

Gli Antibiotici in Pneumologia

G. Munafò

La terapia antibiotica costituisce uno dei presidi fondamentali della Medicina e uno dei campi di maggior successo terapeutico.

La terapia antibiotica è particolarmente importante nel campo delle Malattie Respiratorie, caratterizzate storicamente da sempre, per quanto riguarda l'Infettivologia Pneumologica, da uno spettro di situazioni differenti che non ha pari in altre discipline.

Infatti queste patologie si manifestano in modo diverso, e in tutte le età della vita: dal neonato, al bambino, all'adulto, all'anziano. Possono essere primarie o viceversa, sopraggiungere come sovente accade, in un paziente già sofferente per altra patologia acuta o cronica. Pertanto diversi profili professionali e diverse specialità mediche sono interessate al trattamento, oltre allo Pneumologo, nella gestione di questi pazienti: dal MMG, al neonatologo, all'Intensivista...

Già nel 1895 il capitano medico della Regia Marina Militare Italiana Vincenzo Tiberio pubblicò sugli Annali di Igiene Sperimentale, una rivista pubblicata in italiano, il suo lavoro sulle proprietà antibatteriche delle muffe, tra cui il *Penicillium glaucu*. Tiberio sperimentò l'azione battericida degli estratti acquosi delle colture sia in vivo, su cavie e conigli, sia in coltura su stafilococco, sul batterio del tifo, carbonchio e colera. Il Seicento è stato il secolo della Peste. Il Settecento il secolo del Vaiolo. L'Ottocento vide una malattia come regina incontrastata: la Tuberculosis.

Nel 2050 (The Economist) le infezioni batteriche causeranno circa 10 milioni di morti all'anno, superando i decessi per tumore (8,2 milioni), diabete (1,5 milioni) incidenti stradali (1,2 milioni) con una previsione di costi che supera i 100 trilioni di dollari.

- In Italia la resistenza agli antibiotici si mantiene tra le più elevate in Europa e risulta al di sopra della media europea.
- Nel nostro Paese ogni anno, dal 7 al 10 % dei pazienti va incontro a un'infezione batterica multiresistente con migliaia di decessi (cit. da A. Altieri).

Le più frequenti Patologie Respiratorie Infettive che usualmente trattiamo con Terapia antibiotica e delle quali prevalentemente ci occuperemo in questo articolo, sono:

1. *Esacerbazioni Acute della Bronchite Cronica (AECB)*. La Bronchite Cronica è una patologia frequente, ad alta prevalenza, che viene spesso sottodiagnosticata o confusa con altre patologie (Reflusso Gastroesofageo, GERD, che è causa a nostro avviso sopravvalutata di tosse prevalentemente notturna, Malattie delle prime vie aeree o della Trachea etc). La Bronchite Cronica è caratterizzata da sintomatologia spesso subdola, a volte con tosse ed espettorato che possono essere scarsi e soprattutto sottostimati dal paziente e dal Medico, e soprattutto è caratterizzata dalle cosiddette *riacutizzazioni* (AECB), caratterizzate da peggioramento del carattere purulento dell'espettorato, dalla sua maggiore produzione, dalla tosse e, a volte ma non sempre, da febbre o febbricola.

Le *riacutizzazioni* interrompono i periodi intercritici di apparente stabilità. A volte le riacutizzazioni, spesso di natura batterica, sono innescate da una precedente infezione virale. Non ci stanchiamo mai di sottolineare l'importanza del Vaccino Antinfluenzale, indispensabile per le persone affette da patologie croniche, ma che consigliamo assolutamente a tutti, anche le persone giovani e in buona salute.

I batteri più comunemente presenti nelle AECB, sono H. Influenzae, S. Pneumoniae, M. Catarrhalis ("infernal trio": Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis), ma anche P. Aeruginosa, S. Aureus, K. Pneumoniae, E. Coli. Tuttavia frequentemente la diagnosi eziologica non è possibile, pertanto una terapia empirica è indispensabile.

2. *Le Polmoniti acquisite in ambiente extraospedaliero, le CAP (Community Acquired Pneumonias)*, sono una Patologia frequente, ad alta incidenza, con un ampio spettro di caratteristiche.

A volte sono caratterizzate da un decorso lieve, ma di contro, non infrequentemente, da un inizio o un decorso gravi e che richiedono, il trattamento in reparto ospedaliero o in ICU (Unità di Terapia Intensiva).

