

Durata e modi terapeutici nella Patologia Polmonare Infettiva

E. Li Bianchi

Gli antibiotici sono tra i farmaci più prescritti, rappresentando circa il 10% delle prescrizioni ambulatoriali e la quarta classe di farmaci per spesa.

Le infezioni respiratorie comunitarie rappresentano il principale motivo di prescrizione di un antibiotico.

Sappiamo come tra esse, le infezioni di origine virale e comunque autolimitanti siano la maggior parte. Risulta quindi evidente che la selezione dei pazienti da trattare con antibiotici risulti di particolare importanza ai fini di un uso appropriato del farmaco e delle conseguenze in termini di diffusione delle resistenze, effetti collaterali e costi.

Nonostante tutte le linee guida raccomandino una riduzione dei tassi di prescrizione degli antibiotici, scrive il NICE, 9 medici su 10 affermano di subire pressioni per la prescrizione degli antibiotici, e il 97% dei pazienti che chiedono antibiotici ricevono la prescrizione richiesta.

I pazienti ai quali può essere prescritto un antibiotico, subito o dopo accertamenti sono: quelli che stanno cronicamente male, quelli che hanno segni o sintomi suggestivi di una malattia o di una complicanza grave (polmonite, mastoidite, ascesso peritonsillare, complicazioni retrorbitali o intracraniche); quelli che sono a rischio di complicanze per malattie preesistenti (cardiache, polmonari, renali, epatiche, neuromuscolari, immunitarie, fibrosi cistica); quelli che hanno più di 65 anni affetti da tosse insorta acutamente e minimo due dei seguenti criteri, oppure più di 80 anni ed uno dei seguenti criteri: ospedalizzazione nell'anno precedente, diabete, scompenso cardiaco, terapia steroidea.

In tutti questi pazienti le Linee Guida raccomandano di non prendere in considerazione la mancata o ritardata somministrazione di antibiotici, quindi è raccomandata la somministrazione immediata di un antibiotico

La campagna sull'uso corretto degli antibiotici, raccomandata da tutte le Linee Guida (ATS, ERS, NICE, AIPO, CANADIAN ecc.) è volta a scoraggiare il ricorso agli antibiotici quando non necessario al fine di contrastare l'incremento dell'antibiotico-resistenza, fenomeno che costituisce ormai un'emergenza a livello mondiale, tanto da far temere, in un futuro ormai prossimo, di non poter più disporre di "armi" efficaci per contrastare le infezioni.

Un uso eccessivo e improprio degli antibiotici, infatti, accelera la comparsa e la diffusione di batteri resistenti e favorisce quindi la progressiva perdita della loro efficacia. Inoltre, i dati sul consumo di antibiotici mostrano che l'Italia si trova ai primi posti in Europa, con un picco stagionale nei mesi tra gennaio e marzo, in coincidenza dell'aumento dei casi di influenza.

Il concetto di corretto utilizzo dell'antibiotico terapia nella patologia polmonare infettiva si esprima attraverso dei la corretta conoscenza della durata e dei modi di trattamento

L' AIFA ci ricorda alcuni messaggi fondamentali:

1. Gli antibiotici vanno usati solo quando necessario, dietro prescrizione medica, osservando scrupolosamente dosi e durata della terapia indicata dal medico. Tale contenuto è volto ad informare la popolazione generale sui rischi che possono essere connessi all'autocura, all'interruzione spontanea della terapia o alla somministrazione di dosi inadeguate, rischi che possono ripercuotersi sia sull'efficacia della cura sia sullo sviluppo dei batteri resistenti;
2. Gli antibiotici non curano le malattie virali. Patologie stagionali quali raffreddore, influenza e altre affezioni virali dell'apparato respiratorio vanno attentamente valutate dal medico, che è il solo soggetto in grado di stabilire se si è in presenza di un'infezione virale o batterica;
3. Usare bene gli antibiotici è una responsabilità del singolo nei confronti della propria salute per avere sempre a disposizione farmaci efficaci per la propria patologia ed è inoltre una responsabilità collettiva, poiché favorire lo sviluppo dell'antibiotico-resistenza, attraverso un uso improprio degli antibiotici, mette a rischio la salute della collettività.

