

Antibioticoterapia nella riacutizzazione di bronchite cronica e polmonite comunitaria: valutazione clinica e strategia di intervento

Alessandro Rossi¹, Pietro Tasegian²

¹ Responsabile Area Malattie-Infettive, SIMG; ² Medico di Medicina Generale, SIMG

video 1

Antibioticoresistenza
A. Rossi
<https://goo.gl/cnqSua>

video 2

Antibioticoterapia
appropriata
A. Rossi
<https://goo.gl/k3VAq1>

Le infezioni acute delle basse vie respiratorie, quali polmoniti comunitarie (CAP) e riacutizzazioni di bronchite cronica (AECB), sono responsabili di un'alta prevalenza di morbilità e mortalità in tutto il mondo. Le infezioni batteriche sono le responsabili della maggior parte di tali patologie e rappresentano la principale indicazione alla terapia antibiotica.

L'appropriata terapia antibiotica condiziona sia l'esito clinico, sia l'eradicazione batterica nel soggetto affetto. Pertanto, la "terapia empirica ragionata", che rappresenta la modalità di riferimento della prescrizione di antibiotici nelle cure territoriali, ha come obiettivo quello di scegliere il farmaco appropriato per quel tipo di infezione in quel paziente, alla giusta dose e per il giusto periodo di tempo, al fine di ottimizzare il risultato clinico e batteriologico, minimizzare la tossicità e contrastare lo sviluppo di resistenze batteriche.

Al contrario, il risultato di una terapia antibiotica inappropriata si rifletterà sia sul fallimento terapeutico, sia su un aumento delle resistenze batteriche, che rappresentano oggi una vera e propria emergenza di sanità pubblica (Fig. 1).

Il risultato di una terapia antibiotica inappropriata si rifletterà sia sul fallimento terapeutico, sia su un aumento delle resistenze batteriche, che rappresentano oggi una vera e propria emergenza di sanità pubblica

Resistenze batteriche: impatto clinico ed economico

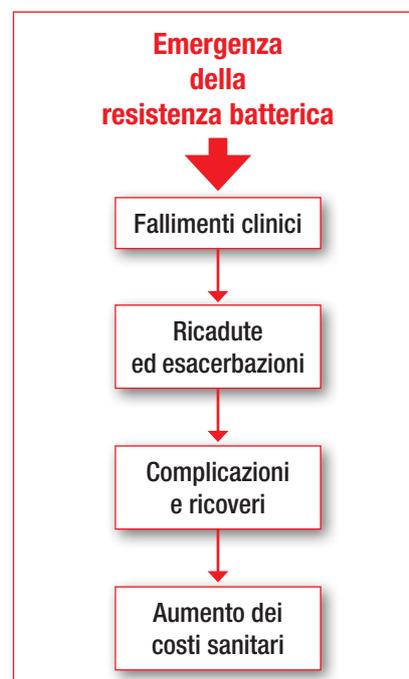
Il fenomeno delle resistenze batteriche agli antibiotici era già noto, o quanto meno fortemente ipotizzato, da Alexander Fleming (anche se, forse, si è sviluppato più rapidamente di quanto lui stesso si sarebbe aspettato)¹. Nonostante questo sia un fenomeno

meno evolutivo inevitabile, Fleming temeva, a ragione, che l'uso scorretto di antibiotici avrebbe potuto velocizzare lo sviluppo e nel suo discorso alla consegna del Premio Nobel affermava: "... arriverà il momento in cui la penicillina potrà essere comprata nei negozi. Ci sarà, però, il rischio che uomini ignoranti, assumendo dosi di antibiotico sub-letali per i microbi, che stanno cercando di debellare, rendano i microbi stessi resistenti alla cura"².

Negli ultimi anni il problema dell'antibiotico-resistenza è cresciuto sempre più, tanto da diventare un drammatico problema non solo di sanità pubblica, ma anche di ricerca scientifica e di sicurezza dei pazienti: purtroppo, contemporaneamente a un costante aumento del numero di batteri resistenti, si è assistito a una riduzione di nuove molecole antibatteriche disponibili, sia per una scarsa attenzione da parte del mondo dell'industria farmaceutica alla ricerca in questo campo, sia per l'uso inappropriato delle molecole che abbiamo avuto a disposizione fino a oggi. Tutto questo ha portato a un aumento dei costi dell'assistenza sanitaria per le problematiche infettive, al fallimento di trattamenti e a decessi: l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) delineava, nel suo rapporto 2014, l'insorgere di un'era "post-antibiotica", in cui anche le infezioni più comuni sarebbero potute diventare causa di morte, indicando come le principali cause di resistenza l'abuso e l'uso non appropriato degli antibiotici^{3,4}. I dati derivati dalle analisi dell'European Centre for Disease prevention and Control (ECDC) indicano che, a partire dal 2009, le infe-

FIGURA 1.

Rappresentazione schematica che descrive le conseguenze della resistenza batterica agli antibiotici (da Blasi F, Concia E, Del Prato B, et al.; on behalf of the MASTER working group. *The most appropriate therapeutic strategy for acute lower respiratory tract infections: a Delphi-based approach. J Chemother* 2017 Mar 15:1-13 [Epub ahead of print], mod.).



zioni dovute a batteri resistenti sono state responsabili di circa 25.000 decessi annui in tutto il continente europeo e, in aggiunta a queste morti evitabili, i costi assistenziali e le perdite di produttività ammontavano ad almeno 1,5 miliardi di euro. E con l'aumento dell'antibiotico-resistenza questi numeri sono destinati inevitabilmente a incrementare ancora ⁶⁻⁹.

Le conseguenze per i sistemi sanitari globali e per i pazienti affetti da infezioni da ceppi-resistenti a uno o più antibiotici sono destinate ad avere un impatto devastante:

- aumento del numero di decessi/anno che, per un aumento di resistenze batteriche del 40%, da 700 mila salirà a circa 10 milioni/anno (Fig. 2);
- aumento dei costi diretti causati dall'ospedalizzazione della popolazione infetta, che da 10 mila USD/paziente saliranno a 40 mila USD;
- aumento dei costi indiretti causati dalla malattia e dalla perdita di produttività sul lavoro pari a 1000 miliardi di USD nel 2050.

La Figura 2 riassume proiezioni di costi e conseguenze per l'emergenza legata all'antibiotico-resistenza; in essa si vede come, nel 2050, ci saranno circa dieci milioni di decessi attribuibili a batteri antibiotico-resistenti: si morirà più di questo che di cancro! Purtroppo, dobbiamo riscontrare che i costi associati alle resistenze batteriche raramente sono presi in considerazione in strategie di pianificazione e rendicontazione della spesa farmaceutica e, in generale, sanitaria, come invece dovrebbero quando si sceglie l'antibiotico più appropriato per il trattamento delle infezioni delle basse vie respiratorie.

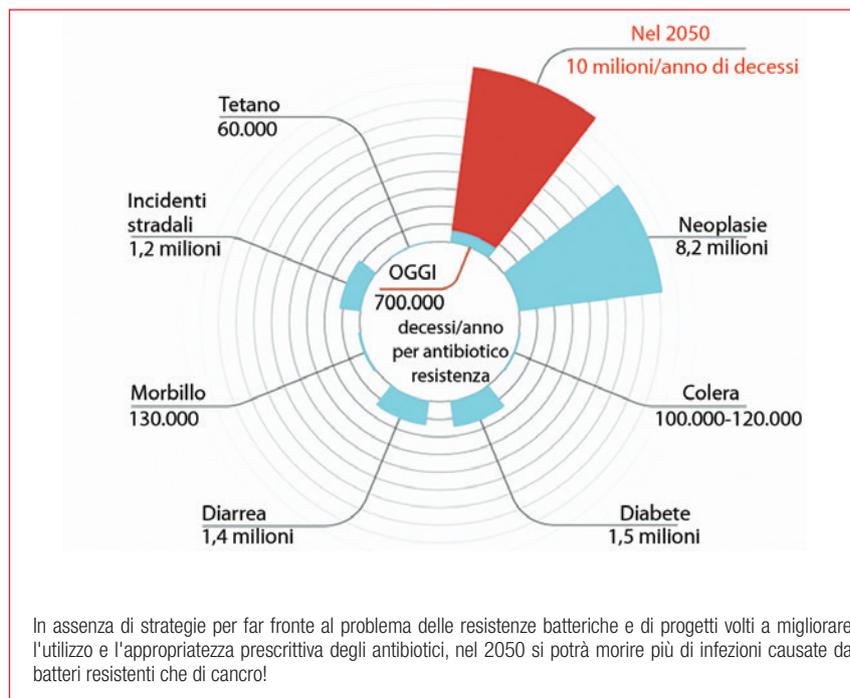
Di fatto ci stiamo avviando verso una "era post-antibiotica", dove le infezioni resistenti agli antibiotici si riveleranno nuovamente fatali.

Di fatto ci stiamo avviando verso una "era post-antibiotica", dove le infezioni resistenti agli antibiotici si riveleranno nuovamente fatali

A confermarlo sono i dati 2016 dell'Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico (OCSE): a fronte di un consumo di antibiotici pressoché stabile tra il 2005 e il 2014 nei paesi dell'OCSE,

FIGURA 2.

Proiezioni globali dei decessi annui attribuibili a batteri antibiotico-resistenti (da O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally. Review on antimicrobial resistance. UK Government and the Wellcome Trust, May 2016, mod.).



la prevalenza di resistenze batteriche ha fatto registrare un aumento, passando da una media del 10% nel 2005 al 15% nel 2014. In particolare, il rischio di sviluppare un'infezione resistente nei tre paesi con i più alti livelli di resistenze batteriche (tra cui l'Italia) è maggiore del 25% rispetto alla media OCSE, ma diventa 11 volte superiore rispetto ai tre paesi con i livelli più bassi di resistenze batteriche (Fig. 3).

Il rischio di sviluppare un'infezione resistente nei tre paesi con i più alti livelli di resistenze batteriche (tra cui l'Italia) è maggiore del 25% rispetto alla media OCSE, ma diventa 11 volte superiore rispetto ai tre paesi con i livelli più bassi di resistenze batteriche

L'antibiotico-resistenza in Italia

In Italia il quadro è ancora più preoccupante che in altri paesi europei. La Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT) riporta come in Italia, a differenza di altri paesi europei, il consumo di farmaci antimicrobici, nel 2013, sia aumentato del 5,2%;

sono stimati tra 5000 e 7000 decessi annui riconducibili a infezioni correlate alle procedure di assistenza sanitaria, con un costo annuo superiore a 100 milioni di euro ⁵. L'ECDC, nel rapporto pubblicato a dicembre 2014, evidenziava le brutte abitudini italiane nell'uso degli antibiotici: il nostro Paese ha il non invidiabile primato di essere nella fascia con la più alta percentuale di resistenza per molti dei batteri patogeni ⁵⁻⁷⁻⁹. I dati forniti dall'ECDC vengono confermati anche dalla rete AR-ISS, la rete di sorveglianza dell'antibiotico-resistenza dell'Istituto Superiore di Sanità: in Italia la resistenza agli antibiotici si mantiene tra le più elevate in Europa e quasi sempre al di sopra della media europea. Nel quadriennio 2010-2013 nei batteri gram-negativi (in particolare *E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa*) si è osservato un trend prevalentemente in aumento, soprattutto relativo a cefalosporine di 3^a generazione, fluorochinoloni, aminoglicosidi e carbapenemi. Come per la situazione europea, i dati relativi a *K. pneumoniae* rivelano una situazione drammatica: l'aumento della resistenza ai carbapenemici in 6 anni è aumentata da meno dell'1% nel 2008 al 34% nel 2013 ⁵⁻⁷⁻⁹.

Anche per i batteri gram-positivi i dati sulle resistenze, sempre più elevate delle medie europee, delineano uno scenario tutt'altro che positivo: per lo *S. pneumoniae* se la resistenza ai macrolidi risulta stabile, ma elevata, tra il 25 e il 50%, a preoccupare è la crescente resistenza alle penicilline (dal 6,9% del 2011 al 14,8% del 2014); mentre per lo *S. aureus* la resistenza alla meticillina è sostanzialmente stabile (intorno al 36% nel 2013) ^{5-7,9}.

Infine, la sorveglianza ha confermato che i livelli di resistenza sono più alti nelle regioni del Centro e del Sud Italia rispetto al Nord Italia, dato strettamente in relazione con il maggior consumo di antibiotici registrato in queste aree geografiche ^{5,7,9}.

Vogliamo pertanto ricordare le parole di

Alexander Fleming, tratte da un articolo del New York Times del 1945 che, riferite allora alla penicillina, sembrano molto attuali per quanto riguarda il problema del corretto uso degli antibiotici e per il problema dell'antibiotico-resistenza: "The public will demand [the drug] ... then will begin an era ... of abuses. The microbes are educated to resist penicillin and a host of penicillin-fast organisms is bred out which can be passed to other individuals ... In such a case the thoughtless person playing with penicillin treatment is morally responsible for the death of the man who finally succumbs to infection with penicillin-resistant organism. I hope the evil can be averted" ¹⁰.

AECB: valutare un episodio di riacutizzazione

Per prima cosa va ricordata la definizione di AECB: il cambiamento acuto dello stato di dispnea, tosse ed espettorato, rispetto alle condizioni di stabilità clinica di quel paziente.

Definizione di riacutizzazione di bronchite cronica (AECB):
il cambiamento acuto dello stato di dispnea, tosse ed espettorato, rispetto alle condizioni di stabilità clinica di quel paziente

Come si vede, si tratta di una diagnosi essenzialmente clinica. La causa più frequente è rappresentata da un agente infettivo delle vie aeree, virale (30%) o batterico (70%). La maggior parte dei pazienti affetti da bronchite cronica soffrono di un qualche grado di ostruzione delle vie aeree, per cui possono essere classificati come affetti da BPCO (broncopneumopatia cronica ostruttiva) ¹¹. Di fatto, in molti studi, i pazienti che rispondono ai criteri clinici di bronchite cronica vengono equiparati a quelli che hanno una valutazione spirometrica, ai fini della valutazione dell'evoluzione clinica e dei costi ¹².

Il numero e la frequenza delle riacutizzazioni condiziona direttamente il declino della funzionalità respiratoria, la storia naturale della malattia e incide sulla mortalità ¹³. Il ruolo degli antibiotici nella loro terapia è stato oggetto di numerose discussioni e controversie scientifiche. La prima domanda cui il curante deve rispondere nei casi di AECB è: devo usare l'antibiotico? Per rispondere a questa domanda, occorre saper stadiare la gravità dell'episodio.

La prima domanda cui il curante deve rispondere nei casi di AECB è: devo usare l'antibiotico? Per rispondere a questa domanda, occorre saper stadiare la gravità dell'episodio

Ci sono criteri oggettivi che dipendono dalla comorbidità del soggetto, dal numero delle riacutizzazioni che questo soggetto ha avuto e dalla gravità di base della bronchite cronica. Secondo questo schema, possiamo dividere le riacutizzazioni in lieve, moderata-grave e molto grave (Fig. 4).

FIGURA 3.

Andamento delle resistenze agli antibiotici nei paesi OCSE. Confronto 2014-2005 (da <http://www.oecd.org/els/health-systems/antimicrobial-resistance.htm>; ©2016 Organisation for Economic Co-operation and Development, mod.).

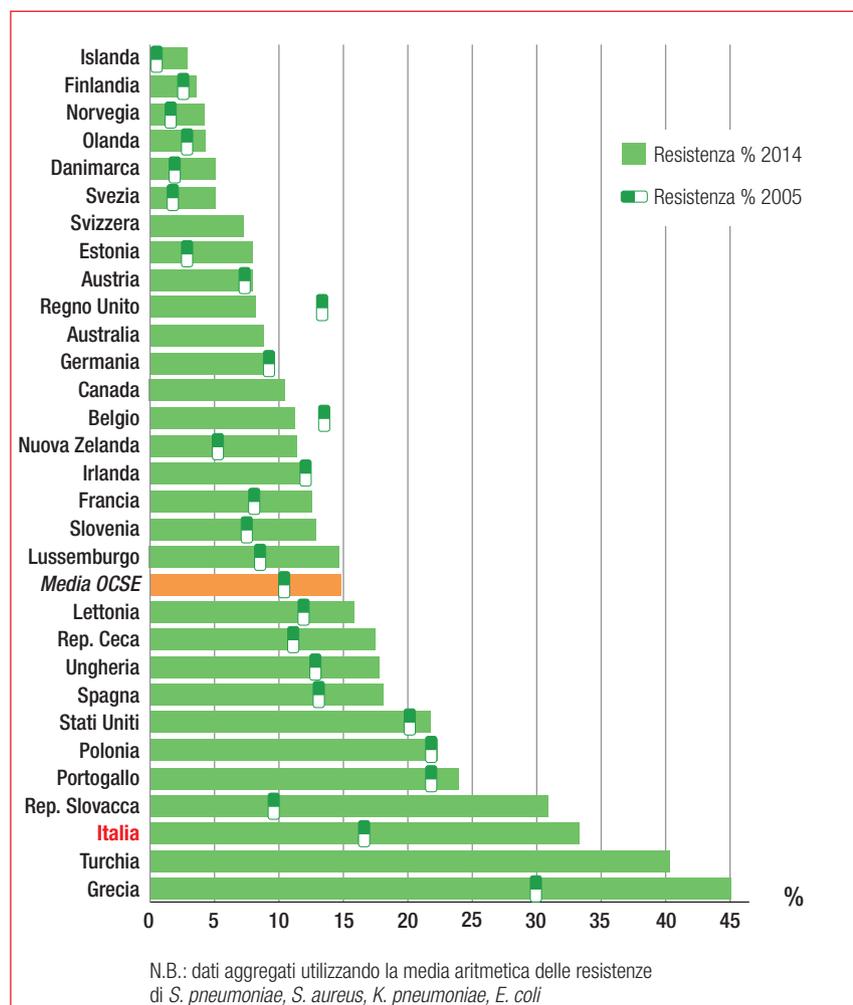


FIGURA 4.

Classificazione di severità della BPCO riacutizzata in base alla storia clinica (da Donner CF. *Acute exacerbation of chronic bronchitis: need for an evidencebased approach. Pulm Pharmacol Ther* 2006;19:4-10; Celli BR, MacNee W and Committee Members. *Standard for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J* 2004;23:932-46; mod.).

Livello di severità dell'episodio di AECB	I (lieve)	II (moderata-grave)	III (molto grave)
Presenza di comorbidità	Possibili	Frequenti	Molto frequenti
Storia di precedenti riacutizzazioni	Possibili	Frequenti	Molto frequenti
Gravità di base della bronchite cronica (classificazione spirometrica)	Lieve/moderata	Moderata/grave	Grave/molto grave

⊥

Riacutizzazione semplice
(no esame microbiologico escreato)

⊥

Riacutizzazione complicata
(utile esame microbiologico escreato)

Diverse metanalisi dimostrano che nel paziente con BPCO in stadio GOLD 1 o 2, con riacutizzazione lieve e senza segni di sovrainfezione batterica, senza comorbidità significativa, quindi in quelle riacutizzazioni che abbiamo appena definito lievi, non è dimostrabile un significativo vantaggio dell'antibiotico rispetto al placebo ¹⁴. In tutti gli altri casi è opportuno prendere in considerazione la terapia antibiotica. Anthonisen ha dimostrato per primo che i pazienti trattati con antibiotici avevano una più rapida risoluzione dei sintomi e una più alta percentuale di guarigione rispetto ai non trattati, con beneficio maggiore per quelli con sintomi più gravi ¹³. I pazienti affetti da bronchite cronica presentano un'alterazione significativa dei meccanismi di difesa bronchiale e per tale motivo le loro secrezioni possono contenere batteri potenzialmente patogeni in alte concentrazioni. La colonizzazione batterica costituisce il presupposto patogenetico dell'efficacia degli antibiotici ¹⁵.

I pazienti affetti da bronchite cronica presentano un'alterazione significativa dei meccanismi di difesa bronchiale e per tale motivo le loro secrezioni possono contenere batteri potenzialmente patogeni in alte concentrazioni

L'effetto protettivo della terapia antibiotica è stato suffragato anche da un ampio studio di Roede et al. ¹⁶, in cui, in una popolazione di quasi 50.000 soggetti, si è dimostrato

che l'intervallo tra una riacutizzazione e l'altra era maggiore nel gruppo dei soggetti trattati rispetto ai non trattati e la mortalità complessiva era inferiore nei trattati. Lo studio ECLIPSE ¹⁷ ha dimostrato come la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni aumenta con il progredire dello stadio di BPCO e chi riacutizza più frequentemente rischia maggiormente l'ospedalizzazione (Fig. 5). Anche in questo caso, dovremmo saper valutare accuratamente la gravità

dell'episodio, le comorbidità e lo stadio della BPCO. Un'appropriate terapia antibiotica in questi pazienti presuppone innanzi tutto l'esecuzione e la registrazione della spirometria. Infatti, a ogni stadio di malattia si associa una diversa gravità delle riacutizzazioni e soprattutto una diversa eziologia dei germi che la sostengono, come illustrato in Figura 6. Lo step successivo è naturalmente rappresentato dalla scelta dell'antibiotico.

FIGURA 5.

Studio ECLIPSE: la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni aumenta con l'aumentare della gravità della malattia ($p < 0,05$); anche i pazienti moderati possono avere riacutizzazioni frequenti (da Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al.; *Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med* 2010;363:1128-38, mod.) ¹⁷.

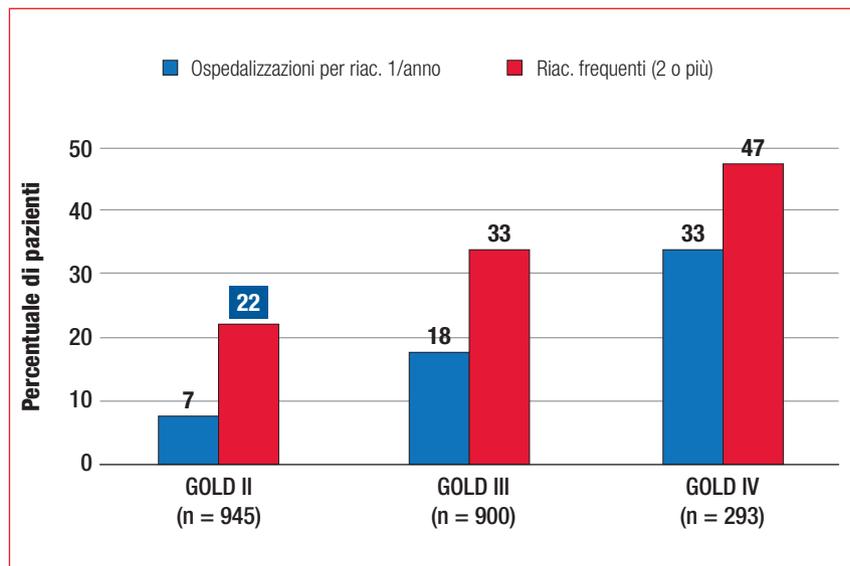


FIGURA 6.

Patogeni batterici coinvolti nelle esacerbazioni acute di bronchite cronica, in funzione della gravità della funzionalità polmonare (Eller J, Ede A, Schaberg T, et al. *Infective exacerbations of chronic bronchitis – Relation between bacteriologic etiology and lung function. CHEST 1998;113:1542-8*).

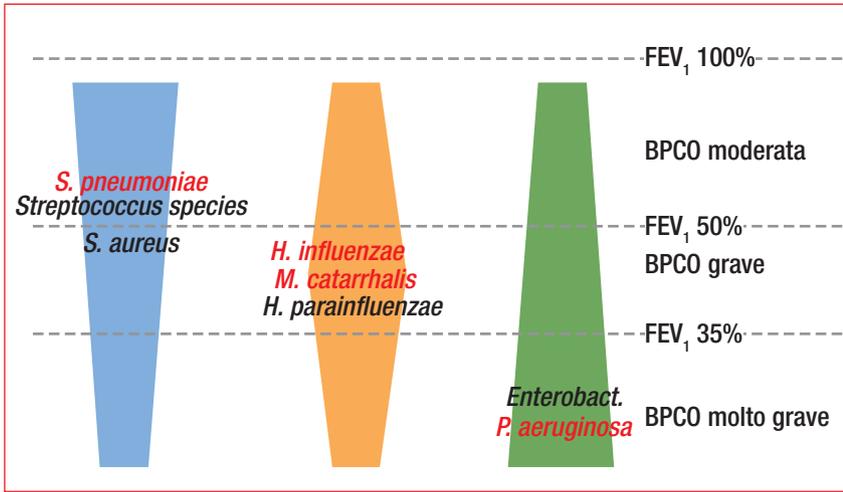
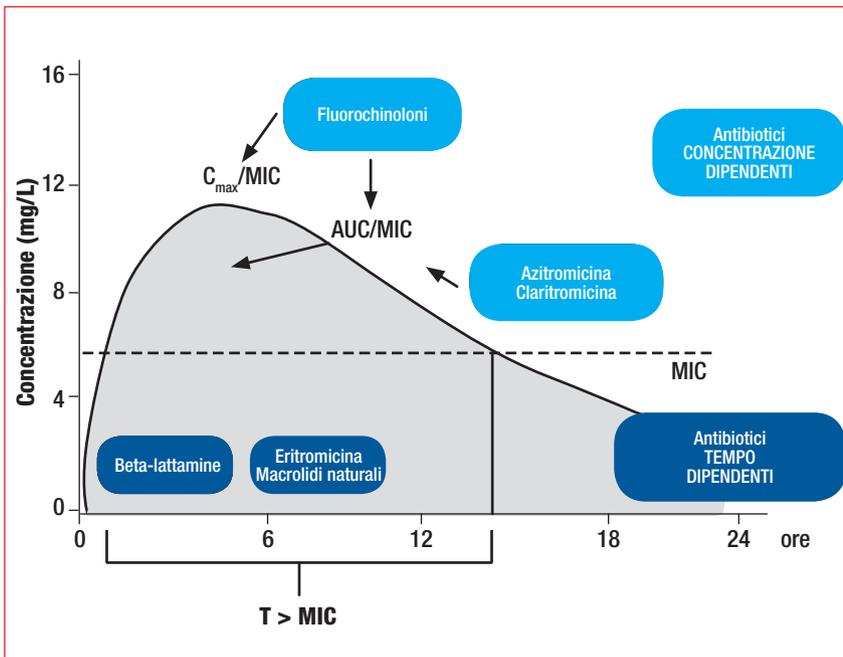


FIGURA 7.

Correlazioni: Farmacocinetica (PK) – Farmacodinamica (PD) (da Mueller M, de la Peña A, Derendorf H. *Issues in pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents: kill curves versus MIC. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:369-77, mod.*).



Scegliere l'antibiotico appropriato per le AECB

I criteri generali di scelta appropriata di un antibiotico, particolarmente quando ci troviamo di fronte a una terapia empirica ragionata, ce li ricorda l'OMS (v. schema).

L'efficacia clinica è data in primo luogo dal perfetto riscontro tra eziologia batterica supposta e spettro d'azione dell'antibiotico. Ma l'efficacia (e anche la riduzione al minimo della tossicità) dipende altresì dalla dose, dalla concentrazione plasmatica del farmaco e da quella nel sito di infezione, dal

Un antibiotico è appropriato quando è in grado di:

- ✓ Massimizzare l'efficacia clinica
- ✓ Ridurre al minimo la tossicità
- ✓ Contrastare le resistenze

Da WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance, 2001.

numero e intervallo tra le somministrazioni, vale a dire da una serie di parametri farmacocinetici e farmacodinamici che risultano essere di fondamentale importanza ai fini del buon esito della terapia.

Va richiamato un concetto introdotto per la prima volta da Paul Erlich, padre della moderna chemioterapia antibiotica, la concentrazione nella sede di infezione deve essere superiore alla MIC (Concentrazione Minima Inibente), altrimenti non si eradica il batterio. Erlich sintetizzava il tutto con il motto: "colpisci forte, colpisci in fretta". Sappiamo come gli antibiotici, dal punto di vista farmacodinamico, si dividono in due gruppi: tempo-dipendenti e concentrazione-dipendenti. I concentrazione-dipendenti devono raggiungere alte concentrazioni nella sede di infezione anche se per breve tempo, mentre i tempo-dipendenti devono garantire per lungo tempo concentrazioni sopra la MIC. Quindi, nei concentrazione-dipendenti è importante la differenza tra la concentrazione e la MIC, invece nei tempo-dipendenti è importante il tempo con concentrazioni sopra la MIC.

Gli antibiotici, dal punto di vista farmacodinamico, si dividono in due gruppi: tempo-dipendenti e concentrazione-dipendenti

La Figura 7 riassume questi concetti e vi colloca alcuni esempi di antibiotici. Le beta-lattamine sono antibiotici tempo-dipendenti e quindi per esse ci interesserà per quanto tempo sono in grado di mante-

FIGURA 8.

Criteria di Anthonisen per l'inquadramento clinico dei pazienti da sottoporre ad antibiotico-terapia (da Wilkinson TMA, Donaldson GC, Hurst JR, et al. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2004;169:1298-303; Benninger M, Segreti J. Managing respiratory tract infections in patients with variables associated with treatment failure. J Fam Pract 2008;57(Suppl 2), mod.).

Probabile quadro clinico di infezione batterica

Sintomi maggiori	Sintomi minori
• Dispnea	• Raffreddore (muco nasale, congestione)
• Aumento espettorato	• Mal di gola
• Purulenza (colorazione)	• Tosse
	• Respiro affannoso
2 sintomi o 1 maggiore o 1 minore <u>per almeno due giorni consecutivi</u>	

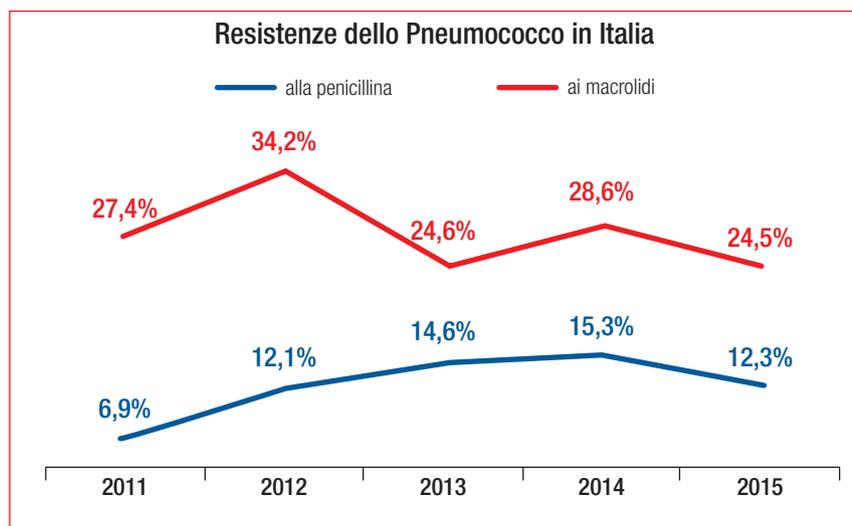
nera la concentrazione superiore alla MIC ($T > MIC$). Altri antibiotici, ad esempio, i fluorochinoloni e i macrolidi semisintetici (azitromicina e claritromicina), sono concentrazione-dipendenti e quindi debbono salvaguardare il rapporto picco di concentrazione/MIC o area sottesa dalla curva/MIC. In termini pratici, ne consegue che, per questi ultimi, si devono adoperare dosaggi massimali con lunghi intervalli di somministrazione; per penicilline e cefalosporine si deve ottimizzare la durata dell'esposizione, vale a dire ridurre l'intervallo delle somministrazioni. Ricordiamo inoltre

che le beta-lattamine sono tutte a emivita tendenzialmente breve: sono idrofile, vengono eliminate prevalentemente per via renale, alcune anche per via biliare, sono eliminate anche per secrezione tubulare e quindi rapidamente metabolizzate. Questo non si sposa con la monosomministrazione. Quindi, le beta-lattamine necessitano almeno della doppia somministrazione giornaliera.

Questi concetti farmacodinamici sono alla base non solo dell'efficacia terapeutica, ma anche della riduzione del rischio di antibioticoresistenza.

FIGURA 9.

Trend resistenze Streptococcus pneumoniae in Italia. Percentuale (%) ceppi non sensibili (% I + R). Nella classifica europea (28 paesi) purtroppo l'Italia è ancora tra le nazioni con i maggior tassi di resistenza dello Streptococcus pneumoniae: al 5° posto verso i macrolidi e al 13° posto verso la penicillina (Fonte: Report ECDC del 30 gennaio 2017 "Antimicrobial Resistance in Europe 2015").



Il risultato di una terapia antibiotica inappropriata si rifletterà sia sul fallimento terapeutico, sia su un aumento delle resistenze batteriche. L'inappropriato uso di antibiotici può quindi contribuire ad aggravare il profilo e la diffusione di patogeni resistenti e a essere alla base dei futuri insuccessi terapeutici.

Questi concetti farmacodinamici sono alla base non solo dell'efficacia terapeutica, ma anche della riduzione del rischio di antibiotico-resistenza

A questo proposito, oltre ai concetti farmacologici precedentemente esposti, va tenuto conto di un altro fondamentale obiettivo terapeutico: quello dell'eradicazione batterica. L'eradicazione batterica rappresenta il principale determinante del successo terapeutico e della prevenzione della trasmissione di ceppi resistenti; al contrario, la replicazione o la sopravvivenza di batteri costituisce il presupposto per tali specie di occupare più spazio rispetto ad altri ceppi non resistenti¹⁸.

Altro fondamentale obiettivo terapeutico è quello dell'eradicazione batterica.

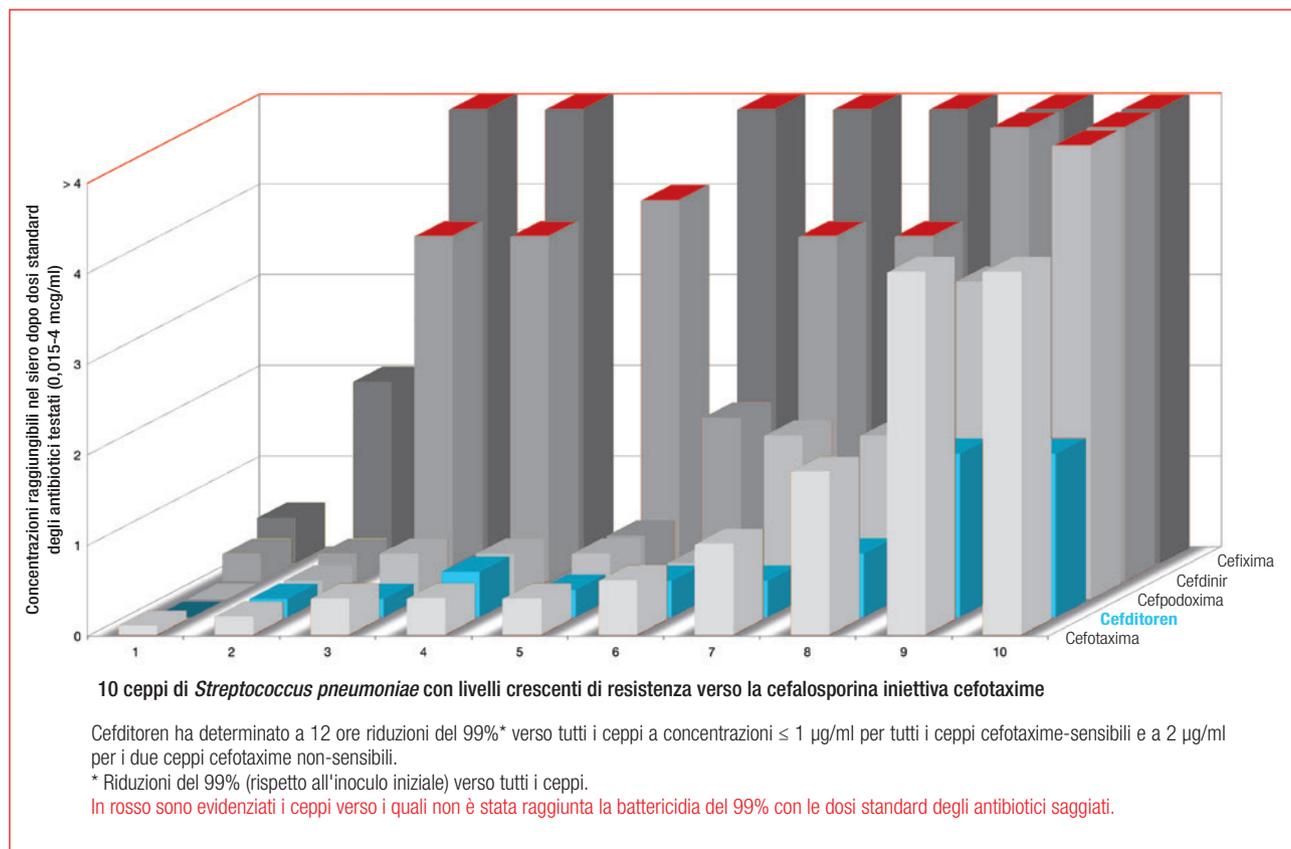
Più rapida è l'eliminazione dei batteri patogeni, minore è la diffusione dell'infezione e minore è la comparsa di resistenze

Il successo clinico di una terapia empirica ragionata è quindi elemento importante, ma non sufficiente, in quanto una non completa eradicazione batterica rischia non solo una ricaduta clinica, ma anche la selezione di resistenze agli antibiotici. Quindi: più rapida è l'eliminazione dei batteri patogeni, minore è la diffusione dell'infezione e minore è la comparsa di resistenze.

Pertanto, in un caso di riacutizzazione in cui ci siano i presupposti per usare l'antibiotico, in un soggetto con FEV₁ superiore a 50% del valore predetto, con comorbidità non gravi o non scompensate, con un numero di riacutizzazioni inferiore a 4 all'anno, i germi in causa possono essere prevalentemente rappresentati dal cosiddetto "infernal trio": *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* e *Streptococcus pneumoniae*.

FIGURA 10.

Cefditoren ha mostrato la miglior battericidia verso lo *Streptococcus pneumoniae*, ottenuta a basse concentrazioni facilmente raggiungibili nel siero con la posologia clinica standard (da Cafini F, Aguilar L, Alou L, et al. Cidal activity of oral third-generation cephalosporins against *Streptococcus pneumoniae* in relation to cefotaxime intrinsic activity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;8:679-83, mod.)²⁰.



La Figura 8 riassume una serie di indicazioni alla terapia antibiotica in questa tipologia di pazienti. Dobbiamo sempre tener conto delle linee guida delle migliori società scientifiche, perché rappresentano il punto di partenza del ragionamento del clinico di fronte al malato. Partendo dalle linee guida, il medico dovrà valutare, ad esempio, il panorama locale e nazionale delle resistenze antibiotiche. In questo caso, vogliamo rammentare il tasso molto elevato di resistenza dello pneumococco nei confronti dei macrolidi, che nel nostro Paese oscilla tra il 25 e il 50%, ma anche delle penicilline (Fig. 9). Oltre ai concetti farmacodinamici ricordati, vanno considerate anche le interferenze tra farmaci, trattandosi di soggetti in genere politrattati. Tra le cefalosporine, ce ne sono alcune, come il ceftriaxone e la cefazolina, che interferiscono pesantemente con alcuni inibitori di pompa protonica, causando conseguenze potenzialmente pericolose

sul tratto QT dell'ECG, altre, come il cefditoren, che non lo fanno¹⁹.

Oltre ai concetti farmacodinamici ricordati, vanno considerate anche le interferenze tra farmaci, trattandosi di soggetti in genere politrattati. Tra le cefalosporine, ce ne sono alcune, come il ceftriaxone e la cefazolina, che interferiscono pesantemente con alcuni inibitori di pompa protonica, causando conseguenze potenzialmente pericolose sul tratto QT dell'ECG, altre, come il cefditoren, che non lo fanno

Tornando poi al concetto di eradicazione batterica, cui abbiamo dato importanza, esistono alcune molecole che la garantiscono più di altre. In uno studio effettuato *in vitro* tra quattro cefalosporine orali di terza generazione (cefditoren, cefpodoxima, cefixima e cefdinir) nei confronti di dieci ceppi di

pneumococco²⁰, si è dimostrato da parte del cefditoren riduzioni della carica batterica del 99% a 1 mcg/ml nei confronti di tutti i ceppi cefotaxime sensibili e a 2 mcg/ml nei confronti dei ceppi cefotaxime resistenti, concentrazioni facilmente raggiungibili con la somministrazione orale di cefditoren (Fig. 10). Quindi il cefditoren ha dimostrato il miglior profilo di battericidia tra le cefalosporine orali studiate. In termini pratici, questo garantisce il miglior risultato in termini di eradicazione batterica.

Cefditoren ha mostrato il miglior profilo di battericidia verso lo Pneumococco, ottenuto a basse concentrazioni facilmente raggiungibili nel siero con la posologia clinica standard

Possiamo concludere questa parte, lasciando i seguenti *take-home messages*, che potremmo condensare con una regola, quella dei TRE PIÙ.

Regola dei TRE PIÙ

- 1 Il paziente va identificato il più tempestivamente possibile
- 2 La diagnosi di riacutizzazione va posta il più precocemente possibile
- 3 Il trattamento deve essere il più appropriato in termini di molecole, dosi e durata

CAP: diagnosi e valutazione clinica

Le CAP sono definite come le polmoniti che colpiscono il paziente in comunità, non ricoverato da almeno 72 ore¹¹. Esse rappresentano sicuramente la parte più cospicua del burden complessivo delle infezioni del tratto respiratorio e colpiscono prevalentemente le due fasce estreme della vita (cosiddetta curva a U), cioè i bambini e gli anziani, questi ultimi affetti da problemi di immunosenescenza e da comorbidità.

La diagnosi di CAP è tradizionalmente affidata alla dimostrazione di un infiltrato di nuova insorgenza nella radiografia standard del torace. Numerosi studi testimoniano come, nella realtà delle cure primarie, solo raramente si fa ricorso alla conferma radiologica e la diagnosi rimane nella maggior parte dei casi di natura clinica, nonostante i limiti di specificità e di valore predittivo positivo dei reperti clinici¹². Le più recenti linee guida indicano nell'uso del test della proteina C-reattiva (PCR) un significativo valore aggiunto nell'ottimizzazione della diagnosi al letto del malato e nella riduzione dell'uso di antibiotici, al contrario della procalcitonina, che non sembra aver migliorato la diagnosi in questo setting¹³. La Figura 11 riassume i criteri diagnostici di CAP secondo le ultime linee guida (2009) della *British Thoracic Society*, nelle quali si fa riferimento esclusivamente a criteri clinici, quindi particolarmente coerenti col setting delle cure primarie. Un deterioramento delle condizioni cliniche del paziente o una risposta insoddisfacente alla terapia entro le 48/72 ore, devono indurre il medico a

riconsiderare la correttezza della diagnosi di CAP o se si siano sviluppate complicanze come empiema o ascesso polmonare, o se il microrganismo sia resistente agli antibiotici in corso.

Scegliere l'antibiotico appropriato per le CAP

I criteri generali, microbiologici e farmacologici, che sottendono la scelta dell'antibiototerapia nelle CAP, sono sostanzialmente sovrapponibili a quelli riguardanti le riacutizzazioni di bronchite cronica. Certamente, nel caso della CAP, dovremo con più accuratezza valutare i fattori di rischio del paziente e stadiare la gravità dell'episodio acuto, anche ai fini di individuare il paziente ad alto rischio di resistenza agli antibiotici e

quello a rischio di malattia invasiva (sepsi). Esistono numerosi indicatori di gravità delle CAP, suggeriti da diverse società scientifiche. Quello che maggiormente si presta a un utilizzo pratico nel setting delle cure primarie è certamente il CURB-65, meglio ancora nella versione ridotta a 4 parametri, CRB-65, che viene riassunto nella Figura 12. Con un punteggio superiore a 2, c'è l'indicazione al ricovero ospedaliero. Questo è sicuramente lo score più diffuso clinicamente ed estesamente validato, anche se ha come limiti un difetto di accuratezza e la sottostima della gravità in pazienti giovani.

Proprio per ovviare al difetto di accuratezza, alcuni autori, in recenti pubblicazioni, hanno provato a migliorare l'accuratezza prognostica del CRB-65, "potenziandolo" con

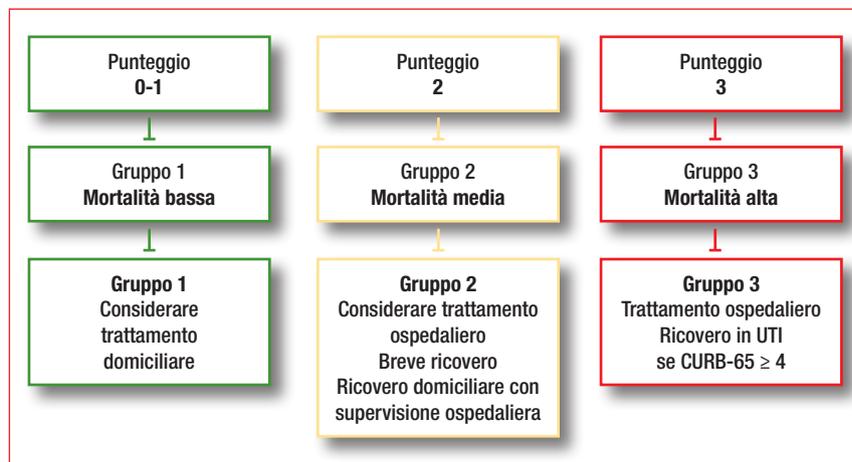
FIGURA 11.

Linee guida per la gestione della CAP negli adulti (da *BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults: update 2009. NICE Pneumonia Guideline 191, mod.*).

La CAP nella comunità è stata definita come comprendente:
<ul style="list-style-type: none"> • sintomi di una malattia acuta del tratto respiratorio inferiore (tosse e almeno un altro sintomo del tratto respiratorio inferiore)
<ul style="list-style-type: none"> • nuovi segni focali nel torace all'esame
<ul style="list-style-type: none"> • almeno una caratteristica sistemica (un complesso sintomatico di sudorazione, febbre, brividi, dolori e dolori e/o temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$)
<ul style="list-style-type: none"> • nessuna altra spiegazione per la malattia, che viene trattata come CAP con antibiotici

FIGURA 12.

Score CURB-65. Assegnazione di 1 punto per ognuno dei seguenti parametri: confusione mentale (*Mental Test Score*) ≥ 8 o nuovo disorientamento nella persona, nel tempo o nello spazio; urea ematica $> 7 \text{ mMol/l}$; frequenza respiratoria $\geq 30 \text{ atti/min}$; PAS $< 90 \text{ mmHg}$ o PAD $< 60 \text{ mmHg}$; età $> 65 \text{ anni}$.



l'aggiunta a questo score della presenza di comorbidità (D) (sulla base di quelle presenti nel PSI score: neoplasia, insufficienza cardiaca, epatopatia, nefropatia, cerebropatia) e/o la saturazione periferica di ossigeno, $\text{SaO}_2 < 90\%$ (S), ottenendo in questo modo il DS-CRB-65 e mettendolo a confronto con altri score quali PSI, CURB-65 e CRB-65 rispettivamente per mortalità, sensibilità, specificità, valore predittivo positivo, valore predittivo negativo. I risultati mostrano che il DS-CRB-65 si attesta a valori pari a quelli del PSI score e del CURB-65, pertanto l'aggiunta di questi due "indicatori" D e S (con lo stesso sistema di assegnazione del punteggio) nel CRB-65 incrementa significativamente l'accuratezza diagnostica, conservando la relativa "facilità" di utilizzo nel setting della Medicina Generale e delle Cure Primarie ²¹⁻²³.

I risultati mostrano che il DS-CRB-65 si attesta a valori pari a quelli del PSI score e del CURB-65, pertanto l'aggiunta dei due "indicatori" D e S (con lo stesso sistema di assegnazione del punteggio) nel DS-CRB-65 incrementa significativamente l'accuratezza diagnostica, conservando la relativa "facilità" di utilizzo nel setting della Medicina Generale e delle Cure Primarie

Pertanto, nelle cure primarie, una sapiente combinazione di storia clinica, marker di gravità e utilizzo, dove possibile, del test PCR risulta essere il modello più efficace nell'identificare quei pazienti che possono essere trattati a domicilio e che si possono giovare al meglio della terapia antibiotica. Nella decisione se ricoverare o meno il paziente, va posta la giusta attenzione, oltre che ai criteri clinici, anche al contesto assistenziale del paziente (solo, con famiglia collaborante e affidabile o meno), nonché alle volontà dello stesso paziente. Una volta fatta la diagnosi, la determinazione del patogeno potenzialmente causa dell'infezione è alla base di un'appropriata terapia empirica antibiotica. L'uso di routine dei test di coltura microbiologica nelle cure primarie è non solo difficile da eseguire, ma nemmeno raccomandato ^{11 13}. D'altra parte sappiamo come lo spettro dei patogeni causa delle CAP sul territorio sia

FIGURA 13.

Eziologia della CAP: microrganismi più comuni in base alla tipologia di setting (da Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al.; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007;44(Suppl 2):S27-72, mod.; e basata su dati pubblicati da File TM. Community-acquired pneumonia. Lancet 2003;362:1991-2001).

Pazienti	Etiologia
Ambulatoriali	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	<i>Haemophilus influenzae</i>
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
	Virus respiratori
Ricoverati (non-terapia intensiva)	<i>S. pneumoniae</i>
	<i>M. pneumoniae</i>
	<i>C. pneumoniae</i>
	<i>H. influenzae</i>
	<i>Legionella sp</i>
	Aspirazione
Ricoverati (terapia intensiva)	Virus respiratori
	<i>S. pneumoniae</i>
	<i>Staphylococcus aureus</i>
	<i>Legionella sp</i>
	Bacilli gram-negativi
	<i>H. influenzae</i>

sostanzialmente sovrapponibile a quello ospedaliero ¹⁵. