

ΜΑΚΡΟΛΙΔΕΣ ΓΙΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΜΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ

Ε. Ι. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
—ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837—

Καθηγητής Παθολογίας
Δ΄ Παθολογική Κλινική

Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

Διευθυντής Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Λοιμωξιολογία»

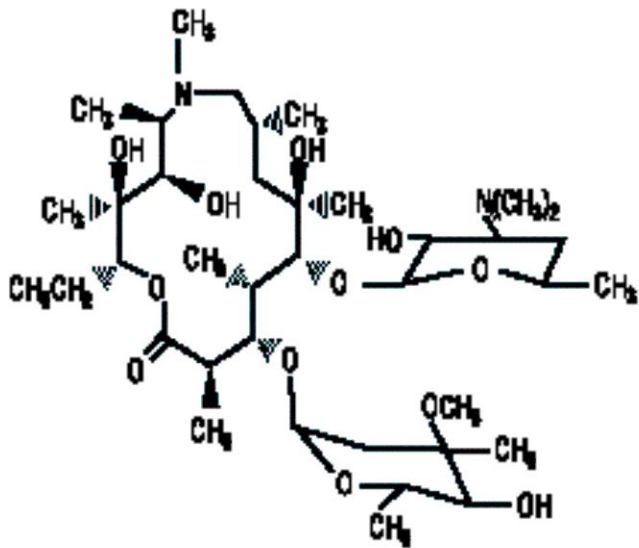
Gastprofessor, Center for Sepsis Control and Care,
Jena University Hospital, Deutschland



Center for Sepsis
Control & Care

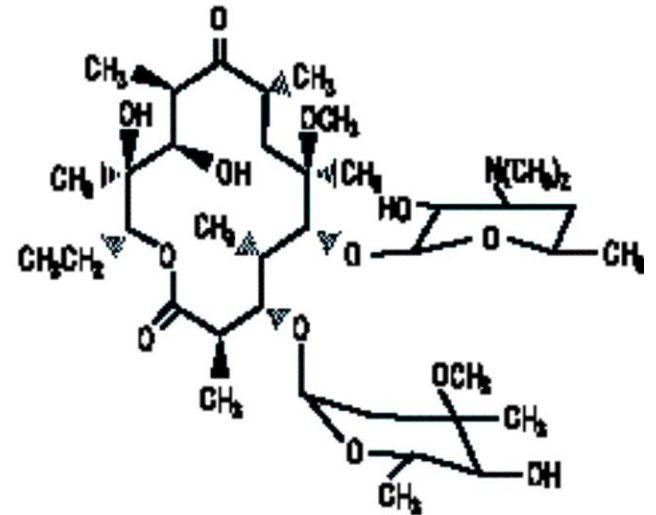
President-Elect: *European Shock Society*

ΜΑΚΡΟΛΙΔΕΣ

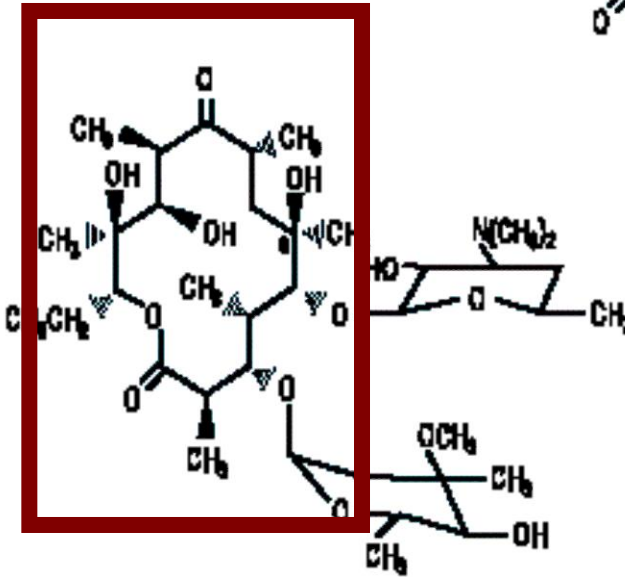


Αζιθρομικίνη

Ερυθρομικίνη



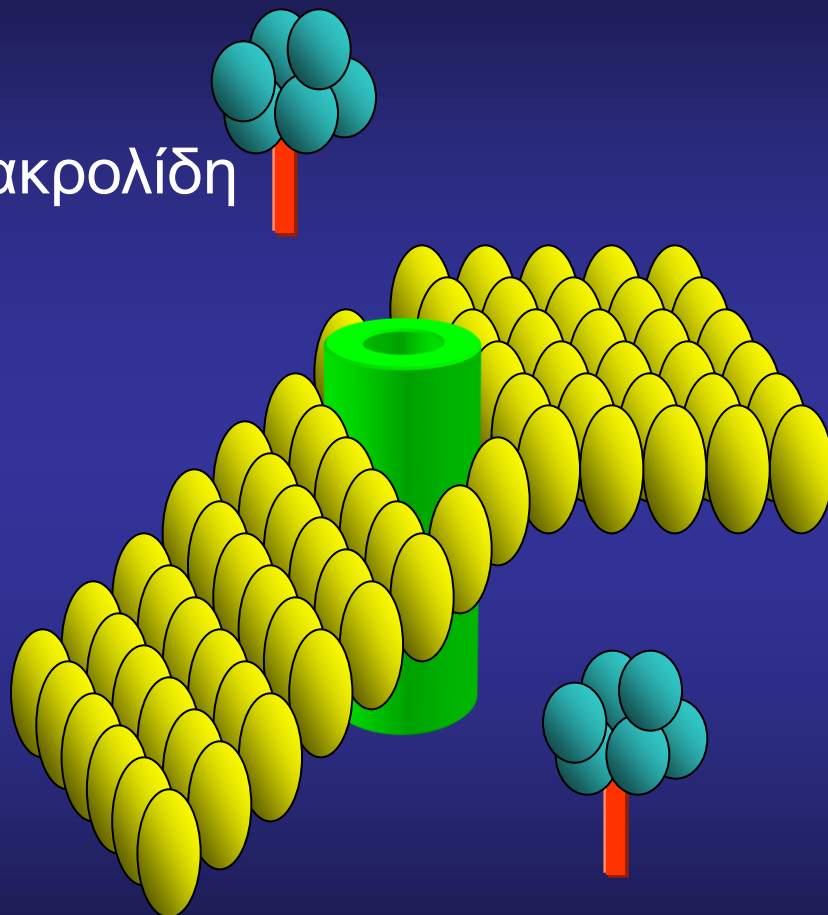
Κλαριθρομικίνη



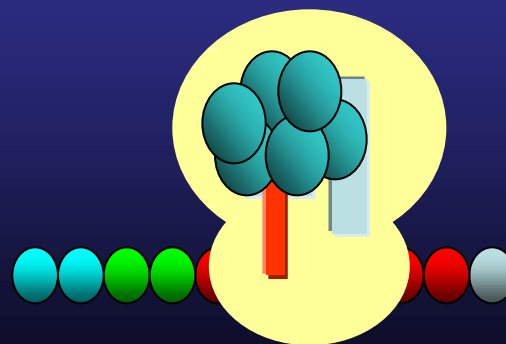
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΕΝΔΟΚΥΤΤΑΡΙΑΣ ΔΡΑΣΗΣ

(Jacobs MR. *Am J Med* 2004; 117: 3S)

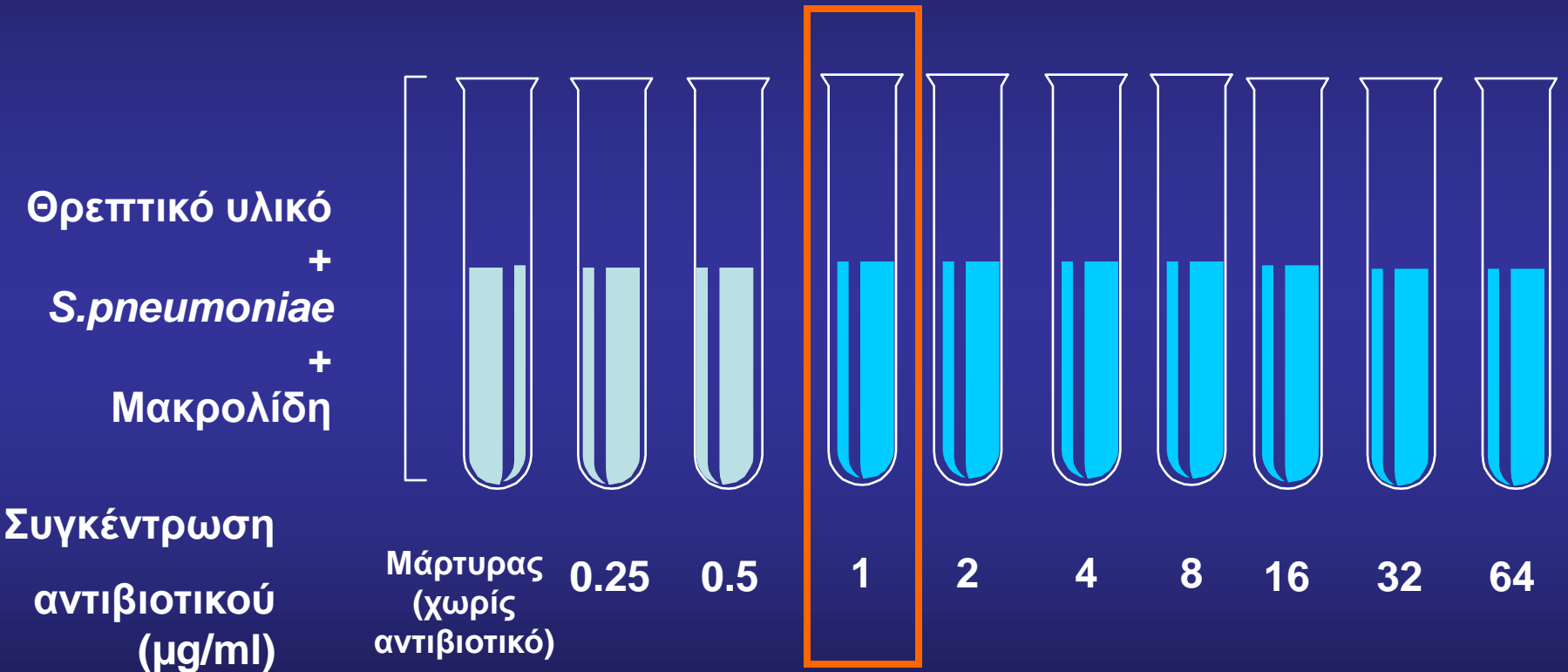
Μακρολίδη



ΑΝΑΣΤΟΛΗ
ΠΡΩΤΕΪΝΟΣΥΝΘΕΣΗΣ



ΕΛΑΧΙΣΤΗ ΑΝΑΣΤΑΛΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ: ΟΡΙΣΜΟΣ



ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟ ΦΑΣΜΑ (1)

	Ερυθρομυκίνη	Κλαριθρομυκίνη	Αζιθρομυκίνη
<i>S.pyogenes</i>	↑	↑↑	↑
<i>S.agalactiæ</i>	↑	↑↑	↑
<i>S.pneumoniæ</i>			
PenS	↑	↑↑	↑
PenI	-	-↑	-
PenR	-	-	-
MSSA	↑	↑↑	-
MRSA	-	-	-

ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟ ΦΑΣΜΑ (2)

Ερυθρομυκίνη Κλαριθρομυκίνη Αζιθρομυκίνη

<i>H.influenzæ</i>	-	↑	-
<i>M.catarrhalis</i>	↑	↑	↑↑
<i>L.pneumophila</i>	-↑	↑↑	↑
<i>N.gonorrhoeæ</i>	↑	↑↑	↑
<i>C.pneumoniæ</i>	↑↑	↑↑	↑
<i>M.pneumoniæ</i>	↑↑↑	↑↑↑	↑↑
<i>C.trachomatis</i>	↑↑	↑↑↑	↑↑
<i>H.pylori</i>	-	↑↑	-
MAC	-	↑↑	↑↑

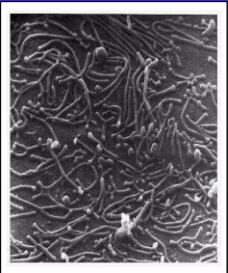
ΣΥΝΗΘΩΣ!!!