A questo proposito è bene ricordare che dal 2014 è attiva una Taskforce US ed EU sulla lotta alla antibiotico-resistenza, sulla coordinazione dello sviluppo della ricerca di nuovi antibiotici e la prevenzione sulla infezione da batteri multi resistenti.

Nella prescrizione di un trattamento antibiotico consideriamo sempre la possibile eziologia da "atipici" o "ceppi multi resistenti".

In una prescrizione teniamo presente il concetto di COEFFICIENTE CHEMIOTERAPICO, cioè il rapporto tra la dose che determina l'effetto terapeutico e la dose che determina l'effetto tossico,

MECCANISMO di AZIONE degli ANTIBIOTICI:

- Inibizione della sintesi della parete cellulare
- Alterazione della membrana citoplasmatica
- Inibizione della sintesi proteica
- Inibizione della sintesi degli acidi nucleici
- Blocco di tappe metaboliche

ANTIBIOTICI ATTIVI SULLA PARETE CELLULARE:

- PENICILLINE
- CEFALOSPORINE
- MONOBATTAMICI
- CARBAPENEMICI
- FOSFOMICINA
- GLICOPEPTIDI

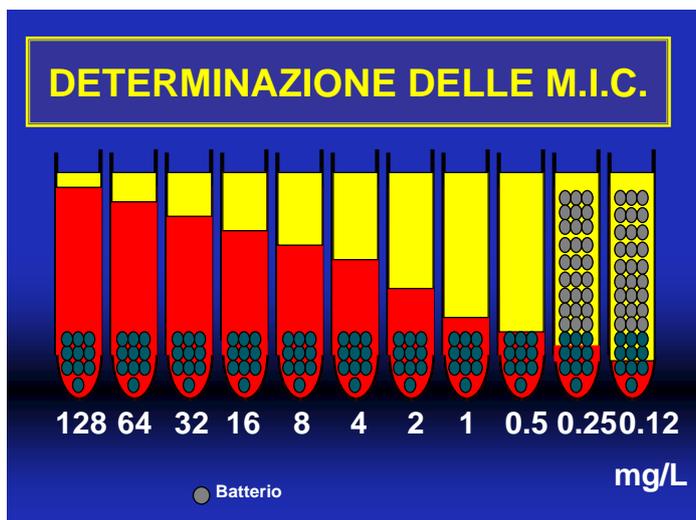
CARATTERISTICHE MICROBIOLOGICHE DI UN ANTIBIOTICO SONO:

- LO SPETTRO DI AZIONE
- POTENZA DI AZIONE
- ATTIVITA' BATTERIOSTATICA O BATTERICIDA
- VELOCITA' DI BATTERICIDIA

SPETTRO D'AZIONE

BATTERI GRAM + BATTERI GRAM - BATTERI AEROBI, BATTERI ANAEROBI e PATOGENI INTRACELLULARI

Per verificare la reale efficacia, quando ne abbiamo la possibilità, per somministrare una terapia mirata, effettuiamo degli esami di coltura che ci permettono di capire la MIC, valutiamo le risposte dell' antibiogramma, in modo da conoscere la reale possibilità di



esercitare una efficace azione terapeutica, per ogni ATB viene stabilito un valore limite di attività. Il Break Point viene stabilito in base alle MIC ed alla farmacocinetica dell'ATB. Un antibiogramma ci permetterà di conoscere il numero di colonie batteriche presenti e classificare gli antibiotici da utilizzare perche SENSIBILI, INTERMEDI o RESISTENTI nei confronti dei batteri isolati (Fig. 1).

Fig 1: Determinazione della M.I.C.

Gli antibiotici si dividono in batteriostatici (MACROLIDI, TETRACICLINE, CLORAMFENICOLO e LINCOSAMIDI) e battericidi (PENICILLINE, CEFALOSPORINE e AMINOGLICOSIDI).

