

# ANTIBIOTICI NEL TRATTAMENTO DELLA BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA RIACUTIZZATA

Prescrivere

ALESSANDRO ROSSI

Responsabile Area Malattie Infettive, SIMG

È risaputo che il decorso clinico della Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) risulti spesso aggravato da episodi di riacutizzazione caratterizzati da un insieme di segni e sintomi, il cui precoce riconoscimento è sicuramente compito del Medico di Medicina Generale (MMG), che per primo viene chiamato o interviene in modo attivo a controllare il decorso clinico di questo tipo di pazienti. Nella Tabella I sono richiamate le manifestazioni cliniche che, in diversa misura, si associano alle riacutizzazioni della BPCO.

Esistono diverse classificazioni della severità delle riacutizzazioni di BPCO. La più conosciuta è sicuramente quella di Anthonisen del 1987<sup>1</sup>, che riportiamo in Tabella II.

In un lavoro pubblicato nel 2004 sull'*European Respiratory Journal*<sup>2</sup>, Celli et al. presentavano un quadro di confronto per la diagnosi ed il trattamento delle BPCO tra le diverse *position paper*. Le riacutizzazioni possono essere così classificate sia rispetto al tipo (Anthonisen) che rispetto alla gravità (Tab. III).

Come si può notare dalla Tabella III, l'unica procedura diagnostica sempre richiesta nei diversi livelli di gravità è la saturimetria di O<sub>2</sub>. La messa a disposizione da parte delle Aziende Sanitarie di un saturimetro per i MMG, a fronte di una spesa irrisoria, gioverebbe certamente a ridurre ricoveri inappropriati ed a consentire un controllo più efficace di questa patologia così diffusa.

Lo sviluppo di un'infezione a livello dell'albero bronchia-

**TABELLA I**  
Segni e sintomi associati a riacutizzazioni di BPCO

## A) SEGNI E SINTOMI RESPIRATORI

- Incremento della dispnea
- Respiro corto e sibilante
- Incremento della tosse
- Incremento dell'escreato
- Presenza di escreato purulento

## B) SEGNI E SINTOMI GENERALI

- Astenia
- Febbre
- Malessere
- Confusione mentale, cianosi, tachicardia, ipotensione (nei casi gravi)

le viene generalmente ritenuta la causa più frequente delle riacutizzazioni di BPCO. In realtà, il rilievo di movimenti anticorpali sierologici nei confronti di virus o la presenza di batteri nell'escreato non corrisponde sempre a manifestazioni cliniche di riacutizzazione<sup>3</sup>. Ma anche in questi casi i microrganismi possono svolgere un loro ruolo col prolungare o complicare il decorso clinico. Comunque, oltre la metà delle riacutizzazioni sono da attribuirsi ad una infezione batterica. D'altra parte sappiamo come in Italia ci sia una disponibilità molto limitata ad effettuare studi microbiologici per

**TABELLA II**  
Classificazione degli episodi di riacutizzazione (Anthonisen et al., 1987)<sup>1</sup>

TIPO E GRAVITÀ DELL'EPISODIO DI RIACUTIZZAZIONE	SINTOMATOLOGIA
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Peggioramento della dispnea</li><li>• Aumento del volume dell'espettorato</li><li>• Aumento della purulenza dell'espettorato</li></ul>
TIPO 1	PRESENZA DELLE TRE MANIFESTAZIONI
TIPO 2	PRESENZA DI DUE DELLE TRE MANIFESTAZIONI
TIPO 3	PRESENZA DI UNA DELLE TRE MANIFESTAZIONI + ALMENO UNO DEI SEGUENTI REPERTI: <ul style="list-style-type: none"><li>• Infezioni delle alte vie respiratorie negli ultimi 5 giorni</li><li>• Febbre senza altra causa apparente</li><li>• Aumento dei sibili</li><li>• Aumento della tosse</li><li>• Aumento &gt; 20% della frequenza respiratoria o della frequenza cardiaca rispetto al basale</li></ul>