I Germi più frequentemente responsabili delle CAP sono S. Pneumoniae, Haemophilus Influenzae, Mycoplasma Pneumoniae, Legionella Pneumophila, Chlamydia Pneumoniae. Frequentemente inoltre sono implicati alcuni Virus. In particolare, i Virus più frequentemente presenti variano a seconda dell'età del soggetto affetto.

Così nell'infanzia, sono implicati Virus Respiratorio Sinciziale (RSV), Parainfluenza, Influenza A e B. Negli adulti, Influenza A e B (raramente Adenovirus, VZV, EBV, Coxsackievirus, Hantavirus). Negli anziani, Influenza A e B, Parainfluenza, Virus Respiratorio Sinciziale (RSV). Nei deficit immunitari cellulari, Cytomegalovirus (CMV). Tuttavia nel 62% dei casi la diagnosi eziologica non è possibile, pertanto una terapia presuntiva è indispensabile.

3. *HAP (Hospital Acquired Pneumonias). Le Polmoniti acquisite in ambiente sanitario*, presentano caratteristiche di particolare gravità, sia perchè gravano su soggetti spesso già defedati, sia perchè causate da germi difficili, spesso resistenti agli antibiotici. I germi più frequentemente responsabili delle HAP sono Streptococcus Pneumoniae, Haemophilus Influenzae, Staphylococcus Aureus, Aerobi Gram Negativi.

4. *Germi presenti in ICU. Nei pazienti con Polmonite ricoverati in Unità di Terapia Intensiva*, è frequente il rilievo di germi difficili e multiresistenti. Questo, come vedremo, richiede una terapia poliantibiotica nella maggior parte dei casi. I germi più frequentemente implicati sono lo S. Aureus spesso Meticillinoresistente, (17.4%), lo Pseudomonas Aeruginosa (17.4%), la Klebsiella Pneumoniae, Enterobacter Spp. (18.1%), Haemophilus Influenzae.

Nella presente trattazione focalizzeremo la nostra attenzione prevalentemente sulle CAP e sulle AECB.

Principali CLASSI di ANTIBIOTICI e loro MECCANISMO D'AZIONE.

Le Principali Classi di antibiotici sono:

1. Betalattamine
2. Macrolidi
3. Chinoloni
4. Sulfamidici
5. Rifamicine
6. Aminoglicosidi

Meccanismo d'azione degli antibiotici.

Il meccanismo d'azione delle Betalattamine (Penicilline e Cefalosporine) è l'inibizione della sintesi del peptoglicano con conseguente distruzione del cell wall del batterio. I Macrolidi legano la Subunità Ribosomiale 50S, determinando l'inibizione della Sintesi Proteica. I Chinoloni inibiscono la DNA Girasi con conseguente inibizione della replicazione del DNA. I Sulfamidici hanno azione antimetabolica (bloccano il metabolismo dell'Acido Folico del batterio, agendo come analoghi dell'acido p-amminobenzoico-PABA). Le Rifamicine e l'Etambutolo agiscono inibendo la trascrizione del DNA all'RNA dei Batteri. Infine gli Aminoglicosidi, agiscono inibendo la sintesi delle proteine batteriche (per azione su proteina S12 della subunità 30S dei ribosomi).

Meccanismi di resistenza batterica.

Le resistenze batteriche costituiscono un enorme problema di sanità pubblica e sono purtroppo in costante aumento.

I principali meccanismi di resistenza batterica sono:

- 1- riduzione della permeabilità della membrana batterica esterna/parete agli antimicrobici (Cotrimossazolo);
- 2- espulsione dell'antibiotico fuori dalla cellula (Macrolidi e Chinoloni);
- 3- degradazione enzimatica dell'antibiotico dentro o fuori dal microrganismo (beta-lattamasi);
- 4- modificazioni del sito bersaglio del farmaco con impedimento del legame (Penicilline, Macrolidi e Chinoloni);
- 5- produzione di nuove sostanze in luogo di quelle colpite (nuova diidrofolato reductasi non inibita da Cotrimossazolo);
- 6- esistono anche differenti forme coordinate di resistenza batterica, in particolare per lo *P. Aeruginosa* (P.A.): questo batterio ha la possibilità di sussistere in forma libera, *planctonica*, oppure di formare *biofilm di aggregati batterici*. I batteri dei biofilm hanno maggiore adesività, maggiore resistenza, e sono capaci di un'azione genica coordinata attraverso l'emissione di piccole molecole diffusibili (*Quorum Sensors*).