Una volta misurata la M.I.C. possiamo prendere in esame la concentrazione minima battericida M.B.C. (Fig. 2), cioè il tempo necessario ad un antibiotico per ridurre l'inoculo batterico del 99.9%; l'efficacia di un ATB può essere tempo dipendente, come nel caso delle Betalattamine, Glicopeptidi e Macrolidi naturali o concentrazione dipendente come accade con gli Aminoglicosidi, i Fluorchinoloni, Metronidazolo, i Macrolidi semisintetici e Azalidi.

La conoscenza dei bersagli dei diversi antibiotici ci permette di impostare una terapia antibiotica che può essere una TERAPIA MIRATA, se abbiamo avuto tempo e possibilità di prelevare materiale patologico ed inviarlo al laboratorio di microbiologia, così da utilizzare gli ATB più idonei, cosa che frequentemente non è possibile, o ricorrere ad una TERAPIA RAGIONATA, come avviene nella “real life” conoscendo la sede del processo infettivo e i dati epidemiologici che ci indirizzeranno verso la scelta di ATB.

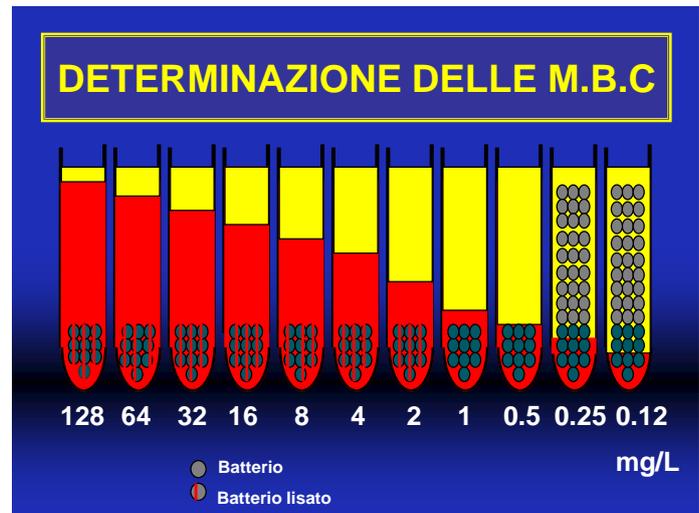


Fig. 2: Determinazione delle M.B.C

LARINGO-TRACHEO-BRONCHITE ACUTA

- Virus parainfluenzale	20 - 50%
- Virus influenzale	5 - 10%
- RSV	2 - 10%
- Adenovirus	1 - 5%
- Rhinovirus	0 - 5%
- Enterovirus	0 - 10%
- Mycoplasma pneumoniae	0 - 5%

Fig. 3: Agenti infettanti responsabili della Laringo-tracheo-bronchite acuta

In una Laringo – tracheo – bronchite acuta gli agenti infettivi solitamente presenti sono: Virus parainfluenzale 20-50% , Virus influenzale 5-10% , RSV 2-10%, Adenovirus 1-5%, Rhinovirus 0-5%, Enterovirus 0-10%, Mycoplasma pneumoniae 0-5% (Fig. 3).

In caso di una Bronchite Acuta ricordiamo che l’eziologia è frequentemente determinata da: Virus Influenzale, Virus parainfluenzale, Adenovirus, Rhinovirus, Coronavirus, RSV ed in una minore percentuale di casi da Mycoplasma pneumoniae e Bordetella pertossis. Le Bronchiti acute di origine batterica sono più frequentemente sostenute da: S. piogene, S. pneumoniae, H. influenzae, M. catarrhalis, M. pneumoniae, C. pneumoniae (Fig. 4).

Fig. 4: Eziologia delle Bronchiti acute



I possibili fallimenti di un trattamento sono determinati dalla PATOGENICITA' INDIRETTA, DALLA TOLLERANZA, DALLA COMPLIANCE, DAL FENOMENO EAGLE DALLA INTERFERENZA BATTERICA E DALLA INTERNALIZZAZIONE.