**TABELLA III**  
**Classificazione della gravità delle BPCO dell'ATS/ERS Task Force (Celli et al., 2004) <sup>2</sup>**

	LIVELLO 1	LIVELLO 2	LIVELLO 3
<b>STORIA CLINICA</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patologie concomitanti<sup>†</sup></li> <li>• Riacutizzazione frequente</li> <li>• Gravità della BPCO</li> </ul>	+ + Lieve/moderata	+++ +++ Moderata/severa	+++ +++ Severa
<b>DATI FISICI</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valore emodinamico</li> <li>• Tachipnea</li> <li>• Sintomi persistenti dopo terapia iniziale</li> </ul>	Stabile Non rilevabile No	Stabile ++ ++	Stabile/instabile +++ +++
<b>PROCEDURE DIAGNOSTICHE RICHIESTE</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Saturazione dell'ossigeno</li> <li>• % gas sangue arterioso</li> <li>• Analisi del sangue<sup>*</sup></li> <li>• Concentrazione plasmatica del farmaco<sup>#</sup></li> <li>• Elettrocardiogramma</li> <li>• Colorazione e coltura di batteri nello sputo</li> <li>• Radiografia del torace</li> </ul>	Sì No No Se valutabile No No** No	Sì Sì Sì Se valutabile Sì Sì Sì	Sì Sì Sì Se valutabile Sì Sì Sì

+ = Presenza improbabile; ++ = Presenza probabile; +++ = Presenza molto probabile.

<sup>†</sup> = Le più comuni patologie concomitanti con riacutizzazione di BPCO sono: danno cardiaco congestizio, malattie coronariche, diabete mellito, patologie renali ed epatiche; <sup>\*</sup> = Le analisi del sangue includono: conta cellule del sangue, elettroliti, valutazioni funzioni epatiche e renali; <sup>#</sup> = Considerare se il paziente sta assumendo: teofillina, warfarina, carbamazepin, diossina; <sup>\*\*</sup> = Considerare se il paziente ha recentemente assunto antibiotici.

infezioni acquisite in comunità e ciò rappresenta il principale limite ad un'accurata valutazione epidemiologica di queste infezioni. È auspicabile che si realizzino ricerche in tal senso, che coinvolgano in prima persona i MMG e le loro Società Scientifiche.

La Tabella IV indica i microrganismi interessati a seconda dello stadio evolutivo della BPCO.

Tra le cause non infettive, ricordiamo il fumo di sigaretta, l'esposizione ad allergeni o fattori professionali o legati ad inquinamento ambientale, quali l'esposizione a vapori e polveri irritanti e particelle sospese (PM 10). Il fumo di sigaretta in particolare genera un circolo vizioso che influisce negativamente sugli episodi infettivi (Fig. 1).

**TABELLA IV**  
**Principali patogeni, comunemente isolati in pazienti con riacutizzazioni di bronchite cronica (Sethi 2000 <sup>3</sup>, American Thoracic Society 1995 <sup>4</sup>)**

STADIO EVOLUTIVO DELLA BPCO	MICROORGANISMO
Fasi precoci, paziente in condizioni di salute buone o discrete	<i>Haemophilus influenzae</i> Altre specie di <i>Haemophilus</i> ( <i>H. parainfluenzae</i> ) <i>Moraxiella catarrhalis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
Fasi tardive, paziente compromesso	Enterobatteri <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Parimenti, fattori di comorbilità quali alcolismo, malnutrizione, condizioni di immunosoppressione e scompenso cardiaco congestizio, rappresentano fattori predisponenti.

Inoltre, la frequenza delle riacutizzazioni accelera il declino funzionale della BPCO. Infatti, pazienti con frequenti esacerbazioni mostrano un peggioramento più rapido di FEV1 e PEF ed un tasso di ospedalizzazione e permanenza in ospedale maggiori <sup>5</sup>.

La gestione clinica e terapeutica delle riacutizzazioni di BPCO è stata oggetto di diverse Linee Guida internazionali <sup>4 6 7</sup>.

Esiste ormai da tempo forte evidenza che l'uso di antibiotici e corticosteroidi riducano il tasso di ospedalizzazione delle riacutizzazioni <sup>1</sup>. Esistono al contrario pochi dati in letteratura riguardanti il *timing* di inizio e durata della terapia antibiotica.

In uno studio prospettico condotto dal gruppo di Wilkinson <sup>8</sup>, per la prima volta si è dimostrata l'importanza dell'inizio precoce della terapia su *outcome* quali il tasso di ricovero e diversi parametri collegati alla qualità di vita del paziente, indagati con specifici questionari. È da notare come i segni e sintomi su cui puntare l'inizio precoce del trattamento sarebbero estesi rispetto a quelli elencati nella Tabella I e più precisamente:

- dispnea;
- purulenza dell'escreato;
- quantità dell'escreato;
- respiro corto e sibilante;

- mal di gola;
- tosse;
- sintomi da raffreddamento.

