

# IL RUOLO DELL'INFEZIONE BATTERICA NELLA RIACUTIZZAZIONE DI BPCO

NICOLÒ SEMINARA, ALESSANDRO ROSSI\*, GERMANO BETTONCELLI\*\*

Medico di Medicina Generale SIMG Area pneumologia

\*Responsabile nazionale SIMG Area infettivologia,

\*\*Responsabile nazionale SIMG Area pneumologia,

## RIACUTIZZAZIONE DI BPCO E ANTIBIOTICI

Il ruolo degli antibiotici nella terapia delle riacutizzazioni di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è stato oggetto di ricerche e discussioni solo recentemente appianate.

La prima certezza dell'efficacia della terapia antibiotica nella riacutizzazione di BPCO risale a un ormai storico articolo pubblicato da Anthonisen et al. nel 1987<sup>1</sup>. Nel loro studio, essi hanno dimostrato che certi pazienti trattati con un antibiotico presentavano una risoluzione dei sintomi più veloce e una più alta percentuale di successo terapeutico rispetto al gruppo di pazienti curati con placebo. Il beneficio della terapia con antibiotici era più evidente nei pazienti che presentavano, durante la riacutizzazione, sia un aumento della dispnea, sia un aumento del volume dell'espettorato, sia la presenza di espettorato purulento, vale a dire in quelli con riacutizzazione più grave.

Più di recente la metanalisi di Saint et al., che ha preso in considerazione 9 degli 11 studi sulla terapia antibiotica in corso di esacerbazione di BPCO pubblicati dal 1957 in poi<sup>2</sup>, e lo studio di Allegra et al. pubblicato nel 2001<sup>3</sup>, hanno definitivamente confermato l'efficacia della terapia con antibiotici in corso di riacutizzazione di BPCO, nel migliorare il tasso dei successi clinici rispetto al placebo.

## LA BPCO POTREBBE ESSERE UNA MALATTIA INFETTIVA?

Il titolo apparentemente provocatorio del paragrafo nasce da alcune considerazioni patogenetiche e cliniche. Per una ragione che non è stata ancora compresa, non tutti i fumatori di sigarette sviluppano BPCO. Nei pazienti con malattia, inoltre, l'importanza relativa di infiammazione bronchiale, ostruzione ed enfisema varia da caso a caso. Vi è, infine, un ventaglio di gravità della malattia notevolmente ampio. I pazienti affetti da BPCO, quindi, costituiscono una popolazione eterogenea e l'importanza dell'infezione batterica nella patogenesi della malattia non è uniforme. In alcuni pazienti l'infezione batterica sarà una causa occasionale di riacutizzazione, mentre in un altro gruppo potrebbe avere un ruolo più importante nello stimolare un'infiammazione cronica bronchiale e

determinare il tasso di riduzione del volume espiratorio massimo nel primo secondo (VEMS)<sup>4</sup>.

## COLONIZZAZIONE E INFEZIONE BATTERICA NELLA BPCO

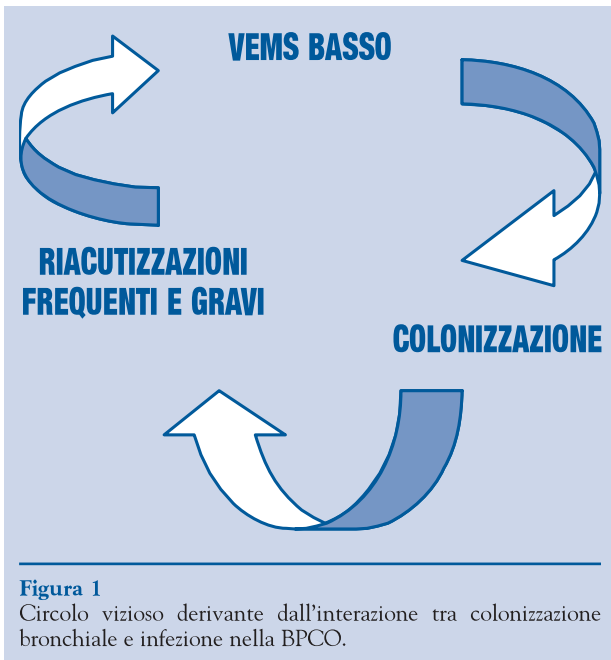
I pazienti affetti da BPCO presentano un'alterazione significativa dei meccanismi di difesa polmonare. Per tale motivo le secrezioni bronchiali di alcuni di loro, affetti da BPCO stabile, possono contenere microrganismi potenzialmente patogeni (MPP), in particolare *Haemophilus influenzae*, in concentrazioni significative, in una percentuale dei casi che varia tra il 15 e il 40%<sup>5</sup>, anche se altri studi dimostrerebbero percentuali superiori.

La colonizzazione bronchiale ha un impatto sulla storia naturale della BPCO<sup>4</sup>. La presenza di MPP nelle vie respiratorie inferiori può essere correlata direttamente alla frequenza e alla gravità delle riacutizzazioni e all'evoluzione della BPCO. Si può ipotizzare che i batteri che colonizzano le vie respiratorie dei pazienti affetti da BPCO influenzino l'evoluzione della malattia in almeno due diversi modi:

1. la colonizzazione, di per sé, provoca un'infiammazione responsabile di un danno polmonare aumentato e di un'accelerazione del declino della funzione polmonare. Il livello di infiammazione è proporzionale alla carica batterica presente;
2. la colonizzazione è un fattore di predisposizione per riacutizzazioni frequenti che, a loro volta, sono associate a una riduzione accelerata della funzione polmonare<sup>6</sup>.

## IPOTESI DEL "CIRCOLO VIZIOSO" E DELLA "CADUTA E ASCESA"

Le affermazioni precedenti supportano due interessanti ipotesi: l'ipotesi del "circolo vizioso" di Cole e Wilson<sup>7</sup> e l'ipotesi della "caduta e ascesa" di Miravittles<sup>8</sup>. La teoria del "circolo vizioso" afferma che i pazienti affetti da BPCO con VEMS alterato presentano un maggiore rischio di colonizzazione batterica. La colonizzazione delle vie aeree inferiori è un fattore di rischio per riacutizzazioni frequenti e severe. A loro volta sia la colonizzazione sia le riacutizzazioni frequenti accelerano il tasso di riduzione della funzione polmonare (Fig. 1).



**Figura 1**  
Circolo vizioso derivante dall'interazione tra colonizzazione bronchiale e infezione nella BPCO.

**TABELLA I**  
Fattori che possono potenzialmente modificare la soglia della riacutizzazione batterica di BPCO (da Miravittles 2002<sup>a</sup>, mod.).

FATTORI INTRINSECI (LEGATI AL PAZIENTE)
• Alterazione della funzione polmonare
• Fumo attivo
• Iper-attività bronchiale
• Ipersecrezione cronica di muco
• Indebolimento dei meccanismi di difesa
• Fattori non specifici: età avanzata, comorbidità
FATTORI ESTRINSECI
• Specie batteriche
• Cambiamento nel sierotipo dei batteri colonizzatori
• Temperatura ambientale più bassa
• Inquinamento dell'aria
• Trattamento della BPCO stabile e riacutizzata

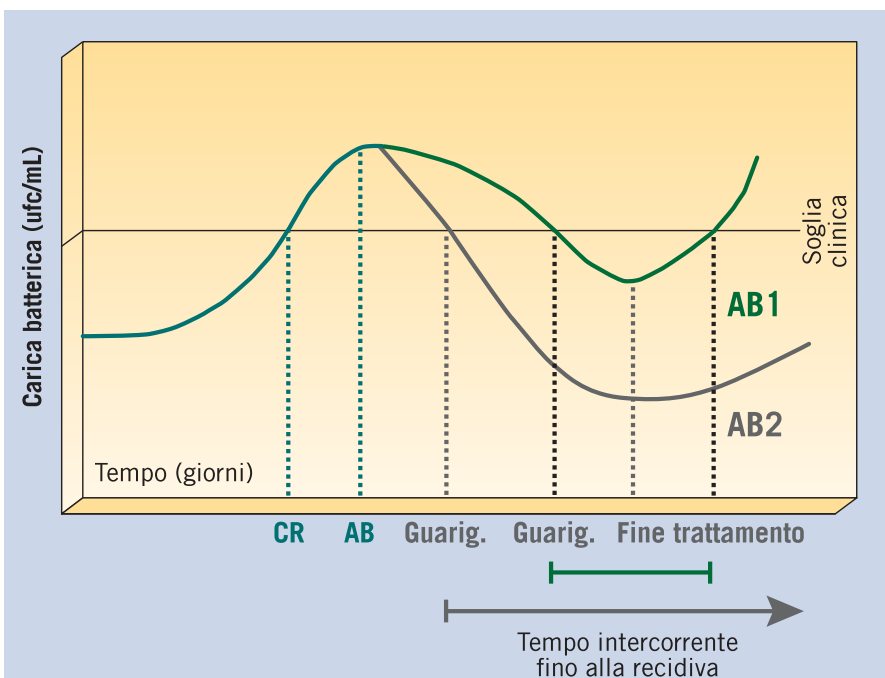
L'ipotesi della "caduta e ascesa" afferma che alcuni pazienti affetti da BPCO presentano colonizzazione batterica delle vie aeree inferiori, generalmente dovuta a MPP a basse concentrazioni (basso numero di unità formanti colonia per millilitro). Quando la proliferazione batterica supera una certa soglia possono comparire i sintomi di una riacutizzazione. Questa soglia può variare da paziente a paziente, secondo diversi fattori modificanti, intrinseci o estrinseci, come illustrato nella Tabella I. Se il paziente viene sottoposto a terapia antibiotica il numero di unità formanti colonia diminuisce, e

quando incrocia il valore di soglia i sintomi scompaiono. Quando l'intensità e la velocità dell'attività battericida aumentano (AB2), la guarigione avverrà più rapidamente e il tempo intercorrente fino alla prossima riacutizzazione risulterà prolungato (Fig. 2).

### TERAPIA DELL'INFEZIONE O ERADICAZIONE BATTERICA?

La frequenza delle riacutizzazioni ha un impatto notevole sulla qualità di vita dei pazienti affetti da BPCO e influenza negativamente la progressione della malattia; vi è inoltre evidenza che la scelta del trattamento antibiotico influenzi l'esito delle riacutizzazioni<sup>4</sup>.

Molti studi centrati sul trattamento antibiotico hanno utilizzato *end-points* a breve termine (ad es. il miglioramento del paziente sufficiente per interrompere l'antibiotico stesso) per giudicare il fallimento o il successo dell'antibiototerapia. Tale approccio non ha permesso di discriminare tra i diversi antibiotici, vista l'equivalenza delle percentuali di guarigione nei vari studi, anche quando un antibiotico era superiore a un altro nell'eradicare l'infezione<sup>9</sup>. Se l'antibiotico non permette di ottenere la completa eradicazione dei batteri, questi possono di nuovo proliferare rapidamente (teoria della caduta e ascesa) e



**Figura 2**  
L'ipotesi della "caduta e ascesa" delle riacutizzazioni di BPCO.  
AB: Antibiotico; CR: Comparsa della riacutizzazione.

produrre una riacutizzazione dovuta allo stesso microrganismo (ricidiva precoce) <sup>4</sup>.

Quando, invece, si ottiene una completa eradicazione batterica il tempo che intercorre fino alla ricidiva successiva risulterà prolungato. La conseguenza di tali affermazioni è che, nella scelta dell'antibiotico in corso di riacutizzazione di BPCO, dovrebbero essere privilegiati i principi attivi i quali, oltre alla guarigione clinica, garantiscano anche un'alta percentuale di eradicazione batterica e un più lungo periodo di tempo libero da nuove riacutizzazioni.

## STUDI DI CONFRONTO TRA VECCHI ANTIBIOTICI E ANTIBIOTICI PIÙ RECENTI

Dalla fine degli anni '90 a oggi sono stati pubblicati tre studi clinici che hanno confrontato "vecchi" antibiotici (amoxicillina, cefuroxime e claritromicina) con antibiotici più recenti (moxifloxacina e gemifloxacina) in corso di riacutizzazione di BPCO.

I tre studi in questione sono lo studio TACTIC (*Treatment of Acute exacerbations of Chronic bronchitis*), lo studio GLOBE (*Gemifloxacin Long-terms Outcomes in Bronchitis Exacerbations*) e lo studio MOSAIC (*Moxifloxacin Oral tablets to Standard oral antibiotic regimen given as first-line therapy in outpatients with Acute infective exacerbations of Chronic Bronchitis*) <sup>4</sup>. La Tabella II riassume, sinteticamente, i risultati dei tre studi.

L'analisi dei risultati degli studi permette di affermare che l'utilizzo dei nuovi antibiotici chinolonici, in particolare moxifloxacina e gemifloxacina, in corso di riacutizzazione di BPCO, a fronte di una percentuale di guarigione clinica sovrapponibile agli antibiotici d'uso più tradizionale, garantisce una maggior percentuale di eradicazione batterica e un periodo di tempo libero da riacutizzazioni maggiore rispetto a macrolidi e betalattamici.

Molte delle attuali linee guida ancora raccomandano l'uso di amoxicillina, cotrimoxazolo e doxiciclina per il trattamento delle riacutizzazioni di BPCO. Ciò è dovuto

al fatto che i dati batteriologici da cui le evidenze vengono tratte risalgono a oltre dieci anni fa, e che da allora il panorama delle resistenze batteriche è profondamente mutato. Germi come *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* hanno dimostrato dati di sensibilità progressivamente ridotta verso classi di antibiotici quali i macrolidi, le cefalosporine e le tetracicline <sup>10</sup>.

La BPCO è una patologia eterogenea, e le sue riacutizzazioni possono essere di varia gravità e in parte dipendono dal tipo dei pazienti. I fattori di rischio maggiormente correlati con la gravità delle riacutizzazioni comprendono: età avanzata (superiore ai 65 anni), malattia ostruttiva polmonare severa (VEMS < 50%), riacutizzazioni frequenti (> 4 all'anno) e presenza di concomitanti patologie cardiache. I pazienti con uno o più di questi fattori di rischio sono quelli che possono beneficiare maggiormente dell'uso di fluorochinolonici <sup>11</sup>.

I fluorochinolonici si suddividono in tre gruppi. I più vecchi (ciprofloxacina e ofloxacina) sono prevalentemente attivi sui germi Gram-negativi; al secondo gruppo appartiene la levofloxacina, maggiormente attiva sui Gram-positivi, particolarmente il pneumococco; al terzo gruppo appartengono moxifloxacina e gemifloxacina (quest'ultima non in commercio in Italia), che offrono una copertura ancora migliore verso lo pneumococco. È da notare un dato interessante che riguarda le resistenze ai chinolonici. Sembra infatti che la resistenza verso i vecchi fluorochinolonici (ciprofloxacina e levofloxacina) si sviluppi con maggiore frequenza, traducendosi in una resistenza parziale verso i nuovi fluorochinolonici <sup>11</sup>. È preferibile quindi usare fluorochinolonici nuovi per le infezioni delle vie aeree che necessitino di una copertura verso i patogeni respiratori più comuni, a partire dallo pneumococco. Le ultime linee guida canadesi <sup>12</sup> e quelle europee della *European Respiratory Society* (ERS) <sup>13</sup> ripropongono questo concetto, anche se ulteriori studi clinici dovranno consolidare questo approccio.

**TABELLA II**  
**Riassunto sintetico dei recenti studi di confronto tra antibiotici in corso di riacutizzazione di BPCO.**

	% DI MIGLIORAMENTO CLINICO	% DI ERADICAZIONE	% DI NON RIACUTIZZAZIONI PRECOCI
<b>TACTIC</b>			
Moxifloxacina	89	77	
Claritromicina	88	62	
<b>GLOBE</b>			
Gemifloxacina	equivalente	maggiore	71
Claritromicina	equivalente	minore	58
<b>MOSAIC</b>			
Moxifloxacina	equivalente		maggiore
Amoxicillina, cefuroxime, claritromicina	equivalente		minore

## RIACUTIZZAZIONE DI BPCO: CONSIDERAZIONI CLINICHE GENERALI

### Considerazioni prognostiche

I pazienti affetti da BPCO, dopo un certo numero di anni dall'insorgenza della malattia, nella maggior parte dei casi vanno verso un lento ma inesorabile peggioramento, sia sul piano della sintomatologia sia su quello della funzionalità respiratoria. Per molti di questi pazienti, nel giro di 5-6 anni dalla comparsa della dispnea, il destino è l'approdo a una condizione di invalidità spesso gravemente progressiva<sup>14</sup>.

Il decorso della BPCO è caratterizzato, nella maggior parte dei casi, da ricorrenti riacutizzazioni, eventi definiti come un "prolungato peggioramento dello stato del paziente rispetto alle condizioni di base, al di là delle normali variazioni giornaliere, a esordio acuto e che richiede un trattamento aggiuntivo"<sup>15</sup>.

Tra le cause principali delle esacerbazioni vi sono le infezioni batteriche o virali, lo scompenso cardiaco, l'esposizione all'inquinamento atmosferico. Sebbene in un terzo dei casi l'eziologia dell'evento resti ignota, il ruolo delle infezioni batteriche è certo importante, specialmente quando l'albero respiratorio del paziente viene colonizzato da nuovi ceppi.

Il numero delle riacutizzazioni tende ad aumentare con il peggioramento della malattia di base e negli stadi più avanzati si possono verificare quadri di insufficienza respiratoria acuta che si instaurano sulla preesistente condizione di insufficienza cronica. Nonostante nella maggior parte dei casi il paziente sopravviva al singolo episodio, l'indice di mortalità complessiva è alto, arrivando all'11% di decessi già in corso di ricovero ospedaliero, dato tuttavia destinato a crescere in seguito fino al 33, 43, 49% rispettivamente a 6 mesi, 1 anno e 2 anni<sup>16</sup>.

I pazienti con BPCO che vanno incontro a riacutizzazioni dopo aver superato l'episodio necessitano spesso di diverse settimane prima di recuperare la condizione clinica di partenza, e in molti casi il recupero non è completo, attestandosi a una condizione peggiore della precedente.

Le riacutizzazioni della BPCO costituiscono quindi un grave problema clinico, psicologico, socio-economico e, data l'età avanzata in cui generalmente la BPCO si manifesta, si comprende l'enfasi con cui le linee guida per la gestione della malattia sottolineano l'importanza della loro prevenzione e del loro tempestivo e corretto trattamento.

### Diagnosi delle riacutizzazioni e indicazioni all'ospedalizzazione

In generale, ma soprattutto in Medicina Generale, la diagnosi di riacutizzazione di BPCO è esclusivamente clinica, a causa della difficoltà di individuare con certezza l'eziologia dell'episodio acuto. Sulla scorta della definizione adottata, in pratica deve essere considerata riacutizzazione ogni aggravamento delle condizioni di base del paziente con BPCO (Tab. III).

È possibile quindi diagnosticare una riacutizzazione della BPCO in presenza di:

- **sintomi maggiori**, quali un peggioramento della dispnea e l'aumento del volume e/o della purulenza dell'espettorato;
- **sintomi minori** come sibili, tosse, senso di costrizione toracica, rinite e mal di gola.

Talora le riacutizzazioni possono manifestarsi con sintomi più sfumati e aspecifici, quali un improvviso aumento della ritenzione idrica (edemi declivi), un'alterazione dello stato di coscienza o un affaticamento muscolare, evenienze queste di solito più facilmente riscontrabili nell'anziano. Non va trascurata anche l'eventualità di complicanze (polmonite, pneumotorace, embolia polmonare, scompenso cardiaco o disturbi del ritmo cardiaco) che, in un paziente con BPCO, possono manifestarsi clinicamente come una riacutizzazione.

Diagnosticare correttamente una riacutizzazione significa per il Medico di Medicina Generale (MMG) valutarne anche la gravità, in primo luogo per decidere se trattare il paziente in ambiente ospedaliero o a domicilio, secondariamente per instaurare la terapia più razionale (Fig. 3).

La valutazione di gravità deve essere formulata sulla base della storia clinica e delle condizioni del pazien-

**TABELLA III**  
**Elementi utili per la diagnosi di riacutizzazione della BPCO.**  
**Diagnosi di esacerbazione di BPCO.**

STORIA CLINICA	SEGNI DI GRAVITÀ
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dato di riduzione del VEMS</li> <li>• Durata del peggioramento o dei sintomi di recente comparsa</li> <li>• Numero di episodi pregressi (esacerbazioni/ospedalizzazioni)</li> <li>• Comorbidità</li> <li>• Attuale regime terapeutico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso della muscolatura respiratoria accessoria</li> <li>• Movimenti paradossi della gabbia toracica</li> <li>• Peggioramento o recente insorgenza di cianosi di tipo centrale</li> <li>• Comparsa di edemi periferici</li> <li>• Instabilità emodinamica</li> <li>• Segni di scompenso cardiaco destro</li> <li>• Torpore psichico</li> </ul>

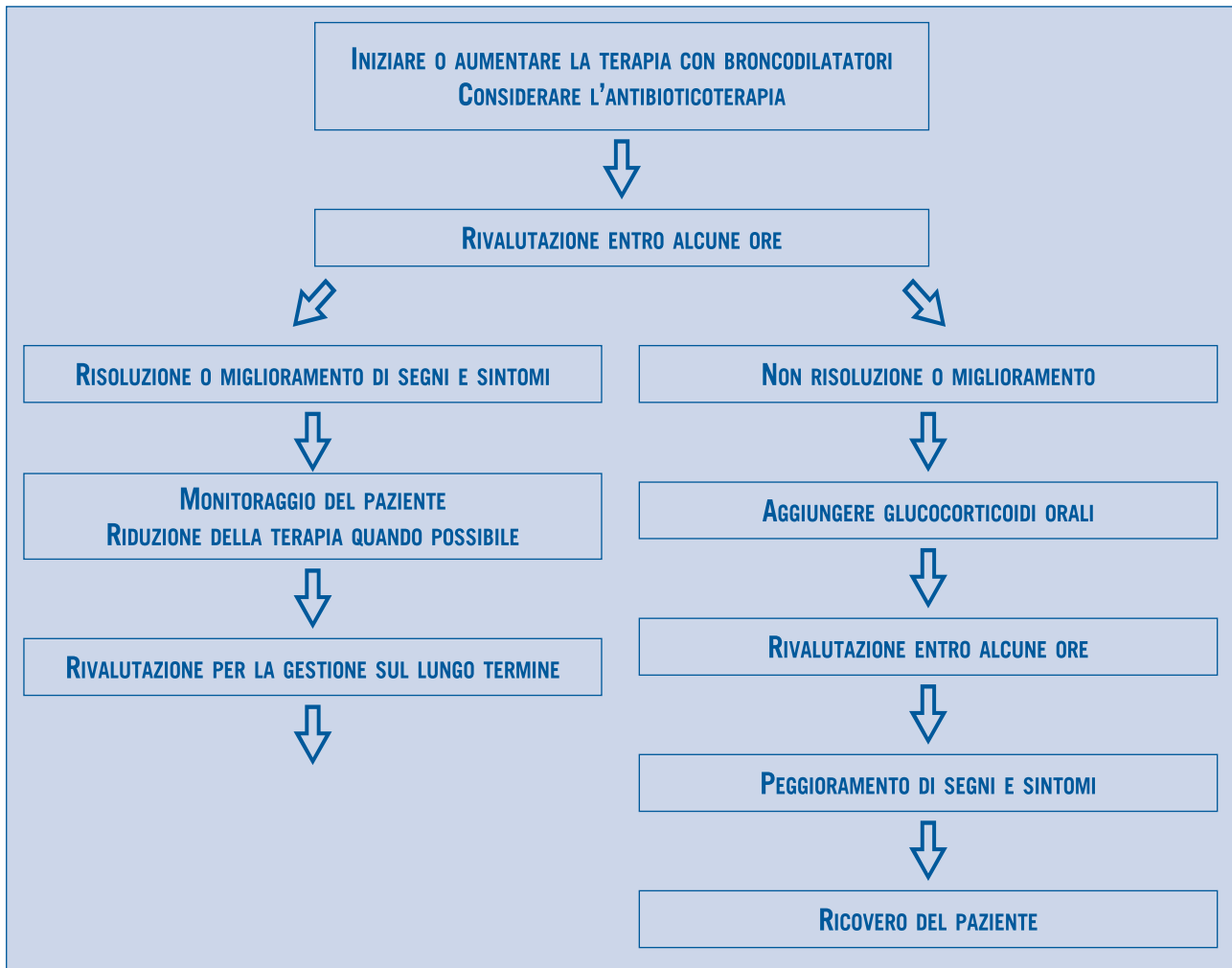


Figura 3

Algoritmo terapeutico per la gestione domiciliare del paziente con BPCO riacutizzata. I criteri per decidere l'ospedalizzazione rispetto al trattamento a domicilio restano incerti e variano a seconda del contesto<sup>17</sup>.

te prima dell'episodio, della presenza di preesistenti comorbidità, dell'entità dei sintomi, dei segni clinici e dei dati emogasanalitici. Relativamente a quest'ultimo punto è raccomandabile che il MMG disponga di un saturimetro per valutare lo stato di ossigenazione del paziente. Per contro, in queste circostanze non viene consigliato l'utilizzo del *peak flow meter* in quanto non in grado di fornire dati attendibili.

### Bibliografia

- 1 Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
- 2 Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA* 1995;27:957-60.
- 3 Allegra L, Blasi F, de Bernardi B, Cosentini R, Tarsia P. Antibiotic treatment and baseline severity of disease in acute exacerbations of chronic bronchitis: a re-evaluation of previously published data of placebo-controlled randomised study. *Pulm Pharmacol Ther* 2001;14:149-55.
- 4 Anzueto A, Miravittles M, Wilson R. Effetti degli antibiotici sugli intervalli privi di riacutizzazione nei pazienti con bronchite cronica e broncopneumopatia cronica ostruttiva. *Hot Topics in Respiratory Medicine* 2006;2 (edizione italiana a cura di F. Blasi).
- 5 Monso E, Ruiz J, Rosell A, Manterola J, Fiz J, Morera J, et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care* 1995;152:1316-20.
- 6 Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-52.
- 7 Cole P, Wilson R. Host-microbial interrelationship in respiratory infection. *Chest* 1989;95:S17-21.
- 8 Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive disease: when are bacteria important? *Eur Respir J* 2002;20(Suppl.36):9-19.
- 9 Wilson R, Kubin R, Ballin I, Deppermann KM, Bassaris HP, Leophonte P, et al. Five-day moxifloxacin therapy compared with seven day clarithromycin therapy for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:501-30.
- 10 Sethi S. Moxifloxacin for the treatment of the acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2005;41: S177-85.
- 11 Patel A, Wilson R. I fluorochinoloni di nuova generazione nel

trattamento delle riacutizzazioni di BPCO. International Journal of COPD 2006;1:243-50.

- <sup>12</sup> Balter MS, La Forge J, Low DE, Mandell L, Grossman RF; Canadian Thoracic Society; Canadian Infectious Disease Society. *Canadian guidelines for the management of acute exacerbations of chronic bronchitis*. Can Respir J 2003;10(Suppl. B):3-32.
- <sup>13</sup> Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Ortqvist A, et al.; European Respiratory Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections*. Eur Respir J 2005;26:1138-80.

- <sup>14</sup> Burrows B, Earle RH. *Course and prognosis of chronic obstructive lung disease. A prospective study of 200 patients*. N Engl J Med 1969;280:397-404.
- <sup>15</sup> Burge S, Wedzicha JA. *COPD exacerbations. Definitions and classifications*. Eur Respir J 2003;41(Suppl.):46-53.
- <sup>16</sup> Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. *Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognosis and Preferences for Outcomes and Risk of Treatments)*. Am J Resp Crit Care Med 1996;154:939-67.
- <sup>17</sup> Rodriguez-Roisin R. *COPD exacerbations. 5: management*. Thorax 2006;61:535-44.