Il problema delle resistenze batteriche è in costante aumento, in Italia ad esempio lo *S. piogene* dal 1995 mostra un costante aumento della resistenza all'eritrocina, mentre la sensibilità alla penicillina, sensibile

in vitro, in vivo evidenzia un fallimento clinico e una mancata eradicazione in oltre il 20% dei casi. I ceppi di *M. catarrhalis* nel nostro paese in oltre l'80% sono produttori di beta-lattamasi. Per quanto concerne l'*Haemophilus influenzae* ricordiamo che in Italia, circa il 15% dei ceppi produce lattamasi, tutti i macrolidi, ad eccezione di Azitromicina e Claritromicina, non dimostrano una buona attività.

L'insorgenza delle resistenze batteriche è determinato dall'abuso di utilizzo degli ATB o uso non corretto effettuato dai pazienti che li assumono di propria iniziativa, al di fuori della prescrizione fornita dai medici o dalla somministrazione ritardata o sotto dosata. Infine va segnalato il massiccio utilizzo di ATB effettuato dall'industria alimentare negli allevamenti intensivi (polli, conigli, suini, tacchini), che concorre a determinare l'insorgenza di resistenza.

I BIOFILM BATTERICI

Come ormai evidenziato dai numerosi studi scientifici condotti negli ultimi venti anni la natura della struttura del biofilm e le caratteristiche fisiologiche degli organismi che lo popolano, conferiscono una resistenza agli agenti antimicrobici come antibiotici, disinfettanti e detergenti.

La resistenza antimicrobica dei biofilm non è genotipica (cioè portata da plasmidi, trasposoni o legata ad eventi mutazionali) ma è, piuttosto, dovuta a strategie multicellulari e/o alla capacità delle singole cellule, interne al biofilm, di differenziarsi in uno stato fenotipico tollerante l'azione antibiotica.

I meccanismi responsabili della resistenza possono essere diversi:

- penetrazione ritardata dell'agente antimicrobico attraverso la matrice del biofilm
- tasso di accrescimento alterato degli organismi all'interno del biofilm
- cambiamenti fisiologici dovuti al modo di sviluppo del biofilm (Donlan and Costerton, 2002).

LA TERAPIA ANTIBIOTICA

Quando prescriviamo un trattamento antibiotico non dimentichiamo il precedente uso effettuato da quei pazienti nel periodo precedente, infatti l'utilizzo di betalattamici, fluorochinoloni e macrolidi nei tre mesi precedenti possono favorire la resistenza a quegli stessi antibiotici e determinare un fallimento terapeutico.

Nelle riacutizzazioni di BPCO dobbiamo sempre prescrivere antibiotici?

Nella BPCO le Linee Guida GOLD fin dal 2011 hanno evidenziato e sottolineato, nel 2013, in un lavoro pubblicato su CHEST da Miravittles, che gli ATB se non sono presenti i criteri di Anthonisen, cioè due tra i tre sintomi elencati: aumento della dispnea, volume e purulenza dell'espettorato, o in alternativa uno dei tre sintomi principali e uno tra: infezioni delle vie aeree superiori negli ultimi 5 gg, febbre senza altre cause apparenti, aumento del respiro con sibili, aumento della tosse o aumento della frequenza respiratoria e/o cardiaca non devono essere utilizzati. Il concetto di livelli di gravità, associato alle riacutizzazioni e all'ostruzione, che ha completato le linee Guida GOLD dal 2014, caratterizza i pazienti classe I – II che possono essere trattati a domicilio, modificando o incrementando la terapia di fondo di bronco dilatazione, nei casi più gravi II-III associando terapia antibiotica, casi selezionati con sicura incidenza batterica della riacutizzazione (Fig. 5).

Fig. 5: Criteri di trattamento razionale delle riacutizzazioni

RIACUTIZZAZIONI BPCO, SEMPRE ANTIBIOTICI?

Riacutizzazioni Antibiotico??

Criteri di Anthonisen, volume espettorato e purulenza, descritti 25 aa fa in uno studio randomizzato placebo controllato in paz con riacutizzazioni di BPCO grave (FEV1 medio=33%pred) estrapolati a tutti i pazienti con BPCO.

MA: maggior parte dei pazienti con riacutizzazione contratta in comunità sono affetti da BPCO lieve-moderata.