Il trattamento antibiotico delle Patologie Polmonari.

Le Linee Guida (GL) che indirizzano il trattamento delle Malattie Infettive Respiratorie sono piuttosto univoche e concordano. La terapia peraltro non ha subito negli ultimi anni sostanziali variazioni, anche nelle GL più recenti che abbiamo preso in considerazione, come le GL dell'ATS (American Thoracic Society) del 2018.

Inizieremo dalle *CAP*. Dobbiamo distinguere fra il paziente che contrae la *CAP* e che necessita di ricovero e il paziente che non necessita di ricovero. Fra i pazienti ricoverati, alcuni, in base alle condizioni cliniche, vengono trattati in Divisione Medica, altri vengono trattati in ICU (Unità di Terapia Intensiva).

Il trattamento empirico del paziente con *CAP* trattabile in ambiente non ospedaliero, prevede l'utilizzo, ma solo nei casi più lievi, di un macrolide non associato ad altro antibiotico. I Macrolidi maggiormente utilizzati sono Azitromicina e Claritromicina.

Tuttavia frequentemente viene spesso utilizzato, con maggiore efficacia, un Fluorochinolone, quale la Levofloxacin, attivo anche sullo *Streptococcus Pneumoniae*, oltre che su *Mycoplasma*, *Chlamydia Pneumoniae*, *Legionella Pneumophila*. Analoga efficacia, rispetto al Fluorochinolone utilizzato in monoterapia, ha l'associazione tra un Betalattamico e un Macrolide, associazione peraltro molto ben tollerata. La terapia va condotta da un minimo di 7 giorni fino a circa 3 settimane (o più in casi selezionati). Si sconsiglia l'associazione di cortisone nelle *CAP* trattate in ambiente extraospedaliero. L'aggiunta di cortisone, come confermano due recenti meta-analisi, non è di alcun beneficio e, ovviamente, può dar luogo a complicanze mediche. L'uso del cortisone, salvo eccezioni, è da riservarsi solo alle forme gravi di *CAP* che necessitano di ricovero ospedaliero.

Il paziente con *CAP* che necessita di ricovero in Divisione Medica, peraltro viene in genere sottoposto a terapia analoga a quella del paziente trattato in ambito extraospedaliero, ovvero con un Fluorochinolone oppure con l'associazione tra un Betalattamico e un Macrolide.

Diversa è la situazione del paziente con *CAP* grave che necessita di ricovero in ICU. In questo caso, come abbiamo visto sopra, ci troviamo di fronte a germi difficili e multiresistenti, e la terapia necessita frequentemente di triplice associazione antibiotica. Vengono, in tale caso, utilizzate con effetto sinergico, associazioni comprendenti Betalattami con azione anti *Pseudomonas* (Piperacillina-Tazobactam, Cefepime, Imipenem, Meropenem). Una terapia molto efficace è l'associazione di questi Betalattami con un Aminoglicoside e Azitromicina (o Ciprofloxacina). Se si sospetta la presenza di *Stafilococcus Aureo* Meticillinoresistente, si aggiunge la Vancomicina o il Linezolid.

Le HAP (Hospital Acquired Pneumonias).

Le Polmoniti acquisite in ambiente sanitario, come dicevamo sopra, presentano caratteristiche di particolare gravità, sia perchè gravano su soggetti spesso già defedati, sia perchè causate da germi difficili, spesso resistenti agli antibiotici. I germi più frequentemente responsabili delle *HAP* sono *Streptococcus Pneumoniae*, *Haemophilus Influenzae*, *Staphylococcus Aureus*, aerobi Gram negativi. La Terapia prevista è simile a quella che viene utilizzata nelle *CAP* gravi, spesso basata su terapia antibiotica con 3 o più farmaci, tenendo anche presenti le GL del singolo ospedale, basate su ricerche microbiologiche epidemiologiche che devono essere condotte in loco.

Esacerbazioni Acute della Bronchite Cronica (AECB).