La terapia di fondo della BPCO (steroidi, broncodilatatori) deve essere variata a seconda della gravità del quadro clinico e della comorbidità. Nel nostro articolo ci preme fare alcune puntualizzazioni solo sulla terapia antibiotica.

Come richiamato precedentemente, diverse linee guida si sono occupate anche della terapia antibiotica. Possiamo ricordare le caratteristiche ideali di un antibiotico utile in questo tipo di trattamento:

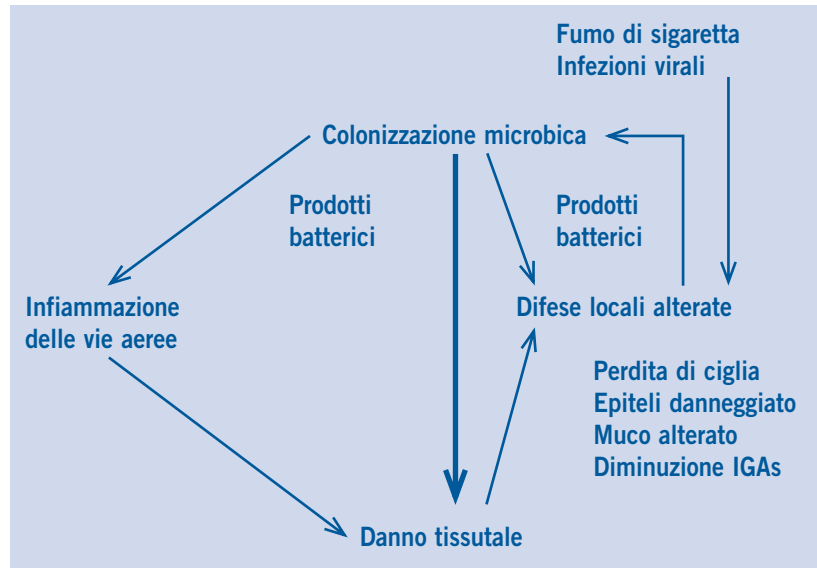
- essere attivo sui germi più frequentemente in causa (Tab. IV) ed essere resistente alle beta-lattamasi;
- avere una buona concentrazione sui tessuti bronchiali e nel muco;
- mostrare un alto rapporto concentrazione muco/ minima concentrazione inibente (MIC);
- avere scarsi effetti collaterali e accettabilità per modalità di somministrazione;
- possedere un buon rapporto costo/efficacia.

Oggi la tendenza è quella di preferire antibiotici ad ampio spettro, vista la crescente antibiotico-resistenza mostrata da *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*.

Dato il contesto epidemiologico nazionale e partendo dalle linee guida internazionali, ci pare una eccellente sintesi quella proposta da Blasi <sup>7</sup> e riportata in Tabella V.

In sostanza, nei casi meno complicati sono da preferire le cefalosporine orali di seconda generazione o i macrolidi. Cefalosporine di terza, amoxicillina clavulanato e fluorochinoloni specifici, sono da preferirsi nei casi complicati ed a maggior rischio. Naturalmente, come per tutti gli antibiotici, anche per i fluorochinoloni esiste un rischio di crescita delle resistenze batteriche e questo rimanda ad un accorto uso dell'antibiotico, discostandosi solo in modo motivato dalle linee guida e rimandando ad un'accurata selezione dei pazienti e delle patologie da trattare.