E' necessario identificare chiari segni e sintomi affidabili nel predire una buona o scadente evoluzione senza antibiotici in caso di riacutizzazione di BPCO lieve-moderata

CHEST 2013;144(5):1571-1577: E' possibile identificare le riacutizzazioni di BPCO lieve-moderata che non necessitano di antibiotico? M Miravittles

- quando non è presente incremento della purulenza dell'espettorato e il livello di PCR (misurazione ambulatoriale) <40mg/l: il paz può essere affidabilmente trattato senza antibiotico
- Se PCR non disponibile, la presenza di dispnea e/o volume espettorato si associa ad una probabilità di fallimento senza antibiotici <8% (che è inferiore alla % del 10% di insuccesso nell'intera popolazione di pazienti trattata con antibiotici)

Terapia antibiotica se presenti (Linee guida GOLD)

- 3 sintomi cardinali: ↑ dispnea, ↑ volume espettorato, purulenza espettorato
- 2 sintomi: purulenza espettorato e un altro
- se ventilazione (NIMV o VAM)

© 2011 PROGETTO LIBRA - www.goldcopd.it 10

Quando sono presenti tutti quei fattori di rischio per un esito infausto, come sempre indicato dalle Linee Guida GOLD e, quali la comorbilità, una forma grave di BPCO, riacutizzazioni (> 3/anno), l'utilizzo di antibiotici negli ultimi 3 mesi. Differenziando i pazienti in tre gruppi: lieve senza nessun fattore di rischio per esito infausto, moderato con uno o più fattori di rischio per esito infausto e grave con fattori di rischio per infezione da

Pseudomonas Aeruginosa o di ospedalizzazione, deve essere considerato corretto (Fig. 6).

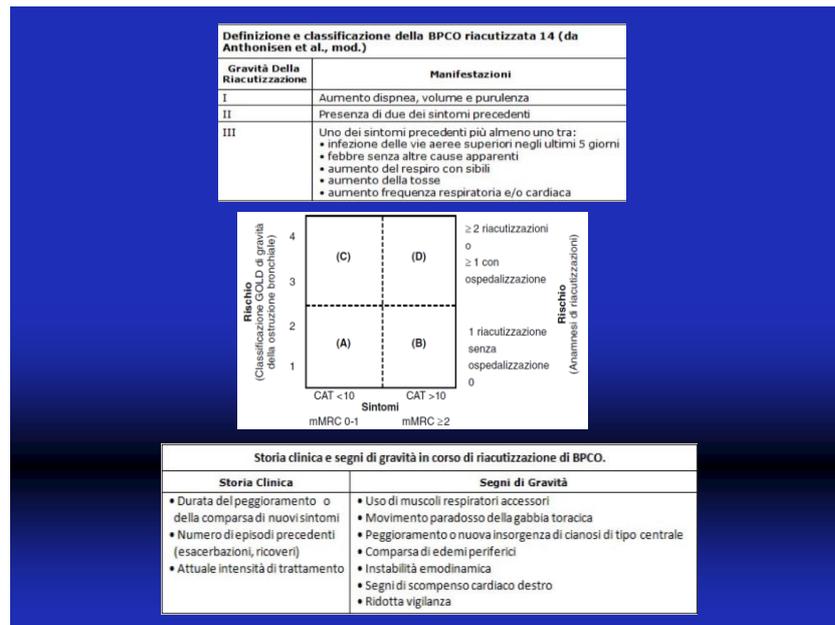


Fig. 6: Linee Guida GOLD attuali, concetti di riacutizzazione, gravità dell'ostruzione, peggioramento della sintomatologia e rischio di peggioramento e ospedalizzazione

DURATA e MODI TERAPEUTICI NELLA PATOLOGIA POLMONARE INFETTIVA

La terapia antibiotica va prescritta per un periodo variabile da 3 gg (Azitromicina) a 7-10 gg utilizzando: Claritromicina 500 mg x 2/die, Azitromicina 500 mg/die, Telitromicina 800 mg/die, Tetraciclina 500mg x 4/die. Se resistenze ai macrolidi conosciute nel pz. Levofloxacina 500 - 750 mg/die o Moxifloxacina 400 mg/die, Ampicillina 500 – 1000 mg x 2-3/die, Amoxicillina 500 – 1000 mg x 2-3/die, Amoxicillina- Clavulanico 1000 mg x 2-3/die (tolleranza gastrica), Cefixime 400 mg/die, Ceftributene 400 mg/die, Cefidoren pivoxil 200-400 mg x2/die, Cefpodoxima 100–200 mg/die, Cefuroxime 500 mg x2/die, Fluorchinoloni: Ciprofloxacina 500 mg – 750 mg x 2/ die, Levofloxacina 500 mg- 750 mg/die, Prulifloxacina 600 mg/die.

GLI ANTIBIOTICI NELLE CAP TRATTATE A DOMICILIO

La terapia antibiotica va iniziata il prima possibile appena la diagnosi è considerata probabile, come sottolineano da alcuni anni le Linee Guida congiunte ATS – ERS: Claritromicina 500 mg x2/die o Azitromicina 500 mg/die.

Se resistenze ai Macrolidi > 25% o se comorbilità (patologie croniche polmonari, renali, epatiche, cardiache, diabete, alcolismo, immunosoppressori) e precedente uso di antibiotici nei tre mesi precedenti: Levofloxacina 500 – 750 mg x2/die o Moxifloxacina 400mg/die o Amoxicillina 1000 x 3/die + macrolide Amoxi clavulanico 2000 x 2/die + macrolide; Terapia im + os, quando necessario, nelle situazioni che non richiedono ricovero: Ceftriaxone 1000-2000 mg (1/die) o Cefotaxime 1000 mg x2/die o

Ampicillina/Sulbactam 1000 +500 1x2/die + Levofloxacin 500- 750/die o Moxifloxacin 400 mg/die o Azitromicina 500 mg/die.

CAP con copertura anti Pseudomonas, considerare ospedalizzazione: Piperacillina-Tazobactam gr 2.250 x 2-4/die o Cefepime gr 1x 2/die o Ceftazidima gr 1000 x 2/die + Fluorchinolone (Levofloxacin / Ciprofloxacina a dosaggio pieno) o Piperacillina-Tazobactam gr 2.250 x 2-4/die o Cefepime gr 1x 2/die +Aminoglicoside im e Azitromicina/(Levofloxacin/moxifloxacin).

Si sottolinea come, in tutta EUROPA, DAL 2003 AL 2013 la percentuale di resistenza agli antibiotici sia notevolmente aumentata: Escherichia Coli: Fluorchinoloni 2003 25%, nel 2013 42%, Cefalosporine di III generazione 2003 6% nel 2013 26%, Klebsiella Pneumoniae: Aminoglicosidi 2005 8%, nel 2013 45%, Fluorchinoloni 2005 11%, nel 2013 54%, Cefalosporine di III generazione nel 2005 20%, nel 2013 55%, Carbapenemici 2006 1%, nel 2013 34% (Fig. 7).

CONCLUSIONI

L'inappropriata prescrizione di antibiotici per le ARTI (Infezioni Acute del Tratto Respiratorio) afferma Wayne J. Riley, presidente dell'ACP (American College of Physicians) contribuisce in maniera importante alla diffusione delle infezioni antibiotico-resistenti, che rappresentano una minaccia per la salute pubblica. Ridurre l'uso eccessivo di antibiotici per le ARTI negli adulti rappresenta dunque una priorità clinica, oltre che un modo per migliorare la qualità di vita, ridurre i costi delle cure sanitarie e rallentare o prevenire la crescita dell'antibiotico-resistenza.

Riacutizzazioni

Terapia antibiotica



Trattamento antibiotico nella riacutizzazioni di BPCO^a

Fattori di rischio per esito infausto: presenza di comorbidità, BPCO grave, frequenti riacutizzazioni (>3/anno) e antibiotici nei ultimi tre mesi

	Trattamento orale (senza particolare ordine)	Trattamento orale alternativo (senza particolare ordine)	Trattamento parenterale (senza particolare ordine)
Gruppo A Riacutizzazione lieve: nessun fattore di rischio per esito infausto	I pazienti con un unico sintomo non dovrebbero essere trattati con Antibiotici Se vi è indicazione: <ul style="list-style-type: none"> • b-lattamici (Penicillina, Ampicillina/Amoxicillina^b) • Tetraciline • Trimetoprim/ Sulfametossazolo 	<ul style="list-style-type: none"> • b-lattamici/inibitori delle b-lattamasi (Amoxicillina/Ac. Clavulanico) • Macrolidi <ul style="list-style-type: none"> • Azitromicina • Claritromicina • Roxitromicina • Cefalosporine di 2° o 3° generazione • Ketolidi (telitromicina) Fluorchinoloni <ul style="list-style-type: none"> • Gemifloxacina • Levofloxacina • Moxifloxacina 	<ul style="list-style-type: none"> • b-lattamici/inibitori delle b-lattamasi (Amoxicillina/Ac. Clavulanico, Ampicillina/Sulbactam) • Cefalosporine di 2° o 3° generazione • Fluorchinoloni^c (Levofloxacina, Moxifloxacina)
Gruppo B Riacutizzazione moderata con uno o più fattori di rischio per esito infausto	<ul style="list-style-type: none"> • b-lattamici/inibitori delle b-lattamasi (Amoxicillina/Ac. Clavulanico) 		<ul style="list-style-type: none"> • Fluorchinoloni (Ciprofloxacina, Levofloxacina ad alte dosi^c) o • b-lattamici con attività su <i>P.aeruginosa</i>
Gruppo C Riacutizzazione grave con fattori di rischio per infezione da <i>P. aeruginosa</i>	In pazienti a rischio per infezioni da <i>Pseudomonas</i> : <ul style="list-style-type: none"> • Fluorchinoloni (Ciprofloxacina, Levofloxacina ad alte dosi^c) 		<ul style="list-style-type: none"> • Fluorchinoloni (Ciprofloxacina, Levofloxacina ad alte dosi^c) o • b-lattamici con attività su <i>P.aeruginosa</i>

a. Nei paesi con alta incidenza di *S. pneumoniae* resistente alla penicillina si raccomandano alti dosaggi di Amoxicillina o Amoxicillina/Ac. Clavulanico.

b. L'uso di questo antibiotico non è appropriato nelle aree dove è alta la prevalenza di *H.influenzae* produttori di b-lattamasi e di *M.catarrhalis* e/o *S. pneumoniae* resistenti alla penicillina.

c. La dose efficace contro lo *P.aeruginosa* è 750 mg.

© 2011 PROGETTO LIBRA - www.goldcopd.it 11

Fig. 7: Somministrazione di terapia antibiotica secondo i livelli gravità

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Aaron MH, Lauri AH, Amir Q, for the High Value Care Task Force of the American College of Physicians and for the Centers for Disease Control and Prevention. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: advice for the high-value care from the American College of Physicians and for the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med* 2016; <http://annals.org/aim/article/2481815>

AIFA. Senza regole gli antibiotici non funzionano. Campagna AIFA sul corretto uso degli antibiotici. AIFA, 2014-2015. <http://www.aifa.gov.it>.

CDC. Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance. Progress report. Recommendations for future collaboration between the US and EU. May 2014. <https://www.cdc.gov>.

Llor C, dan Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiative to reduce the problem. *Ther Adv in Drug Saf* 2014; 5: 229-41.

Mantero M. Terapia ragionata delle polmoniti oggi. In: Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri. Atti del Convegno Pneumologia 2016, Le infezioni Polmonari. Milano, 16-18 giugno 2016. <http://www.ilpolmone.it>

Miravittles M, Moragas A, Hernández S. It is possible to identify exacerbations of mild to moderate COPD that not require antibiotic treatment? *CHEST* 2013; 144: 1571-77.

NICE Guideline. Antimicrobial stewardship: systems and processes for effective antimicrobial medicine use. NICE, 2015. <https://www.nice.org.uk>.

Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 347-65.

Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 557-82.

Dott. Enrico Li Bianchi, Direttore UO Fisiopatologia Respiratoria, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: enrico.libianchi@tiscali.it