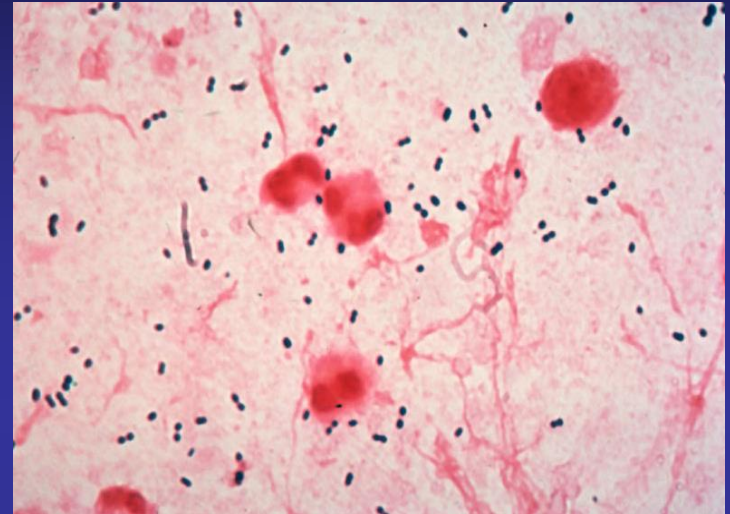
Chlamydophila pneumoniae



Legionella pneumophila



Mycoplasma pneumoniae



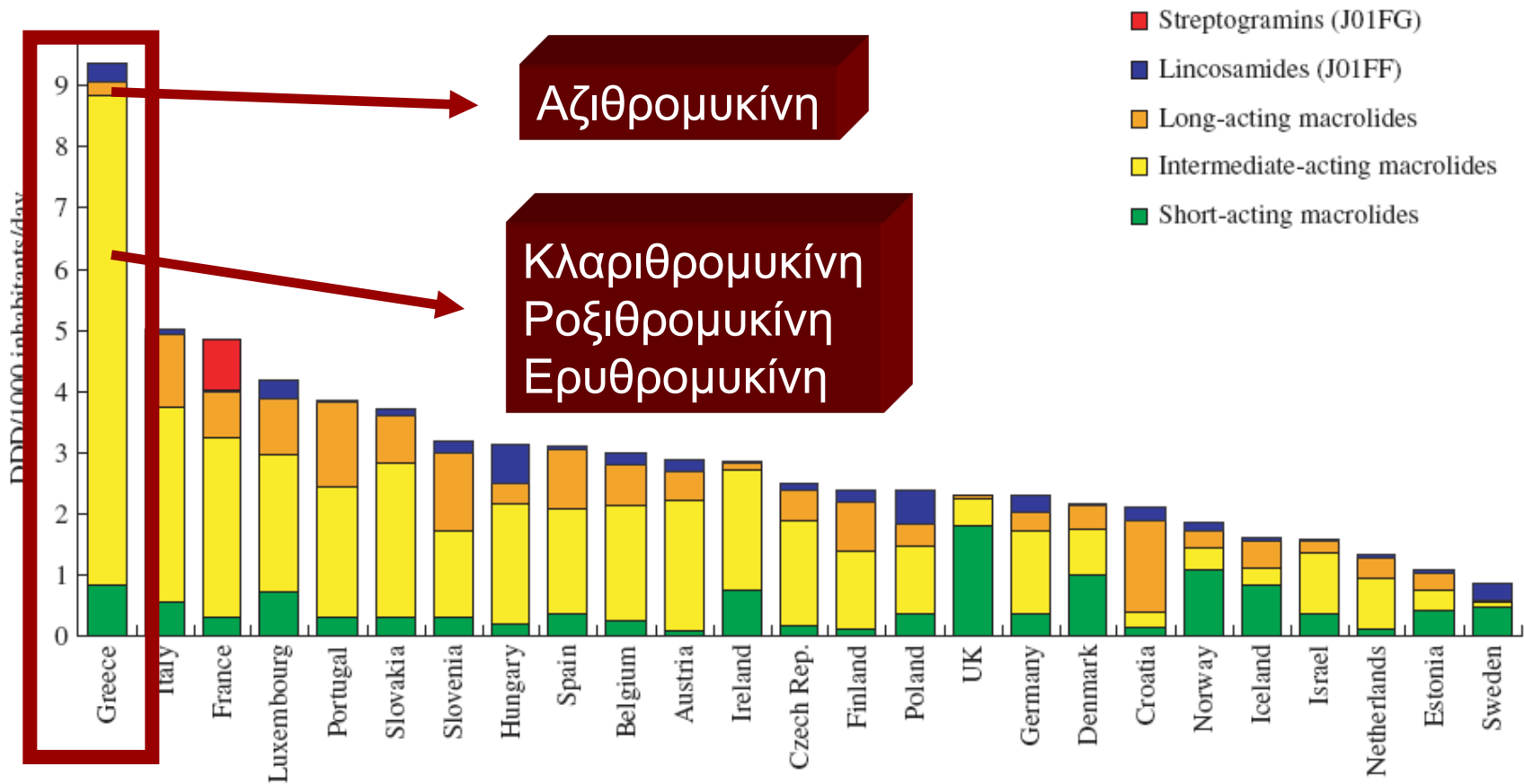
Streptococcus pneumoniae

ΑΤΥΠΑ

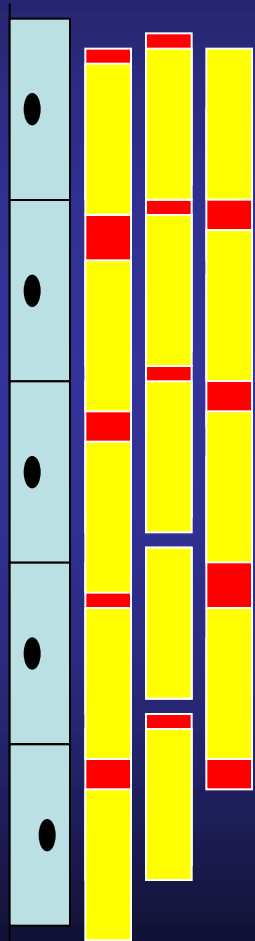
(ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΙ Β-ΛΑΚΤΑΜΕΣ)

ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΜΑΚΡΟΛΙΔΩΝ ΣΕ 25 ΕΥΡΩΠΑΪΚΕΣ ΧΩΡΕΣ: 2003

(Coenen S, et al. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 418)



ΠΩΣ ΕΝΑ ΒΑΚΤΗΡΙΟ ΓΙΝΕΤΑΙ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟ ΣΤΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ; ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟΣ



ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΣ ΜΙΚΡΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ

**ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΤΗΣ ΙΔΙΑΣ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΣ
ΕΧΟΥΝ ΤΗΝ ΙΔΙΑ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ
ΕΠΑΓΩΓΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ;**



ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟ

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΧΛΩΡΙΔΑ

ΜΙΑ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

(Malhotra-Kumar S, et al. *Lancet* 2007; 369: 482)

224 υγιείς εθελοντές

```
graph TD; A[224 υγιείς εθελοντές] --> B[N= 74  
p.os κλαριθρομυκίνη  
500mg x 2 x 7ημέρες]; A --> C[N= 74  
p.os αζιθρομυκίνη  
500mg x 1 x 3ημέρες]; A --> D[N= 38  
p.os placebo x 2 x 7ημέρες]; A --> E[N= 38  
p.os placebo x 1 x 3ημέρες];
```

N= 74

p.os κλαριθρομυκίνη
500mg x 2 x 7ημέρες

N= 74

p.os αζιθρομυκίνη
500mg x 1 x 3ημέρες

N= 38

p.os placebo x 2 x 7ημέρες

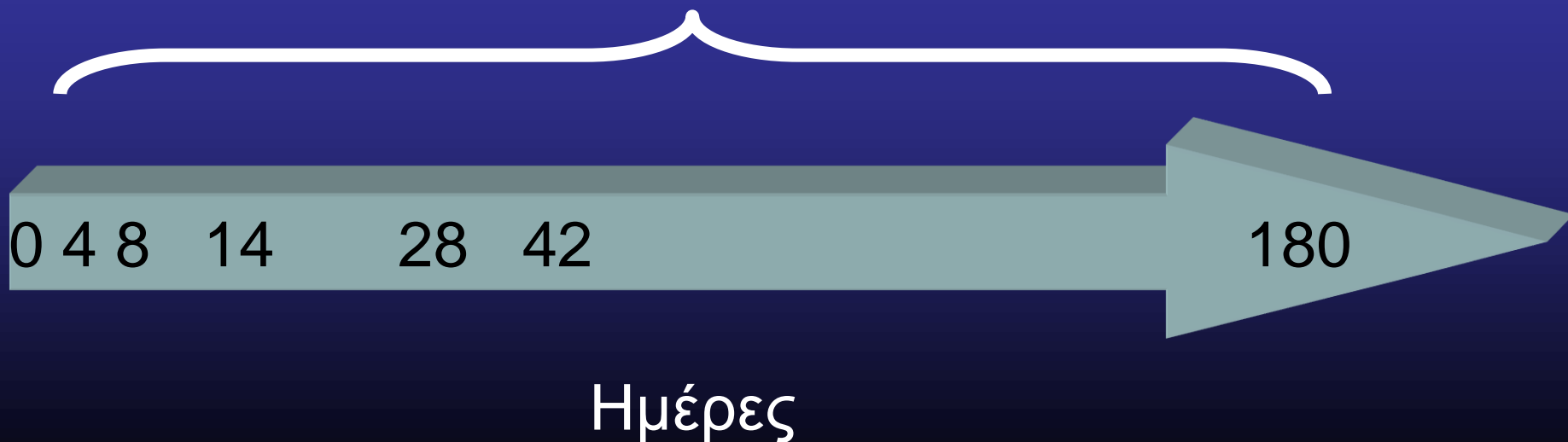
N= 38

p.os placebo x 1 x 3ημέρες

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΕΘΕΛΟΝΤΩΝ

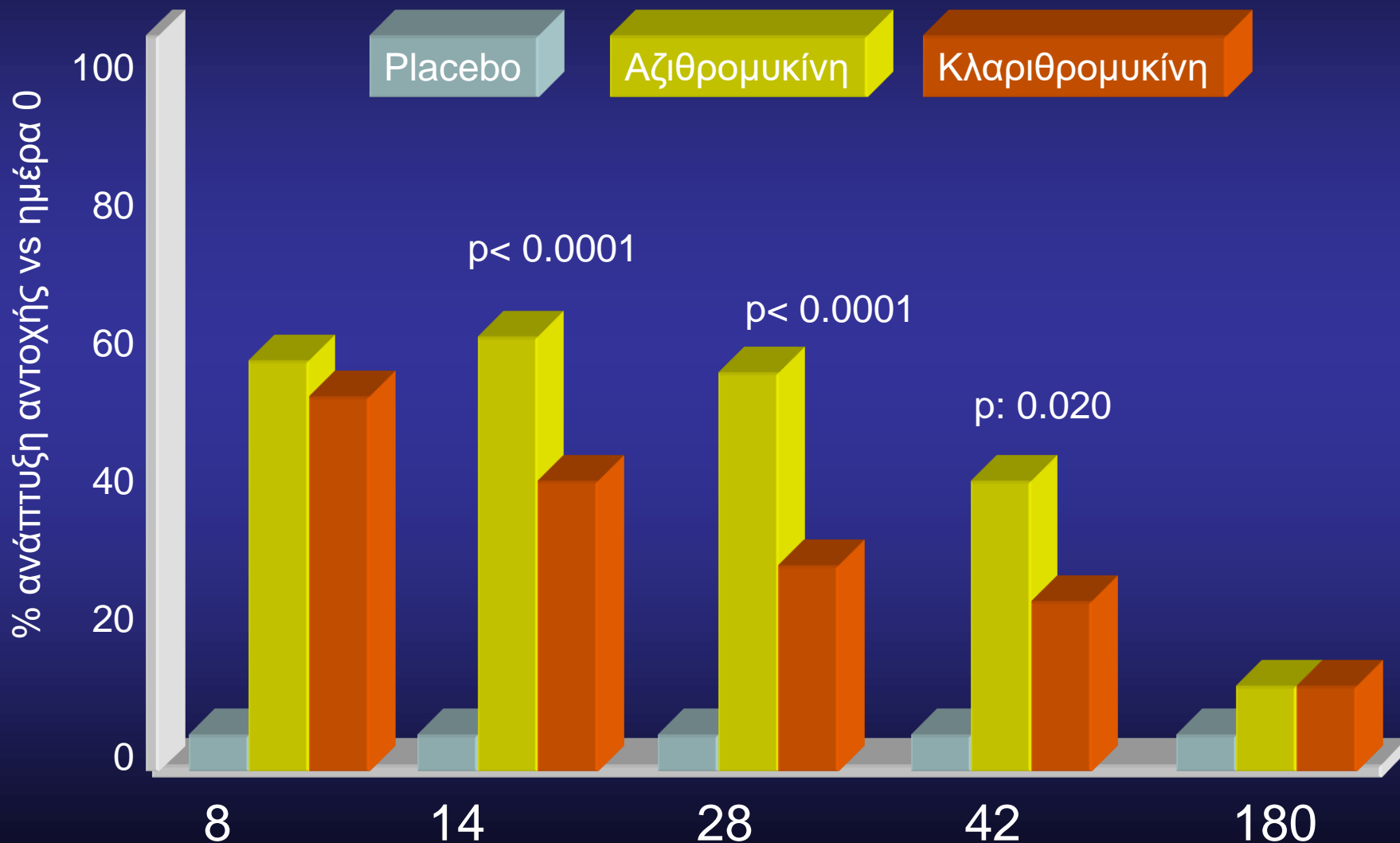
(Malhotra-Kumar S, et al. *Lancet* 2007; 369: 482)

- Καλλιέργεια φαρυγγικού επιχρίσματος
- Ποσοστό ανάπτυξης αντοχής στρεπτοκόκκων

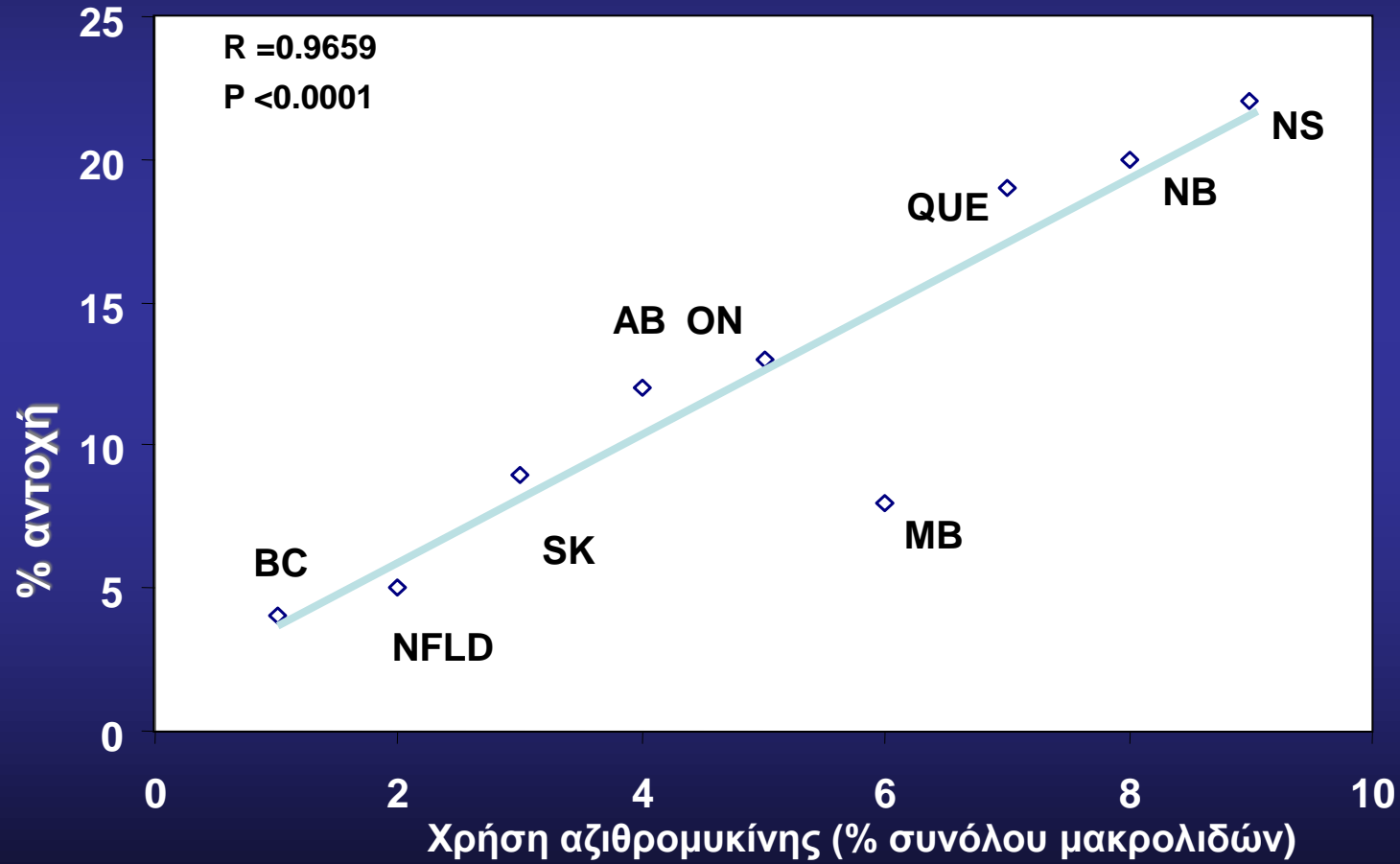


ΚΛΑΡΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ VS ΑΖΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ

(Malhotra-Kumar S, et al. *Lancet* 2007; 369: 482)



ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΑΝΤΟΧΗΣ- ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΑΖΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗΣ



ΑΝΤΟΧΗ ΤΟΥ S.ΡΝΕΥΜΟΝΙΑΕ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Ιανουάριος-Μάρτιος 2000

- 460 απομονώσεις από ρινική φορεία
- 20.2% αντοχή στις μακρολίδες

Volonakis K, et al. Int J Antimicrob Agents 2006; 28: 297

Ιανουάριος-Μάρτιος 2003

- 485 απομονώσεις από ρινική φορεία
- 30.3% αντοχή στις μακρολίδες
- 26.9% σε ενήλικες με πνευμονιοκοκκική πνευμονία

Poulakou G, et al. Int J Antimicrob Agents 2007; 30: 87

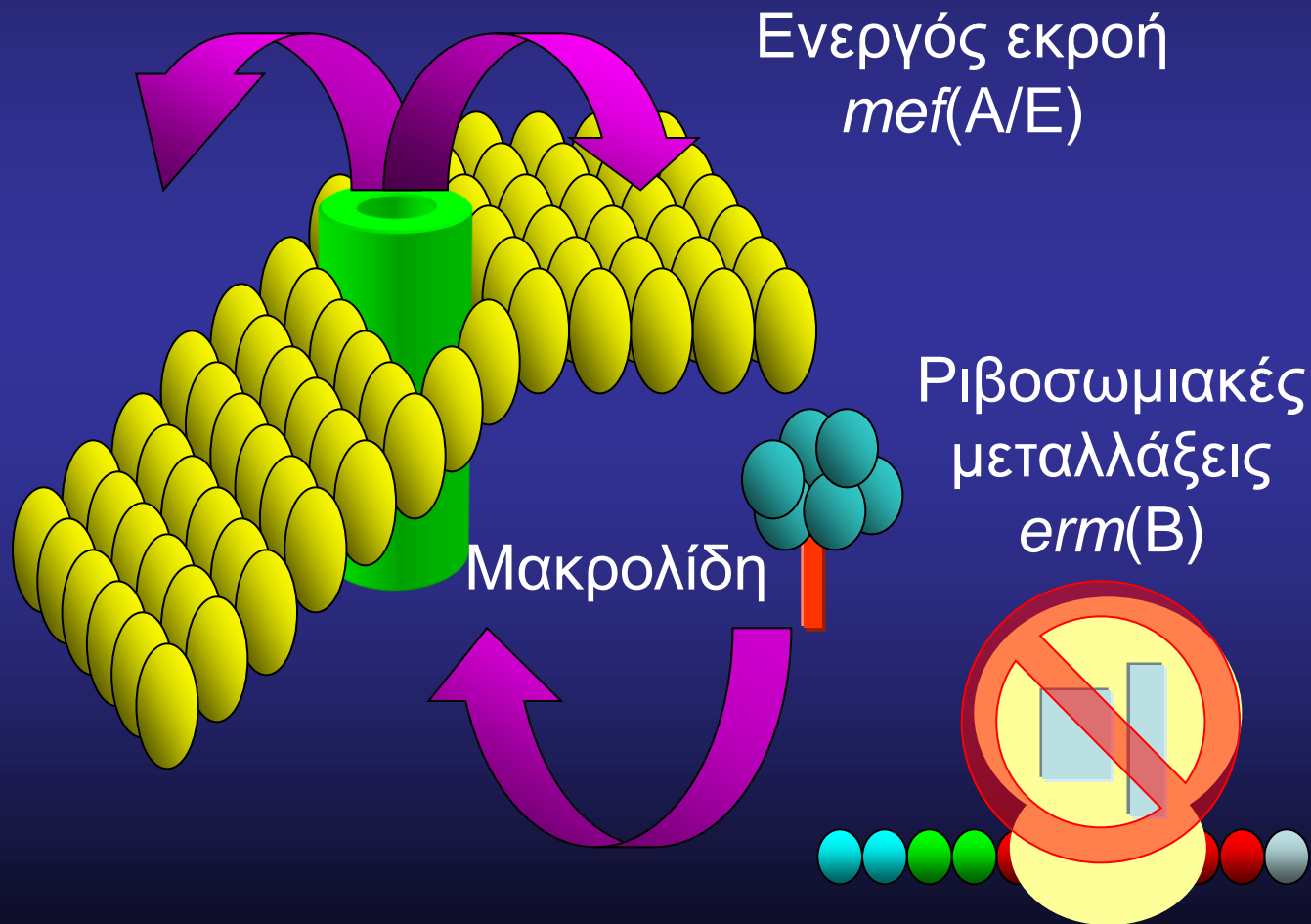
ΚΥΡΙΟΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΝΤΟΧΗΣ ΣΤΙΣ ΜΑΚΡΟΛΙΔΕΣ

- Κατανάλωση μακρολιδών <6 μήνες (ΣΚ: 2.7, p: 0.0004)
- Κατανάλωση αζιθρομυκίνης
- Ιστορικό ΧΑΠ (ΣΚ: 2.0, p: 0.017)

Daneman N, et al. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 342
Iannini PB, et al. *J Chemother* 2007; 19: 536
Metlay JP, et al. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1223

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΤΟΧΗΣ ΣΤΙΣ ΜΑΚΡΟΛΙΔΕΣ

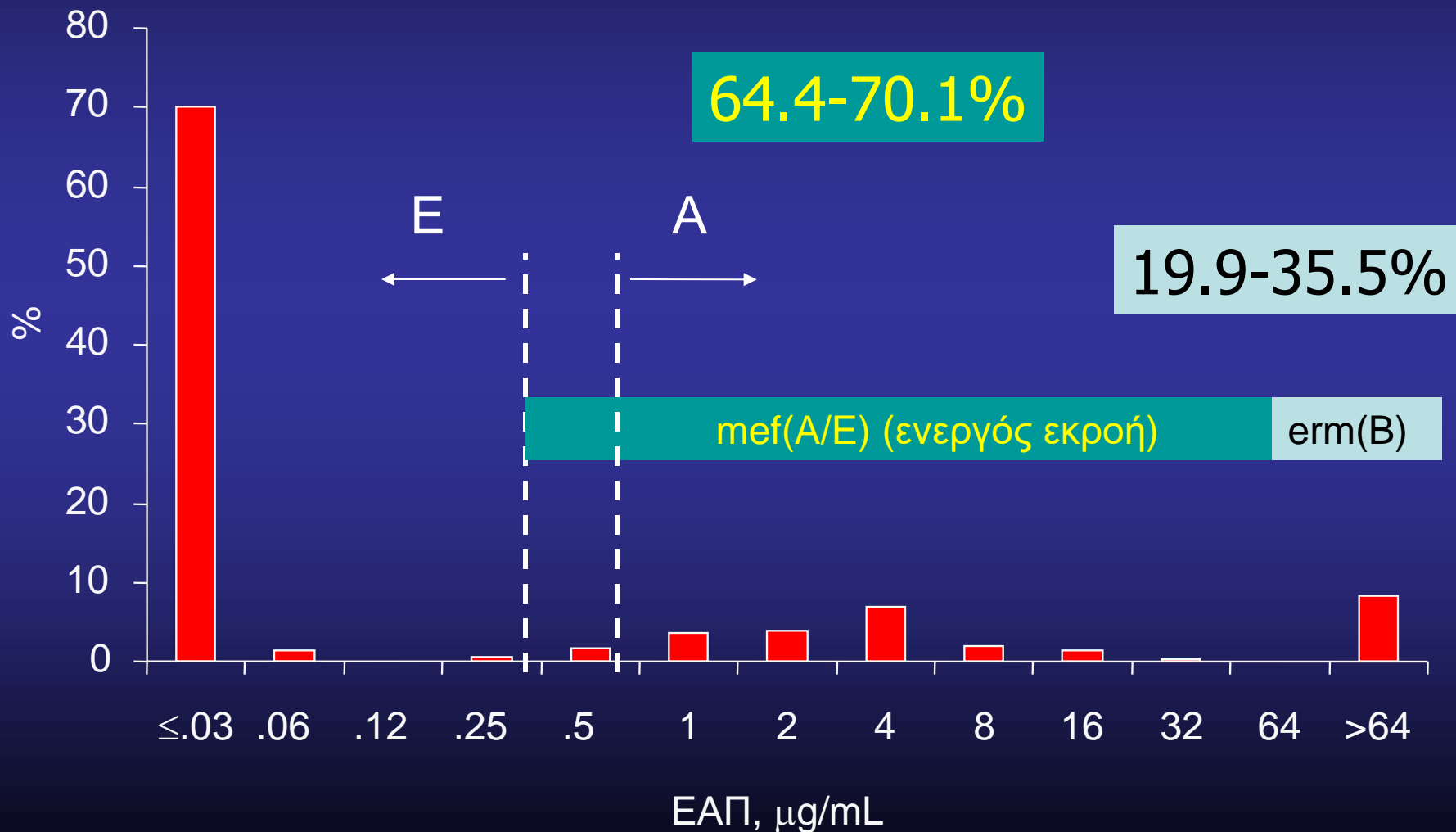
(Jacobs MR. *Am J Med* 2004; 117: 3S)



Η ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

(Daikos GL, et al. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 60: 393

Souli M, et al. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 70)



ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

	Ερυθρομυκίνη	Κλαριθρομυκίνη	Αζιθρομυκίνη
Βιοδιαθεσιμότητα	25%	55%	37%
C_{max} (mg/l)	2	2.4	0.4
$t_{1/2}$ (h)	2	4.9	40
Ιστός/πλάσμα		2-20	100

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

- Ερυθρομυκίνη: per os 500mg x 4,
iv 1g x 3
- Κλαριθρομυκίνη: per os 500mg x 2
- Αζιθρομυκίνη: per os 500mg x 1/3ημ.
- SOS Ηπατικός μεταβολισμός

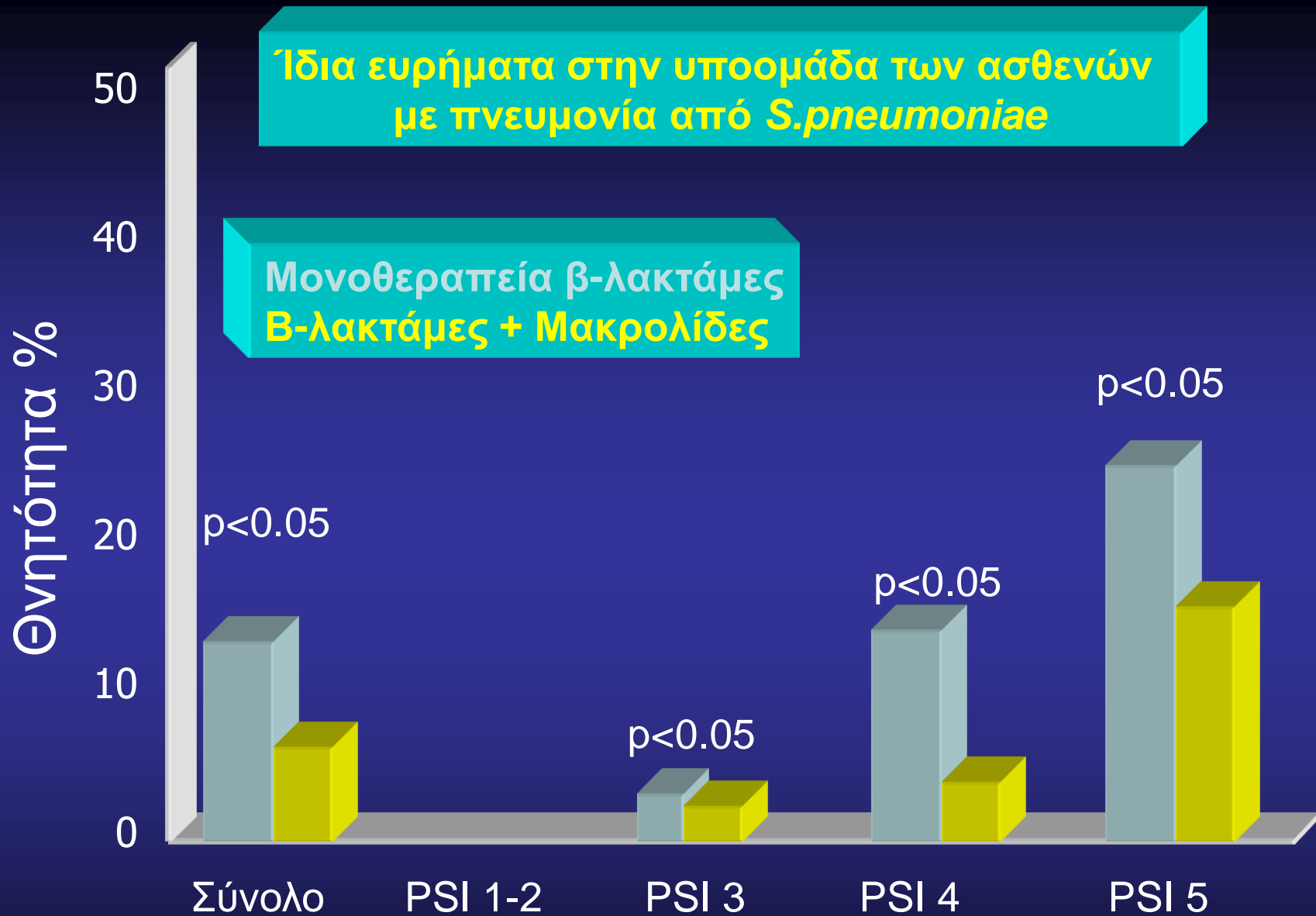


ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

- Μεταλλική γεύση στο στόμα 2.6%
- Διάρροια 3.6%
- Ναυτία 2.6%
- Κοιλιακό άλγος 2.5%
- Κεφαλαλγία-ίλιγγος 1.3%
- Ηπατοτοξικότητα 1.5%

