacerbări după unii autori (3).

La bolnavii cu BPOC, Sethi<sup>1</sup> prezintă următoarele date sintetizate din literatura în 2008 cu privire la etiologia bacteriană a exacerbărilor infecțioase sau/și a infecțiilor cronice:

**Tabelul 4.** Rolul bacteriilor patogene în exacerbările din BPOC

Germene	Rol in exacerbări	Rol în boala stabilă
<i>Haemophilus influenzae</i>	20-30% din exacerbări	Rol major
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10-15% din exacerbări	Rol minor
<i>Moraxella catharrhalis</i>	10-15% din exacerbări	Rol minor
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5-10% din exacerbări, preponderent în boala avansată	Important în formele avansate de boală
Enterobacteriaceae	Izolate în formele avansate de boală, semnificație patogenă incomplet clarificată	nedefinită
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	Izolată frecvent, cauza puțin probabilă	improbabil
<i>Staphylococcus aureus</i>	Izolată rar, cauză puțin probabilă	improbabil

În acest studiu etiologia bacteriană a fost confirmată la 68,57% dintre bolnavi.

Studiul nostru relevă o incidență mult mai mare a infecției cronice cu *Ps aer* (51,3%), datele putând fi influențate și de faptul că în spital s-au mai efectuat astfel de studii cu AZM, ceea ce a determinat orientarea preferențială a bolnavilor către serviciul nostru, bolnavi care au acceptat să participe la studiu.

Wilson (13) și alții au demonstrat că după colonizarea cu *Ps aer* a bronșiilor, rata exacerbărilor în BPOC este mai mare, apare declinul funcțional accelerat al funcției respiratorii și scade calitatea vieții.

În bronșiectazii, în afara exacerbărilor, Angrill (8) evidențiază *Haemophilus influenzae* la 55% din cazuri și specii de *Pseudomonas* la 26%, cu o rezistență la antibiotice de 30%.

De asemenea, în bronșiectaziile netratate sau colonizate apare o degradare accelerată a calității vieții, rata exacerbărilor/an fiind cel mai important factor determinant al calității vieții la acești bolnavi. (13)

În literatură, creșterea calității vieții a fost relevată de toți cei care au utilizat AZM la bolnavi cu fibroză chistică (CF) sau cu bronșiectazii non-fibroza chistică [*Salman (15), Wolter (16)*] iar la copii și adulții tineri este semnalată creșterea VEMS. Durata scăzută a spitalizărilor pentru exacerbări și scăderea necesarului de tratamente iv au fost de asemenea semnalate (17).

La administrarea AZM de 2 ori pe săptămână timp de 6 luni cu întreruperea acesteia alte 6 luni la bolnavi non-CF deși s-au menținut valorile VEMS, a scăzut numărul de exacerbări (19). În cadrul

acestui proiect de cercetare, la Congresul Național de Pneumologie din 2008, s-a prezentat și experiența noastră privind efectele utilizării prelungite în cure repetate de 6 luni timp de 4 ani a AZM la 9 bolnavi. Se constată ameliorarea netă a calității vieții pe parcursul tratamentului și 3 luni de la întreruperea acestuia, precum și împiedicarea declinului funcției respiratorii și reducerea numărului de exacerbări (14,20).

Utilizarea continuă de AZM la 154 bolnavi cu CF timp de 4 ani de 3 ori pe săptămână (21) a dus la emergența de tulpini de *Haemophilus* rezistent la claritromicină de la 3,7 la 37,5% și de *Staph. aureus* cu o rezistență la eritromicină de la 6,9 la 53%. Pe parcursul studiului nostru noi nu am înregistrat decât exacerbări tranzitorii și cu alți germeni decât *Ps aer*.

Studiul nostru ne-a permis să tragem următoarele concluzii: (1) etiologia bacteriană a infecțiilor res-

piratorii a fost confirmată la 68,57% dintre bolnavi, *Ps aer* fiind în 51% factorul etiologic al infecțiilor bacteriene cronice la bolnavii bronhoobstructivi; (2) rezultatele examenelor bacteriologice din sputa expectorată spontan și din aspiratele bronșice obținute prin fibrobronhoscopie au fost concordante; (3) AZM administrată intermitent timp de 6 luni a avut un efect pozitiv asupra calității vieții și reducerii spitalizărilor pentru exacerbări pe perioada studiului.

*Studiu efectuat în cadrul proiectului de cercetare „Spectrul etiologic al infecțiilor respiratorii cronice la bolnavii bronhoobstructivi” finanțat de: MINISTERUL EDUCAȚIEI CERCETĂRII ȘI INOVĂRII, Programul PARTENERIATE ÎN DOMENIILE PRIORITARE, desfășurat între 2007-2010.*

## BIBLIOGRAFIE

1. **Sethi S, Murphy TM.** Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease, 2008, *New Engl J Med*, 2008, 359: 2355-65
2. **Hacken N, Kerstjens H, Postma D.** Bronchiectasis 2008 *BMJ Clin Evid* 01:1507
3. **Al Hajjaji.** Bronchial asthma in developing countries – a major social and economic burden, 2008 *Ann Thorac Med*; 3: 39-40
4. **Sethi S, Sethi R, Eschberger K, Lobbins P, Cai X, Grant JB, Murphy TM,** Airway Bacterial Concentrations and Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2007, *Am J Respir Crit Care Med* 176: 356–361
5. **Seemungal T, Sykes A,** Recent advances in exacerbations of COPD, 2008, *Thorax* 63, 850
6. **Morrissey D.** Pathogenesis of Bronchiectasis. *Clin Chest Med.* 2007; 28:289-296.
7. **Idris SF, Chilvers ER, Hatworth C, McKeon DH, Condliffe AM.** Azithromycin therapy for neutrophilic disease: myth or magic? *Thorax*, 2009, 64, 3, 186-18
8. **Angrill J, Agustí C, de Celis R, Rañó A, Gonzalez J, Solé T, Xaubet A, Rodriguez-Roisin R, Torres A.** Bacterial colonisation in patients with bronchiectasis: microbiological pattern and risk factors. *Thorax* 2002;57:15–19
9. **Angrill J, Agustí C, de Celis R, Fillella A, Rañó A, Elena M, Bellacasa JP, Xaubet A, Torres A.** Bronchial Inflammation and Colonization in Patients with Clinically Stable Bronchiectasis. 2001, *Am J Respir Crit Care Med* 164. 1628–1632
10. **Chang A B, Bilton D.** Exacerbations in cystic fibrosis: Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Thorax* 2008; 63:269–276
11. **Ho PL, Chan KN, Ip MS.** The effect of *Pseudomonas aeruginosa* infection on clinical parameters in steady-state bronchiectasis. *Chest* 1998; 114:1594–8
12. **Cabello H, Torres A, Celis R, et al.** Bacterial colonization of distal airways in healthy subjects and chronic lung disease: a bronchoscopic study. *Eur Respir J* 1997; 10:1137–44
13. **Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, et al.** Effect of sputum bacteriology on the quality of life of patients with bronchiectasis. *Eur Respir J* 1997;10:1754–60
14. **M. Zlatev Ionescu, O. Nicolaescu, M. Nica, A. M. Petrescu, C. Calomfirescu, E. Ceausu, P. I. Calistru.** Azithromycin in chronic respiratory infections with *Pseudomonas aeruginosa* in patients without cystic fibrosis ERS Congress Berlin 2008
15. **Salman L, Mayer-Hamblett N, Campbell P, Marshall BC.** Heterogeneity of Treatment Response to Azithromycin in Patients with Cystic Fibrosis *AJRCCM* 2005, 172 1008
16. **Wolter J, Seeney S, Bell S, Bowler S, Masel P, McCormack J.** Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax* 2002; 57: 212–216
17. **Anwar GA, Bourke SC, Afolabi G, Middleton P, Ward C, Rutherford RM.** Effects of long-term low-dose azithromycin in patients with non-CF bronchiectasis. *Respir Med* 2008 oct 12, 1494-6, Epub 2008, Jul 23
18. **Davies G, Wilson R.** Prophylactic antibiotic treatment of bronchiectasis with azithromycin. *Thorax*. Jun 2004; 59(6): 540-1
19. **Cymbala AA, Edmonds LC.** The disease-modifying effects of twice-weekly oral azithromycin in patients with bronchiectasis. *Treatments in Respiratory Medicine.* 2005; 4(2): 117-122
20. **M. Zlatev Ionescu, O. Nicolaescu, M. Nica, E. Ceausu, P. Calistru.** Tratamentul prelungit cu azitromicină în infecțiile respiratorii cronice cu *Pseudomonas aeruginosa* – rezultate după 4 ani. *Congresul Național de Pneumologie, Constanta 2008*