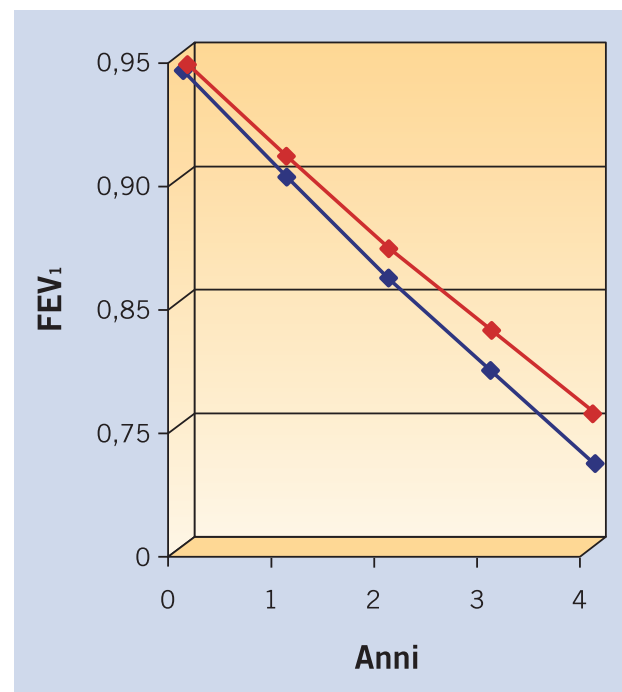
Vogliamo infine segnalare un importante studio clinico controllato multicentrico pubblicato su *Chest* <sup>11</sup>. In esso si è comparata l'efficacia di moxifloxacina (400 mg/die per cinque giorni) nei confronti di alcuni antibiotici di riferimento (amoxicillina, claritromicina, cefuroxime axetil) somministrati per sette giorni a pazienti con BPCO riacutizzata (tipo 1 di Anthonisen). I due regimi si sono dimostrati equivalenti in termini di successo clinico. La moxifloxacina ha invece dimo-



**Figura 1**

Patogenesi del danno tissutale in corso di bronchite cronica: il circolo vizioso determinato dal fumo di sigaretta nell'alterare le difese immunitarie locali aumenta il rischio di colonizzazione e infezione microbica

strato superiorità rispetto ad alcuni indicatori quali il tasso di eradicazione batterica e l'assenza di superinfezioni, la necessità di un'ulteriore terapia antibiotica addizionale ed il ritorno a parametri respiratori (FEV1) antecedenti l'episodio infettivo. Tale studio, benché non conclusivo, dimostrerebbe quindi una superiorità complessiva della moxifloxacina sugli *outcome* di breve e medio periodo di tale patologia.



**Figura 2**

La frequenza delle esacerbazioni accelera il declino funzionale della BPCO (su gentile concessione del dottor Giovanni Invernizzi) (Donaldson et al., 2002) <sup>5</sup>.

**TABELLA V**  
**Scelte dell'antibiotico nelle riacutizzazioni di bronchite cronica (Blasi, 2002) <sup>7</sup>**

	TIPO DI RIACUTIZZAZIONE	CARATTERISTICHE DEL PAZIENTE	POSSIBILI OPZIONI TERAPEUTICHE
Gruppo 1	Bronchite cronica non complicata	Meno di 4 riacutiz./anno FEV1 < 50%	Cefalosporine orali di II generazione Macrolidi (claritromicina, azitromicina)
Gruppo 2	Riacutizzazione di bronchite cronica complicata	Età < 65 anni 50 > FEV1 > 35% Meno di 4 riacutiz./anno Comorbidità*	Fluoroquinolonici specifici sull'apparato respiratorio (moxifloxacina, levofloxacina) Amoxicillina + clavulanato Cefotaxime Ceftriaxone
Gruppo 3	Riacutizzazione di bronchite cronica a rischio di <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Bronchiectasie FEV1 < 35% Terapia cronica con steroidi Terapia con antibiotici > 4 volte/anno	Chinolonici anti <i>Pseudomonas</i> (es. ciprofloxacina) Ceftazidime Cefipime

\* = Scompenso cardiocircolatorio; diabete; insufficienza renale cronica; insufficienza epatica cronica; altre malattie croniche.

### Bibliografia

- <sup>1</sup> Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
- <sup>2</sup> Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
- <sup>3</sup> Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000;117(Suppl 2):380s-5s.
- <sup>4</sup> Celli BR, Snider GL, Heffner J, Tiej B, Ziment I, Make B, et al. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:S77-121.
- <sup>5</sup> Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between frequency and long function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-52.
- <sup>6</sup> European Respiratory Society Task Force 1998.
- <sup>7</sup> Blasi F, Braga P, Cazzola M, Cosentini R, Tarsia P. Therapies in development for community-acquired pneumonia. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11:545-52.
- <sup>8</sup> Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TA, Wedzicha JA. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1298-2003.
- <sup>9</sup> Wilson R, Allegra L, Huchon G, Izquierdo JL, Jones P, Schaberg T, et al.; MOSAIC Study Group. Short term and long term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2004;125:953-64.