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- Στρεπτοκοκκική κυνάγχη (αλλεργία στις β-λακτάμες)
- LRTIs
- STDs
- Αγωγή εκρίζωσης για *H.pylori* (κλαριθρομυκίνη)
- Νόσος Lyme
- Χημειοπροφύλαξη για MAC και τοξοπλάσμωση



ΜΑΚΡΟΛΙΔΕΣ ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΙΚΗ ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ

β-λακτάμη + μακρολίδη
(n= 238)

>>>

β-λακτάμη
(n= 171)

↓ΣΚ θανάτου*
2.5 φορές (p: 0.03)

β-λακτάμη
+ μακρολίδη

>>>

Λεβοφλοξασίνη
/μοξιφλοξασίνη

↓ΣΚ θανάτου**
2.94 φορές (p: 0.034)
2209 ασθενείς συνολικά

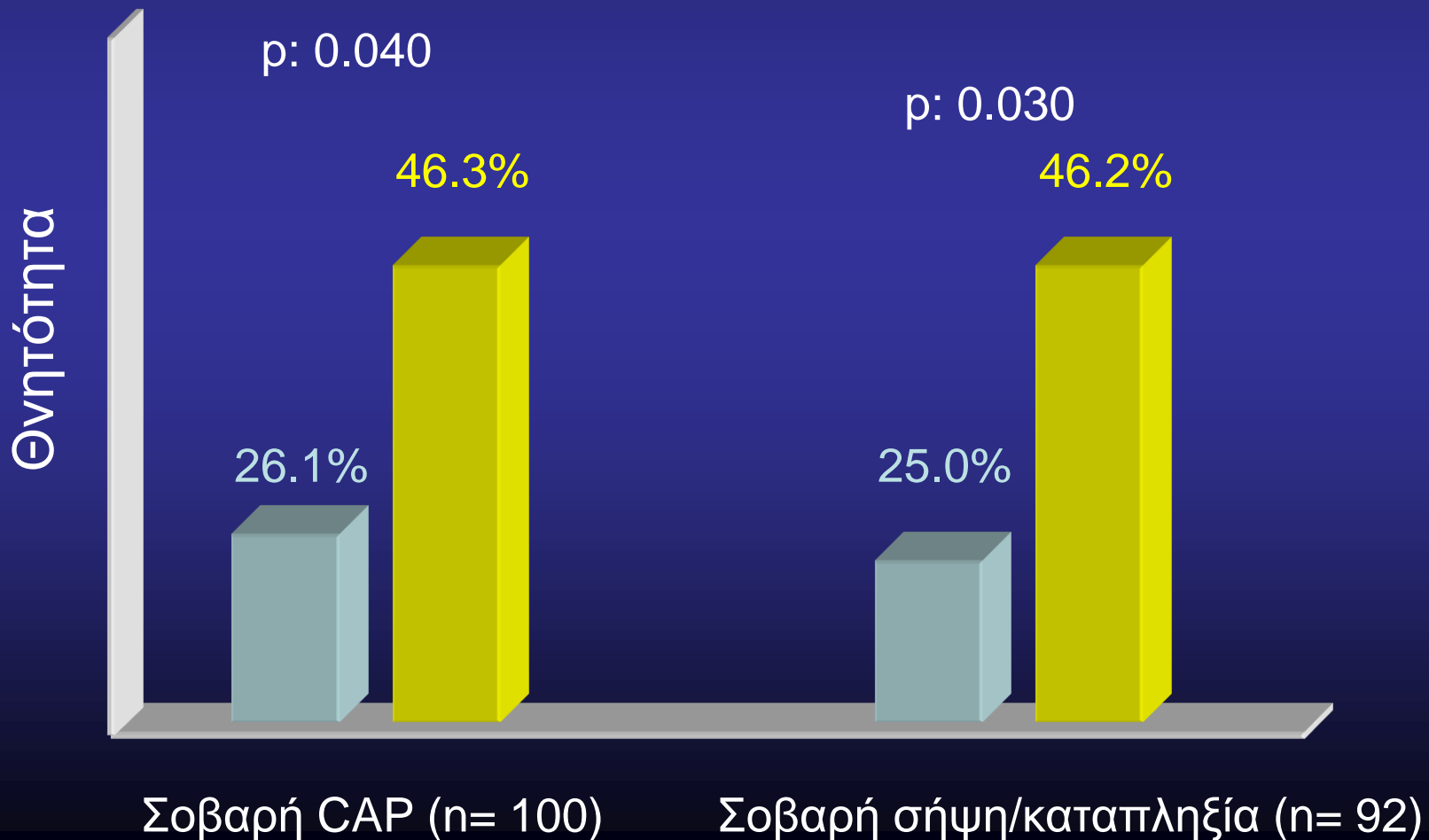
*Martínez JA, et al. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 389

**Matersky ML, et al. *Chest* 2007; 131: 466

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ ΤΗΣ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑΣ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΙΣ 2007 IDSA/ATS ΟΔΗΓΙΕΣ

(Martin-Loeches I, et al. *Intensive Care Med* 2010; 36: 612)

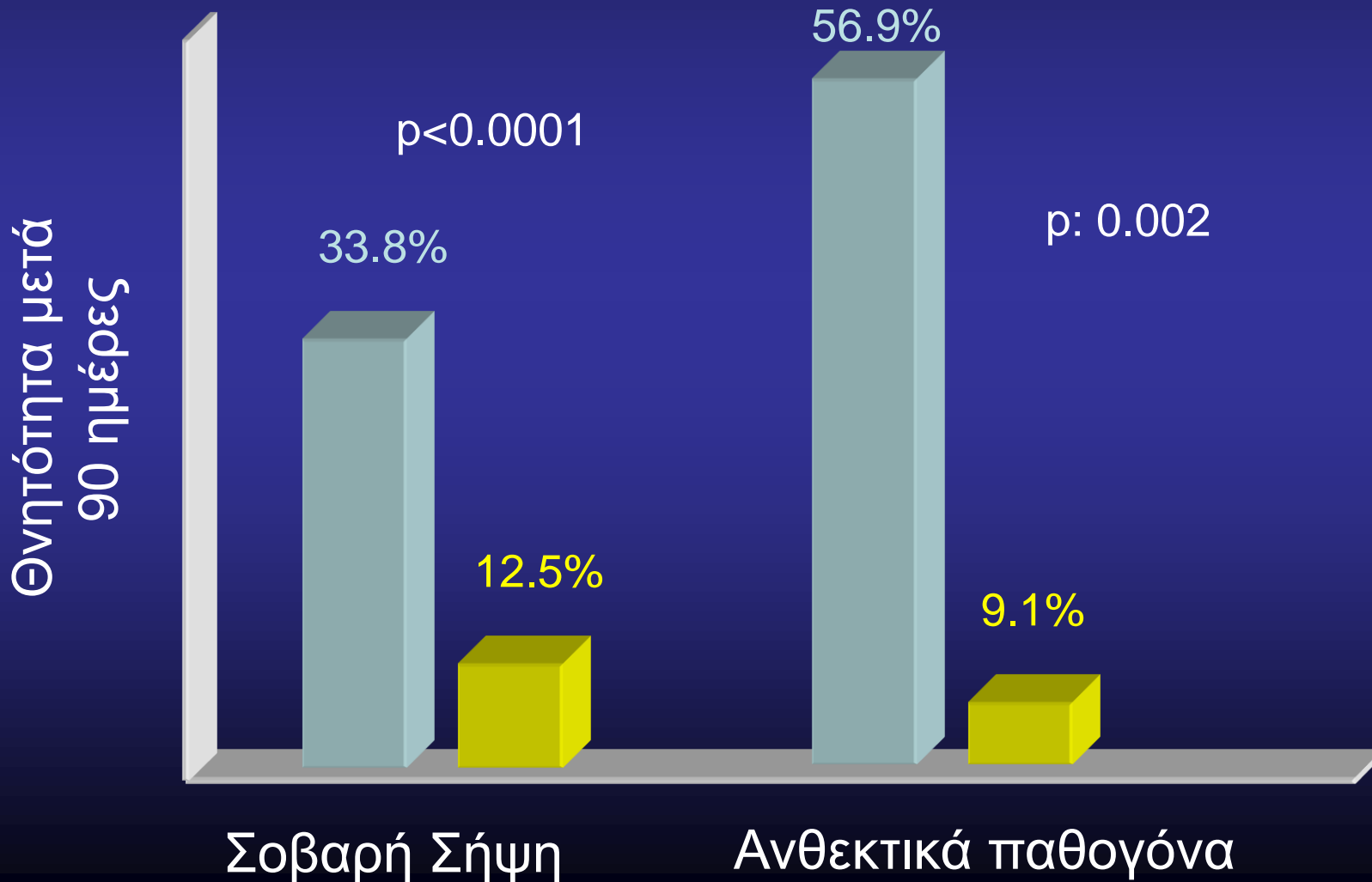
Μακρολίδες Κινολόνες



ΒΑΡΕΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ ΤΗΣ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑΣ

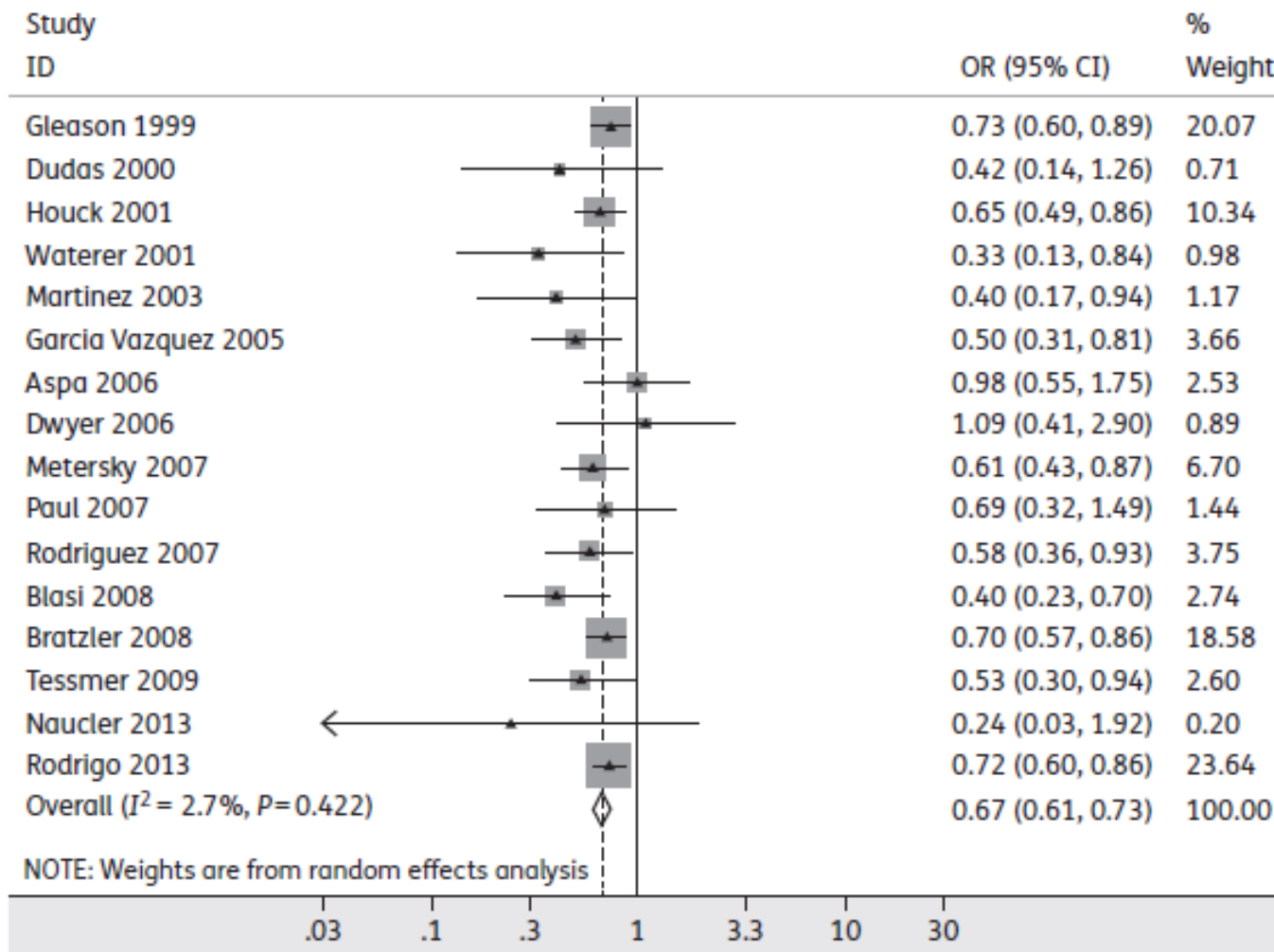
(Restrepo MI, et al. *Eur Resp J* 2009; 33: 153)

(-) Μακρολίδη (n= 133) (+) Μακρολίδη (n= 104)



ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ 16 ΜΕΛΕΤΩΝ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗΣ

(Nie W, et al. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 1441)



Η ΜΟΝΗ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΜΕΛΕΤΗ

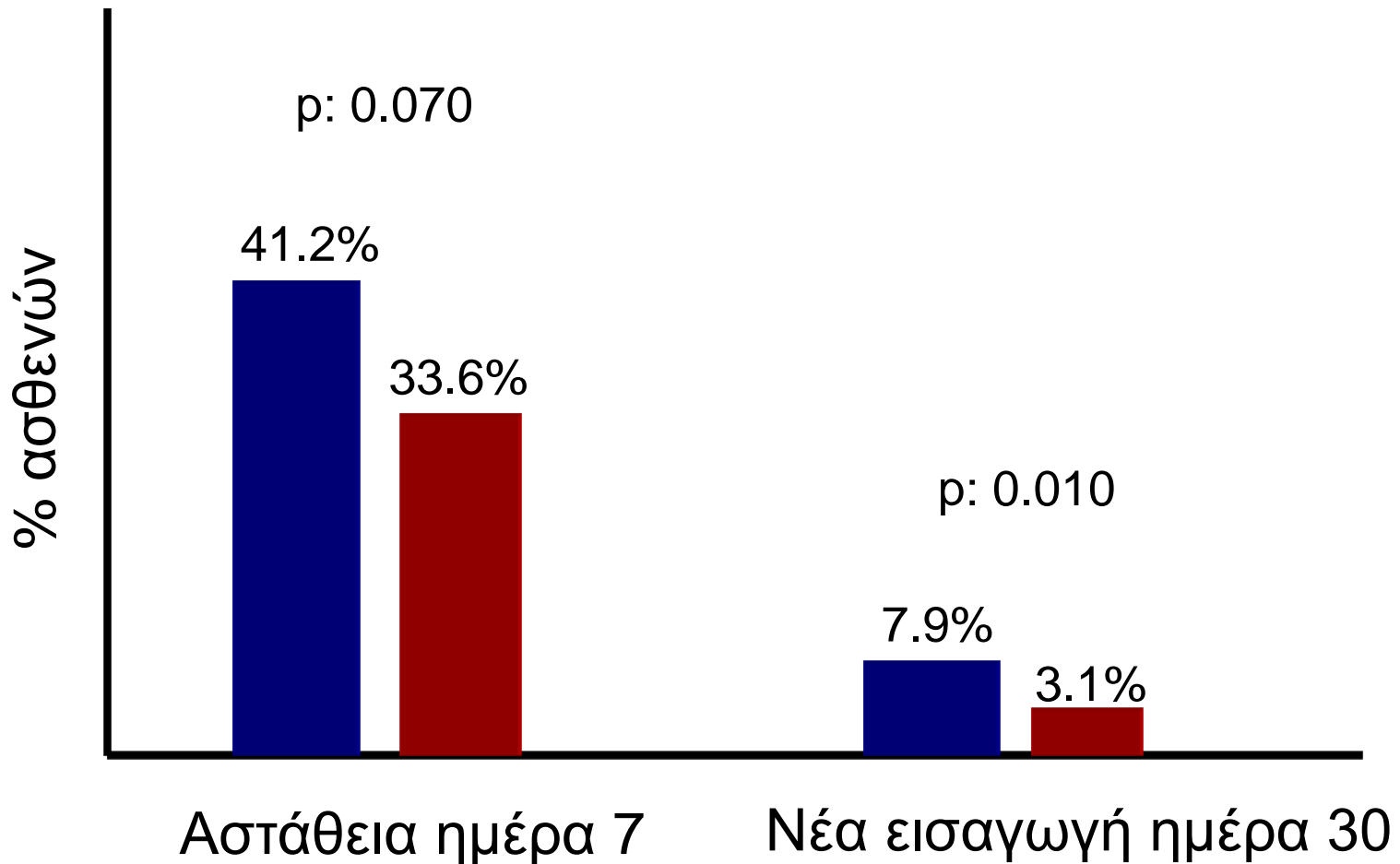
(Garin N, et al. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1894)

- Πνευμονία της κοινότητας
- Κεφουροξίμη ή αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό
- Κλαριθρομυκίνη 500mg x 2 iv ή από του στόματος
- Εικονικό + β-lactam / κλαριθρομυκίνη + β-lactam
- Πρωτογενές καταληκτικό σημείο: απουσία κλινικής σταθερότητας την ημέρα 7
- Υπολογισμός ισχύος για μη-κατωτερότητα

Η ΩΦΕΛΕΙΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΡΟΘΗΚΗ ΚΛΑΡΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗΣ

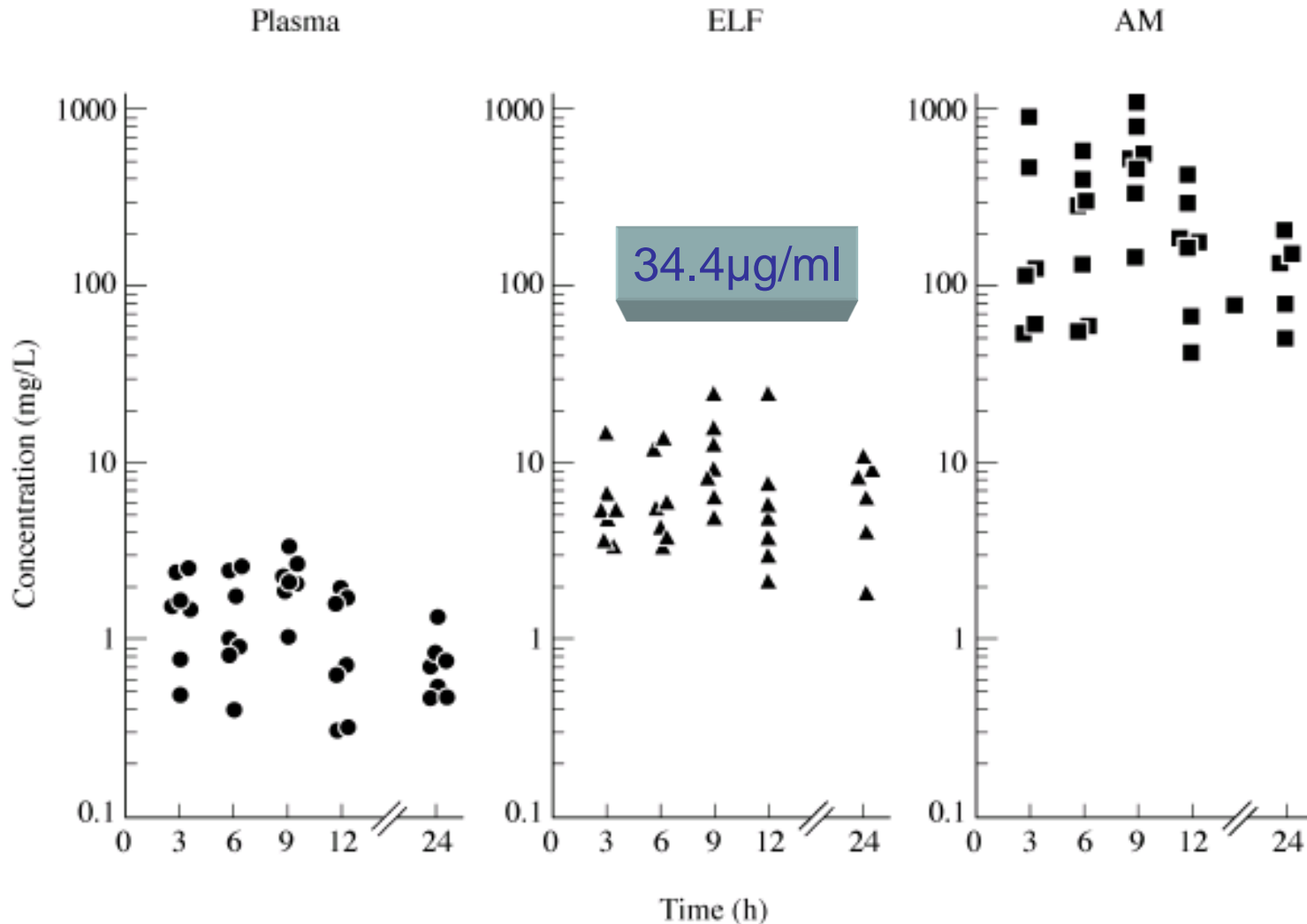
(Garin N, et al. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1894)

Μονιθεραπεία (n= 291) Συνδυασμός (n= 289)



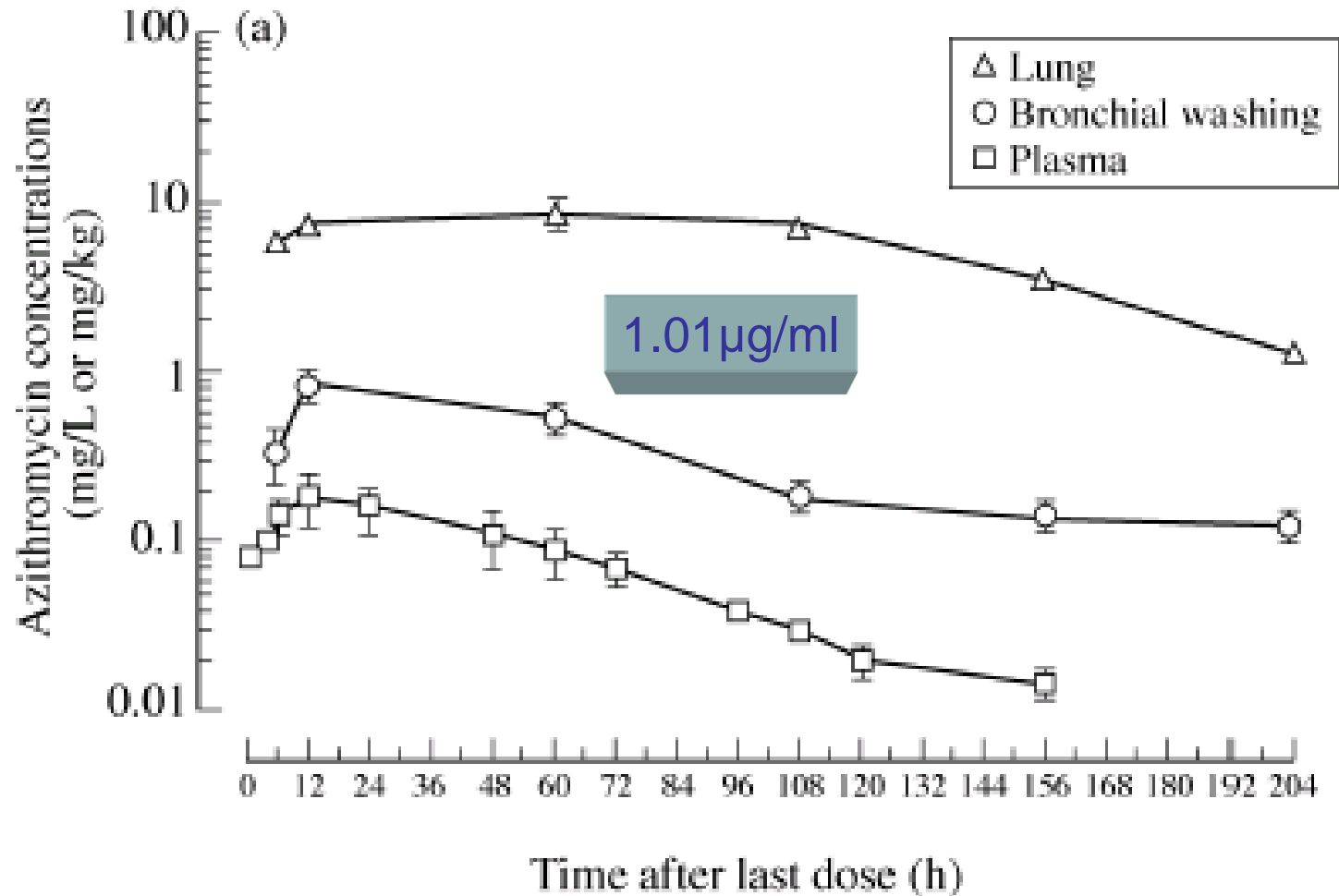
PER OS ΚΛΑΡΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ ΣΤΟΝ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟ ΙΣΤΟ

(Gotfried MH et al. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 450)



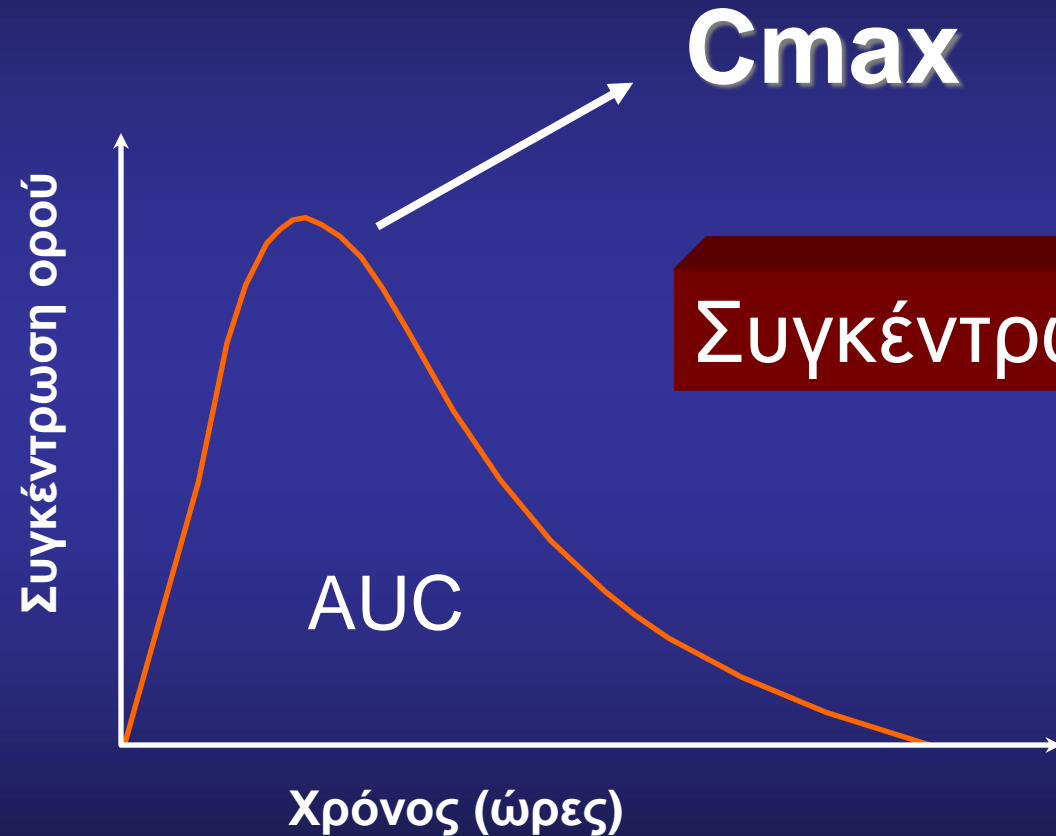
PER OS ΑΖΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ ΣΤΟΝ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟ ΙΣΤΟ

(Danesi R et al. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 939)



ΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΕΣΤΙΑ ΛΟΙΜΩΞΗΣ

(Roberts & Lipman. *Crit Care Med* 2009; 37: 840)



Συγκέντρωση ιστού/ΕΑΠ

$AUC/ΕΑΠ$

>30 αζιθρομυκίνη

>40 κλαριθρομυκίνη

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ/ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΑΚΡΟΛΙΔΩΝ ΕΠΙ ΤΟΥ *S. pneumoniae*

Στελέχη ευαίσθητα στις μακρολίδες

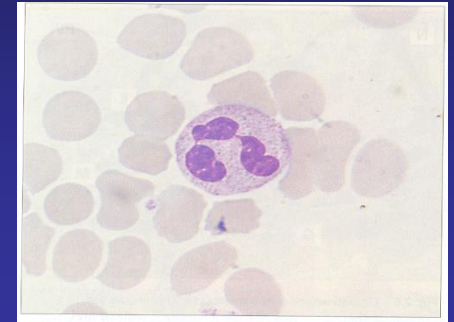
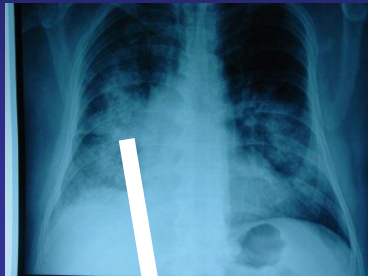
	$\Sigma_{\text{πνεύμονα}}/\text{ΕΑΠ}$	$\Sigma_{\text{αίμα}}/\text{ΕΑΠ}$
Κλαριθρομυκίνη	1000	20
Αζιθρομυκίνη	4	1

Στελέχη με μηχανισμό αντοχής *mef* (A/E)

Κλαριθρομυκίνη	8.5	0.5
Αζιθρομυκίνη	0.15	0.1

ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΜΑΚΡΟΛΙΔΩΝ: Η ΘΕΩΡΙΑ

(Friedlander & Albert. *Chest* 2010; 138: 1202)



ΚΥΨΕΛΙΔΙΚΟ
ΜΑΚΡΟΦΑΓΟ

IL-8

Χυμοκίνες
Ιστική βλάβη

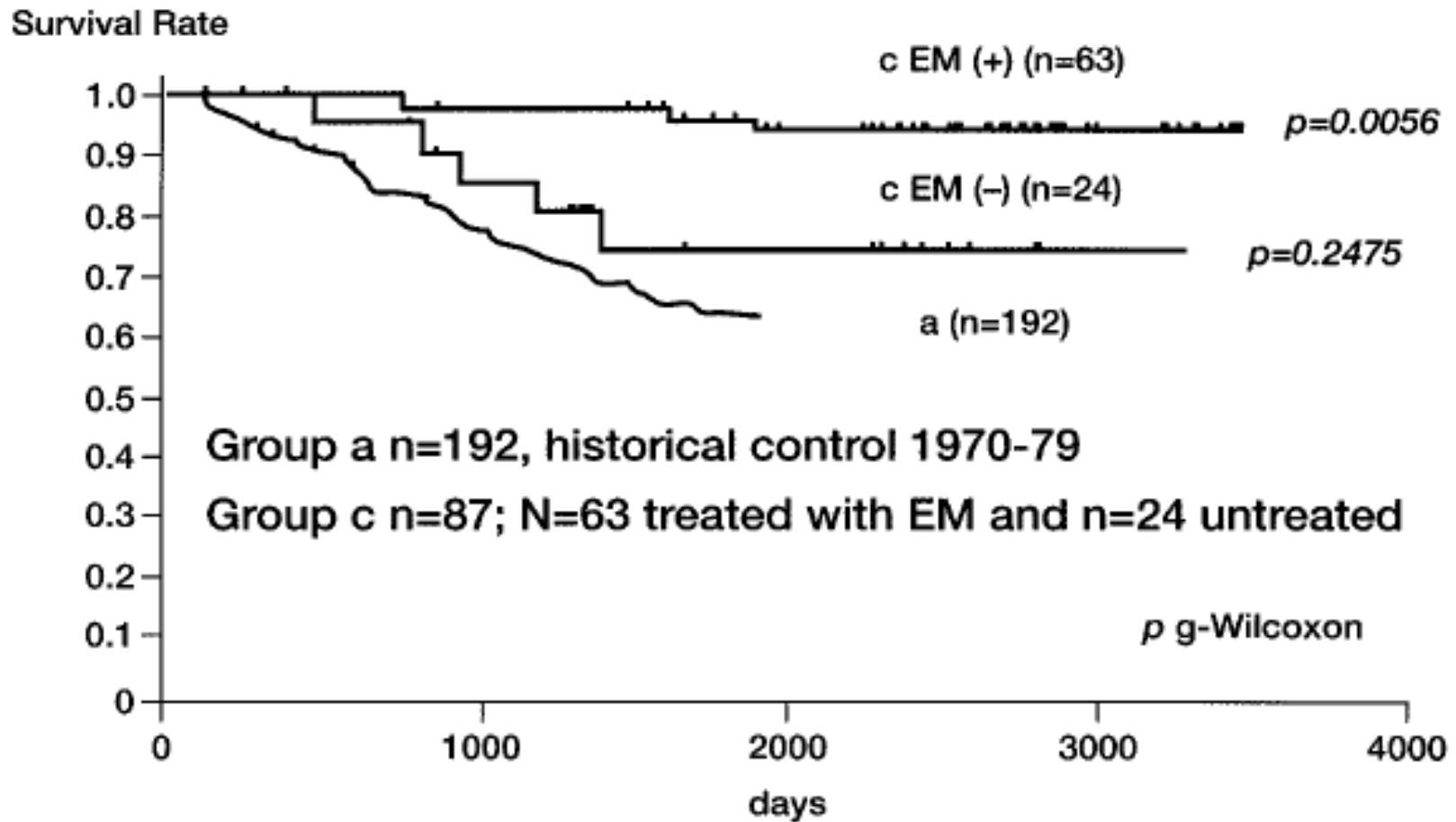
↓ Συλλογή πύου
↓ Απόχρεμψη
↓ Ίνωση

~~Streptococcus pneumoniae~~
+ πνευμονολυσίνη

ΧΡΟΝΙΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΚΑΤΩΤΕΡΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

**ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ
ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ
ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ**

Diffuse panbronchiolitis – effects of macrolides on survival



ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ: ΚΛΑΡΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ 500 MG X 1 ΕΦΟΡΟΥ ΖΩΗΣ
Rubin & Henke. *Chest* 2004; 125: 70S

ΒΡΟΓΧΟΙ ΚΑΙ *P. AERUGINOSA*

(Giamarellos-Bourboulis EJ. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31: 12)



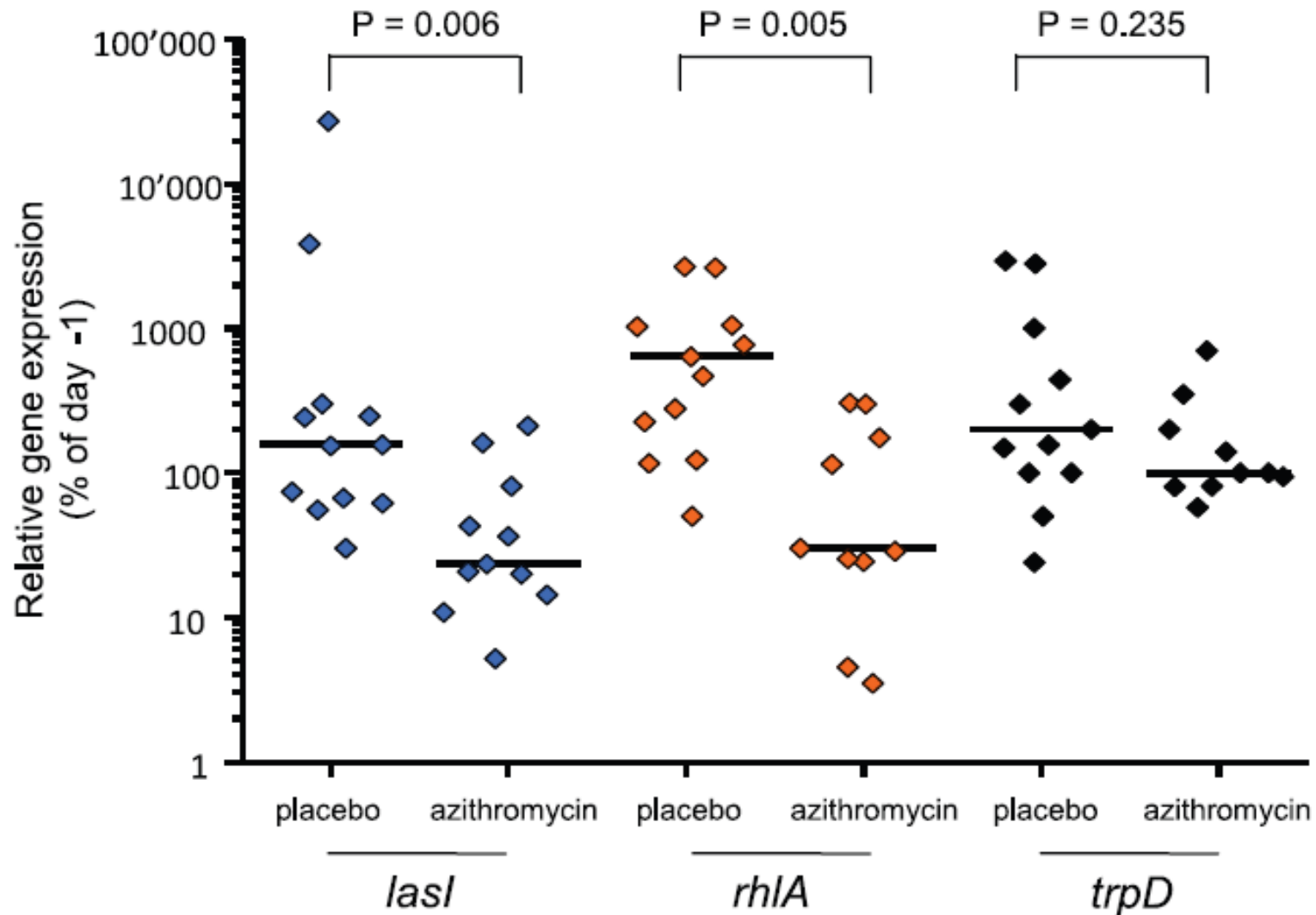
AZIΘΡΟΜΥΚΙΝΗ & ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ

Βιβλ.	Δόση	Ομάδες	Αποτέλεσμα
1	250 mg x 1 x 3mo	Placebo= 30 AZM= 29	↑FEV1, ↓ λοιμώξεις
2	250-500mg x 1 x 6mo	Cross-over	↑FEV1
3	250-500mg x 1 x 6mo	Placebo= 97 AZM= 87	↑FEV1, ↓ λοιμώξεις
4	250-500mg x 1 x 12mo	Placebo= 37 AZM= 35	↑FEV1, ↓ λοιμώξεις

1. Wolter J, et al. *Thorax* 2002; 57: 212
2. Equi A, et al. *Lancet* 2002; 360: 978
3. Saiman L, et al. *JAMA* 2003; 290: 1749
4. Clement A, et al. *Thorax* 2006; 61: 61: 895

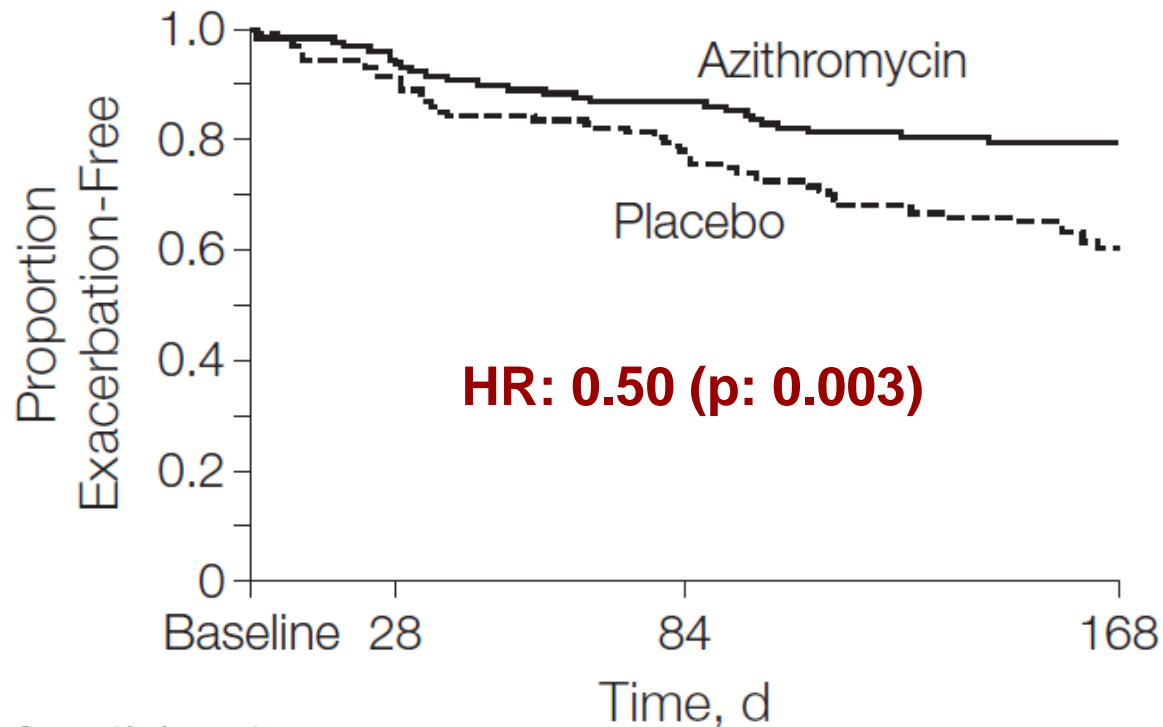
ΑΠΟΔΕΙΞΗ ΤΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ: RCT

(Köhler T, et al. *PLoS Pathog* 2010; 6: e1000883)



ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΖΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ ΚΑΙ *P.AERUGINOSA* (-)

(Saiman L, et al. *JAMA* 2010; 303: 1707)



No. of participants	Baseline	28	84	168
Azithromycin	131	122	111	69
Placebo	129	117	97	47

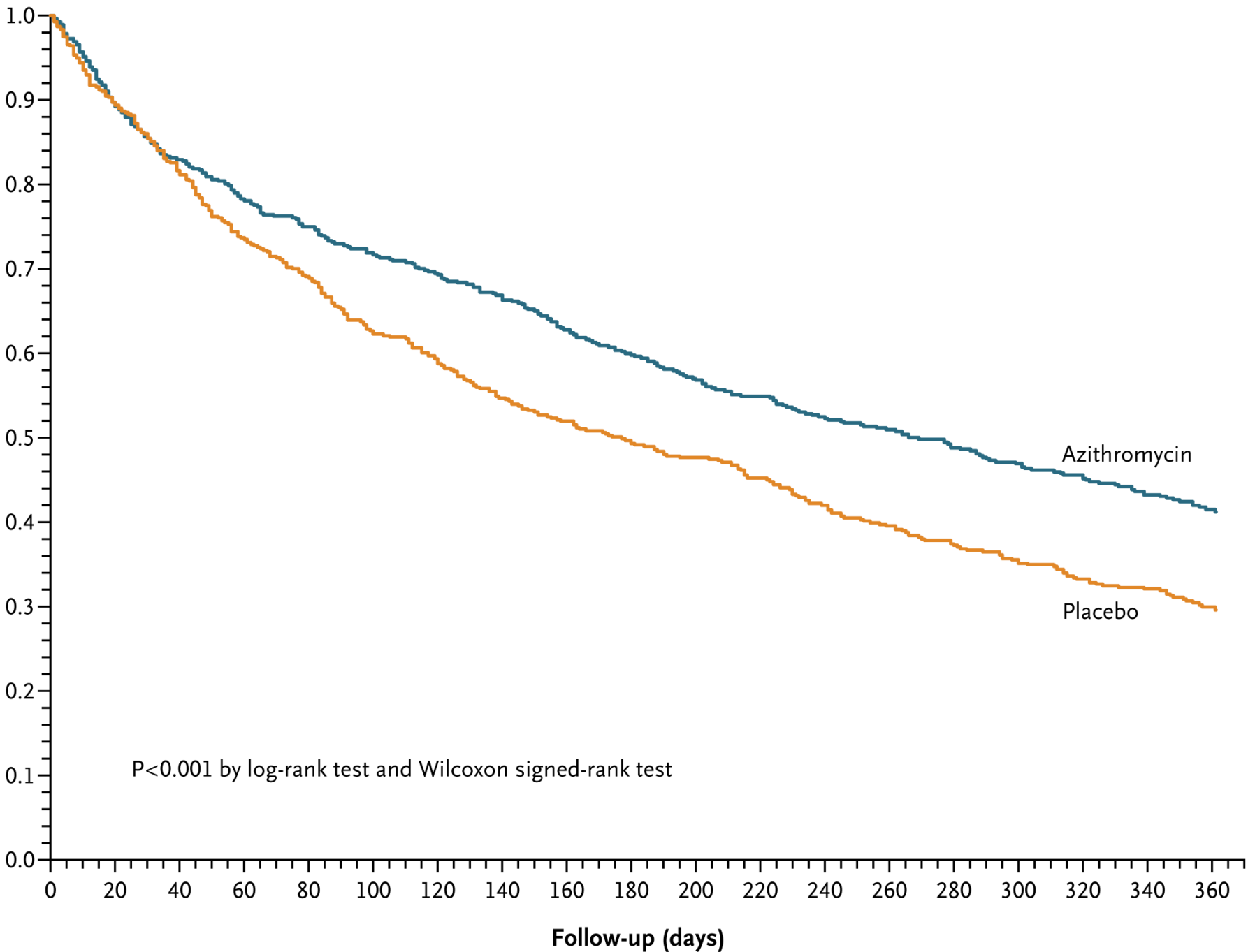
ΑΖΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΩΝ ΕΞΑΡΣΕΩΝ ΤΗΣ ΧΑΠ (1)

(Albert RK, et al. *N Engl J Med* 2011; 365: 689)

- Διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη
- >40 έτη, με ΧΑΠ, ≥10 πακέτα-έτη, FEV1<70%
- +οξυγόνο ή συστηματικά γλυκοκορτικοειδή x 1 έτος
- Εικονικό ή αζιθρομυκίνη 250mg/ημέρα x 1 έτος

	Εικονικό (n=558)	Αζιθρομυκίνη (n =559)
FEV1/FVC (%)	42 ± 13	43 ± 13
Στάδιο κατά Gold (%)		
II	26	26
III	40	40
IV	34	33

Proportion Free of COPD Exacerbations



Azithromycin

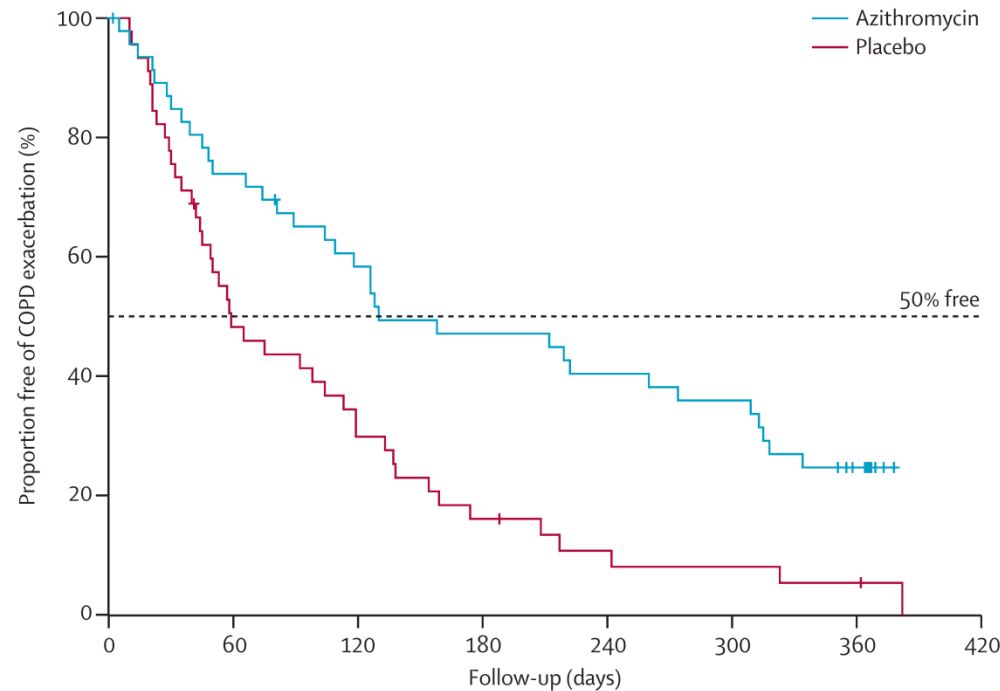
Placebo

P<0.001 by log-rank test and Wilcoxon signed-rank test

ΑΖΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΩΝ ΕΞΑΡΣΕΩΝ ΤΗΣ ΧΑΠ (2)

(Albert RK, et al. *N Engl J Med* 2011; 365: 689)

- Διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη
- ≥ 18 έτη, με ΧΑΠ κατά Gold, ≥ 3 εξάρσεις/έτος
- Εικονικό (n= 47) ή αζιθρομυκίνη (n= 45) 500mg/2^η ημέρα x 1 έτος



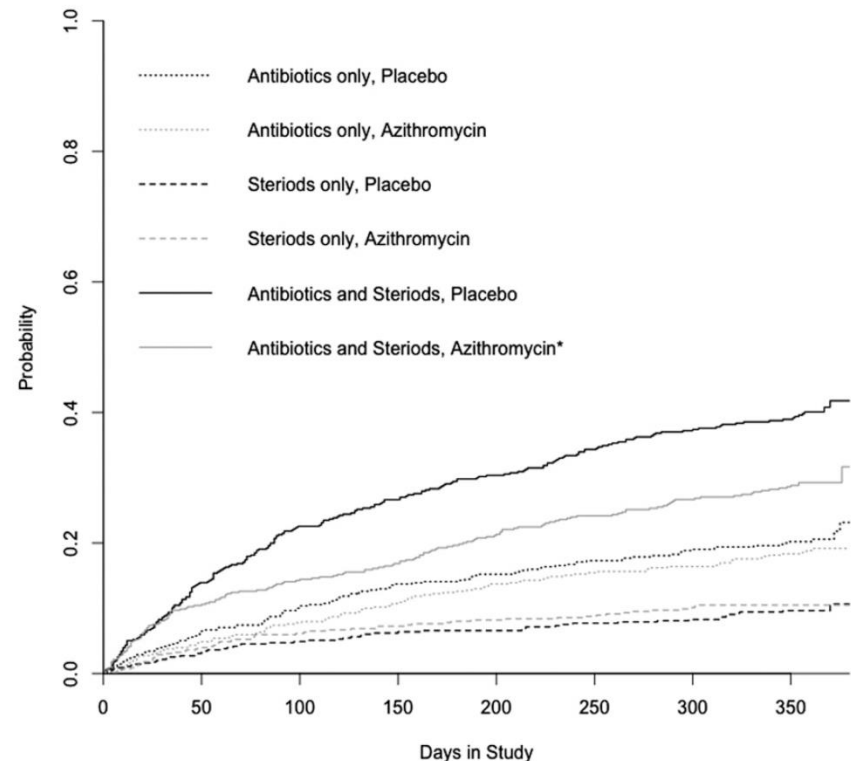
Number at risk

Azithromycin	47	34	26	21	18	16	8
Placebo	45	20	12	6	3	2	1

ΑΖΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΕΞΑΡΣΕΩΝ ΤΗΣ ΧΑΠ

(Han MK, et al. *Am J Resp Crit Care Med* 2014; 189: 1503)

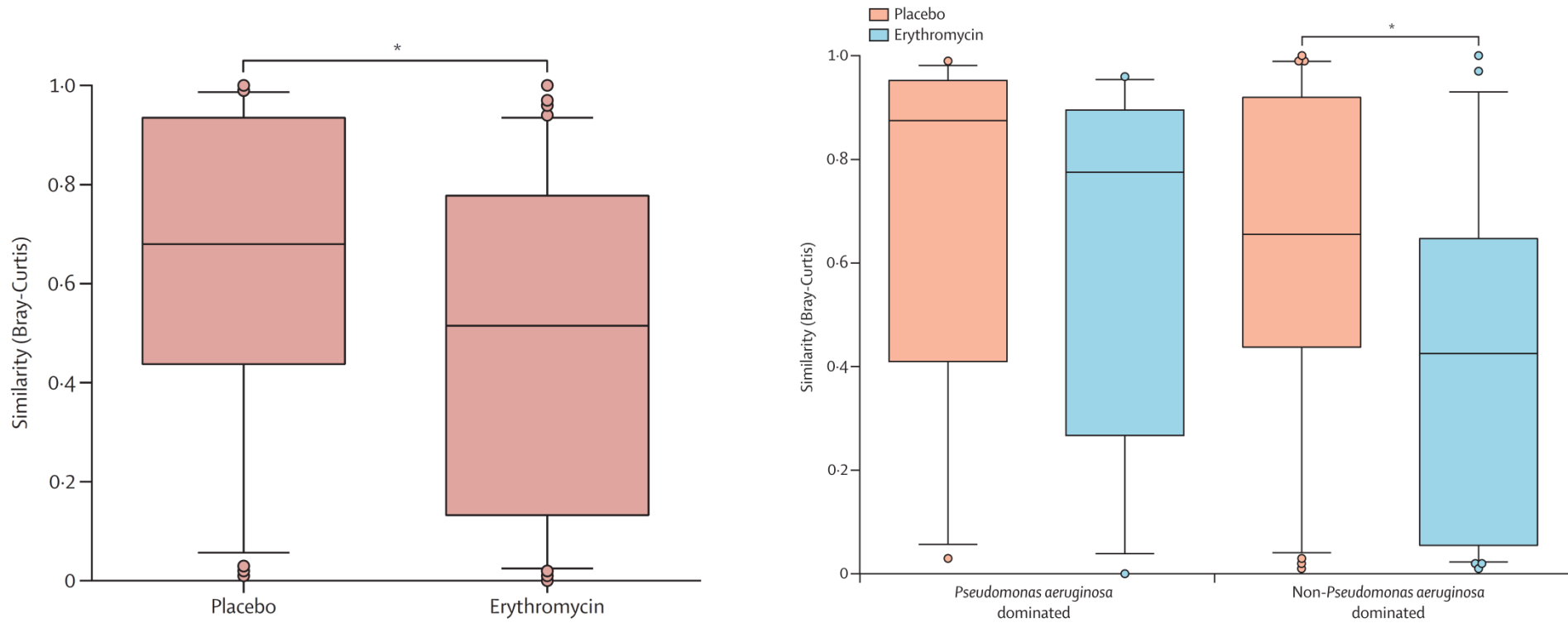
- Διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη
- >40 έτη, ΧΑΠ, νοσηλεία σε νοσοκομείο ή επίσκεψη σε ΤΕΠ ή χρήση O₂ κατά το τελευταίο έτος
- Εικονικό (n=556) ή αζιθρομυκίνη (n=557) 250mg/ημέρα x 1 έτος

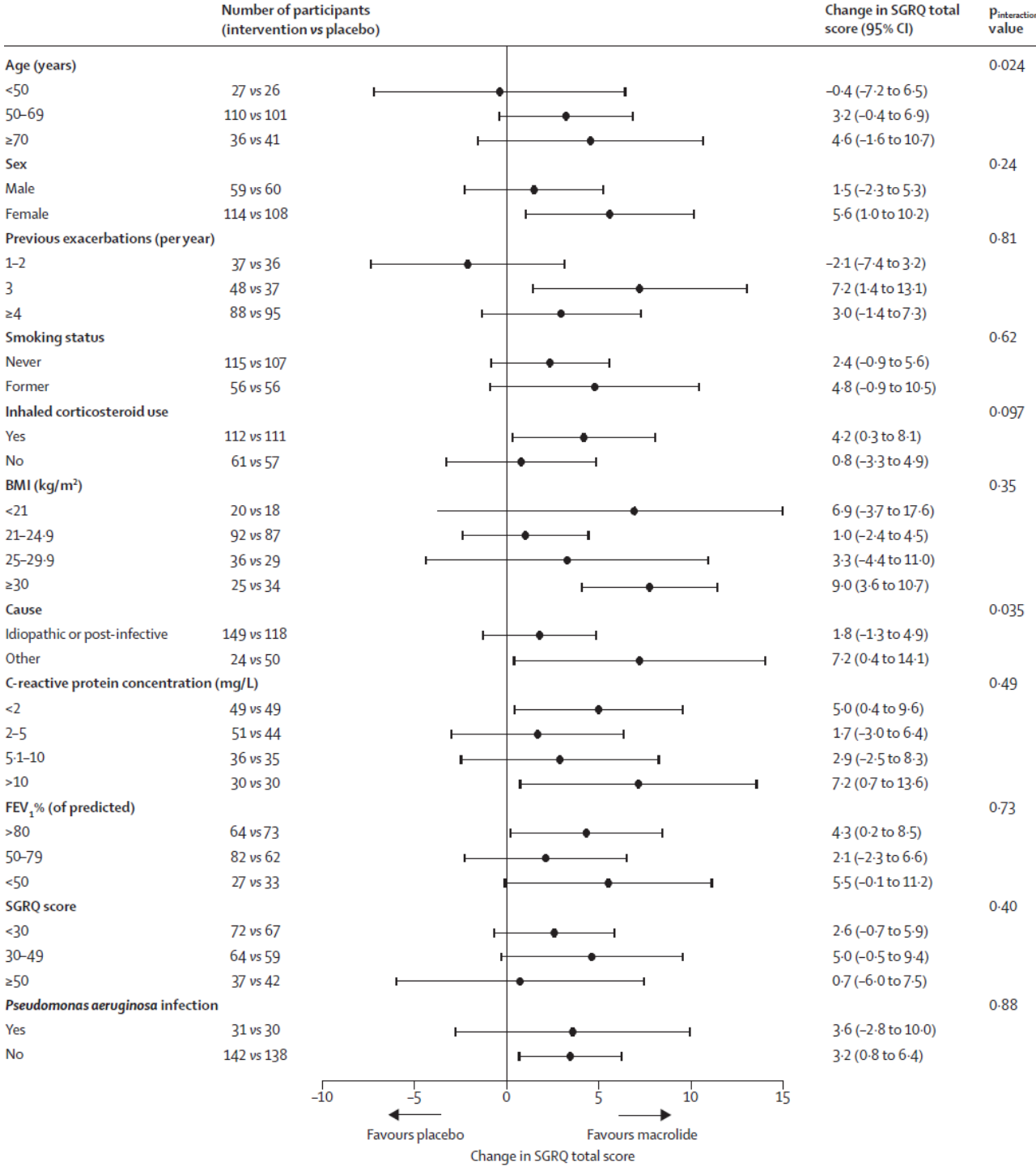


ΕΡΥΘΡΟΜΥΙΚΗ & ΣΥΣΤΑΣΗ ΤΗΣ ΧΛΩΡΙΔΑΣ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

(Rogers GB, et al. *Lancet Resp Med* 2014; 2: 988)

- Διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη BLESS
- Ενήλικοι με βρογχεκτασίες (HRCT) χωρίς κυστική ίνωση
- Εικονικό (n= 42) ή ερυθρομυκίνη (n= 44) 400mg x 2/ημέρα





ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΡΙΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΒΡΟΓΧΙΕ ΚΤΑΣΙΕΣ

(Chelmers JD, et al. *Lancet Resp Med* 2019; 7: 845)

ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΑΠΟΔΕΙΧΘΕΙ Η ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΜΑΚΡΟΛΙΔΩΝ;

- Πνευμονία με υψηλή θνητότητα
- Στελέχη εκτός του αντιμικροβιακού φάσματος των μακρολιδών

ΑΝΟΣΟΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗΣ ΣΗΨΗΣ ΑΠΟ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΗΡΑ (VAR)

www.clinicaltrials.gov (NCT 00297674)

Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. *Clin Infect Dis* 2008; 46; 1157

200 ασθενείς
(VAP + σήψη/σοβαρή σήψη/σηπτική καταπληξία)

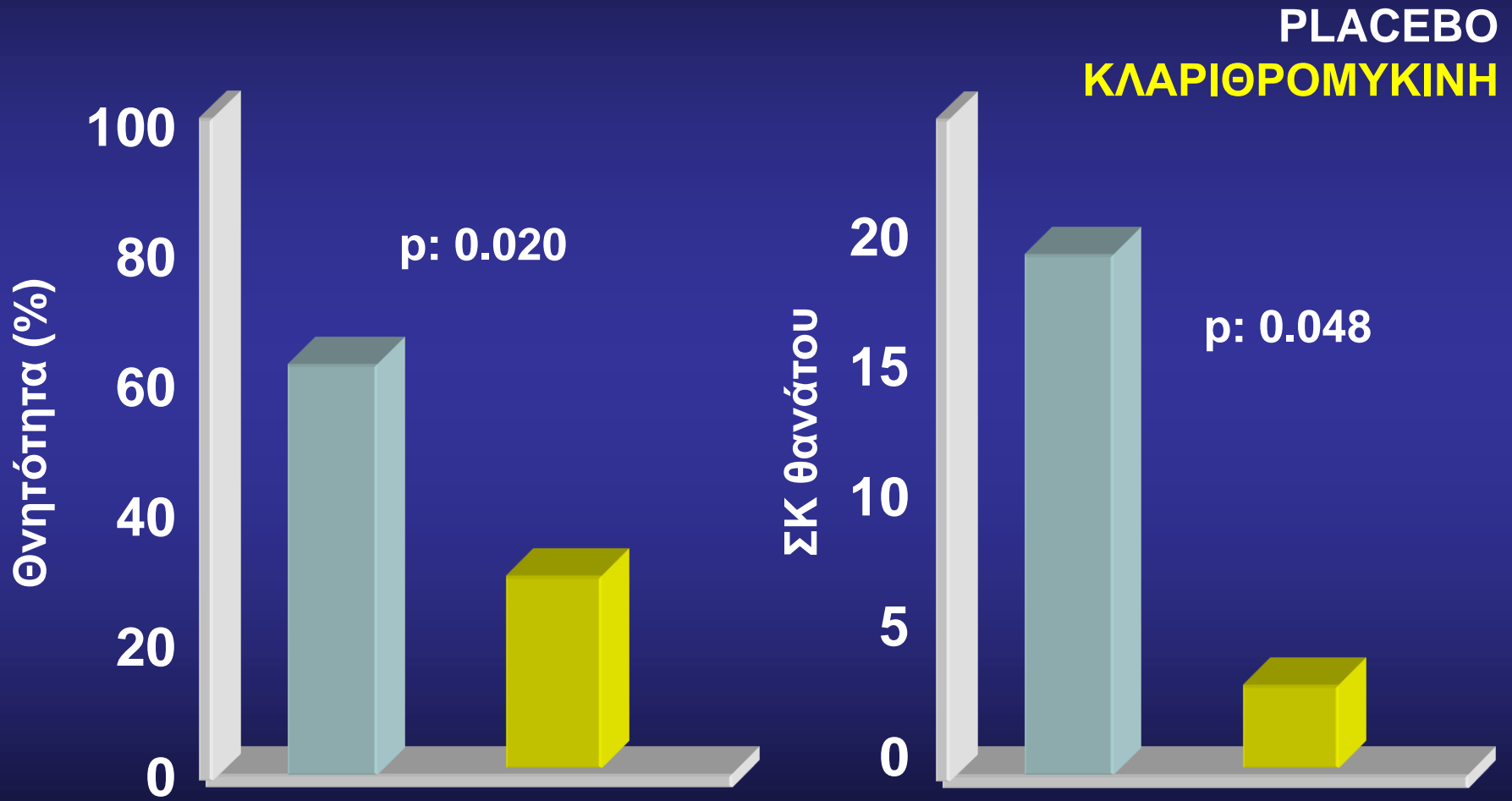
```
graph TD; A[200 ασθενείς (VAP + σήψη/σοβαρή σήψη/σηπτική καταπληξία)] --> B["(100) PLACEBO + ANTIBIOTIKA"]; A --> C["(100) ΚΛΑΡΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ + ANTIBIOTIKA"]; style B fill:#f0f0f0,stroke:#333,stroke-width:1px; style C fill:#f0f0f0,stroke:#333,stroke-width:1px;
```

(100) PLACEBO + ANTIBIOTIKA

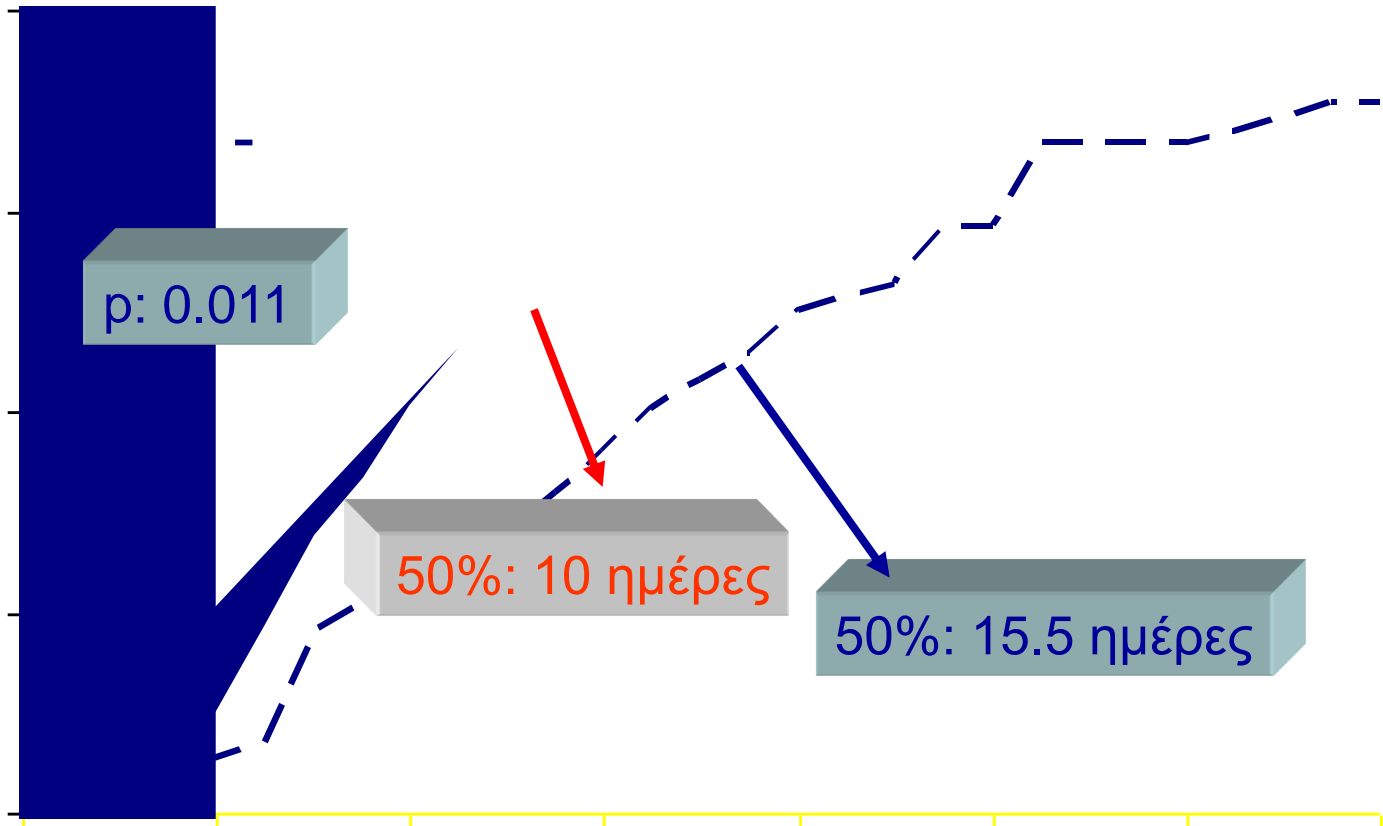
(100) ΚΛΑΡΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ + ANTIBIOTIKA

64% τεκμηρίωση παθογόνων
ΟΛΑ πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ ΚΑΙ MODS



ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗ ΛΥΣΗ ΤΗΣ VAR



ΜΑΚΡΟΛΙΔΕΣ: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- ΠΑΝΤΑ στη θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας
- Νοσοκομειακή πνευμονία
- Ημερήσια χρόνια χορήγηση σε πάσχοντες από βρογχεκτασίες, κυστική ίνωση