Nelle esacerbazioni acute della Bronchite Cronica, la diagnosi è generalmente basata su un peggioramento acuto del pattern abituale dei sintomi respiratori del paziente: aumento della dispnea, della tosse, dell'espettorato o della purulenza dell'espettorato. Non esiste un biomarker convalidato di una AECB. La causa più comune sembra essere l'infezione delle vie respiratorie da batteri o virus. Come dicevamo sopra, batteri più comunemente presenti nelle AECB, sono H. Influenzae, S. Pneumoniae, M. Catarrhalis ("infernal trio": Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis), ma anche P. Aeruginosa, S. Aureus, K. Pneumoniae, E. Coli. Tuttavia frequentemente la diagnosi eziologica non è possibile, pertanto una terapia presuntiva è indispensabile. Le attuali GL prevedono l'utilizzo di terapia antibiotica (salvo che nelle riacutizzazioni più lievi). Gli antibiotici utilizzati sono diversi, Amoxicillina ad alte dosi, Amoxiclavulanato, Cefalosporine, Chinoloni ad attività antipneumococcica, Telitromicina, Azitromicina e Claritromicina. Nelle riacutizzazioni più gravi associazioni, come Chinolonici con spettro anti Gram negativi (come la Ciprofloxacina) e Cefalosporine (e Corticosteroidi). Si utilizzano frequentemente Broncodilatatori (LAMA o, in alcuni casi, LABA e CS, questi ultimi sia per via inalatoria, che per via sistemica).

Un approccio terapeutico interessante alla Bronchite Cronica, che sta emergendo con forza in questi ultimi anni, è la terapia impropriamente detta "preventiva" che prevede l'utilizzo, al di fuori delle riacutizzazioni, di Azitromicina per lunghi periodi. Un articolo interessante e completo è stato pubblicato sul NEJM nel 2011 da Connet et Al. In questo studio l'Azitromicina è stata utilizzata al dosaggio di 250 mg al giorno per 1 anno, con ottimi risultati per quanto riguarda la minore insorgenza delle AECB. La tolleranza è stata ottima. Preoccupazioni vi sono circa la possibile insorgenza di resistenze batteriche. Riteniamo che questo tipo di terapia vada riservato all'ambito specialistico.

In conclusione, riteniamo di poter affermare che il vasto campo della terapia antibiotica, ha un inquadramento molto chiaro e ben definito nell'ambito della Infettivologia Pneumologica. Le GL sono chiare e prevedono l'utilizzo di diverse classi di antibiotici, a seconda del quadro clinico presente (CAP, AEC, HAP e altre Patologie Respiratorie).

Non va dimenticato che, come sempre, la terapia va individualizzata e va rapportata a ogni singolo paziente e ogni singolo caso, valutando le comorbidità presenti. A questo proposito, si parla oggi di *Tailored Medicine*, ma il Buon Medico sa da sempre che questo è uno dei segreti della sua professione.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Adeloye D, Chua S, Lee C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: systematic review and meta-analysis. J Glob Health 2015; 5: 020415.

Bresser P, Out TA, van Alphen L, Jansen HM, Lutter R. Airway inflammation in nonobstructive and obstructive chronic bronchitis with chronic Haemophilus influenzae

airway infections: comparison with noninfected patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 947-52.

Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1171-8.

Dressler DD, SFHM, FACP reviewing Stern A et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Dec 13 Briel M et al. *Clin Infect Dis* 2018 Feb 1. Steroids for Community-Acquired Pneumonia: the body of evidence grows. *NEJM Journal Watch* 2018.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: updated 2017. <https://goldcopd.org/>.

Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance -- United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002; 51: 1-16.

Pela R, Marchesani F, Agostinelli C, et al. Airways microbial flora in COPD patients in stable clinical conditions and during exacerbations: a bronchoscopic investigation. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998; 53: 262-7.

Rohde G, Wiethage A, Borg I, et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalization: a case-control study. *Thorax* 2003; 58: 37-42.

Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathologies and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 2355-65.

Soler N, Ewig S, Torres A, Filelia X, Gonzalez J, Zaubet A. Airway inflammation and bronchial microbial patterns in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 14: 1015-22.

Tilert T, Dillon C, Paulose-Ram R, Hnizdo E, Doney B. Estimating the U.S. prevalence of chronic obstructive pulmonary disease using pre- and post-bronchodilator spirometry: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2010. *Respir Res* 2013; 14: 103.

US Preventive Services task Force. Screening for chronic obstructive pulmonary disease: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2016; 315: 1372-7.

Zhou Y, Zhong N, Li X, et al. Tiotropium in early-stage chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 923-35.

Prof. Giuseppe Munafò, Già Dirigente Pneumologo, AO San Camillo-Forlanini, Roma. Docente del Corso di Malattie Polmonari Interstiziali della II Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Respiratorio, "Sapienza" Università di Roma

Per la corrispondenza: giuseppe.munaf@gmail.com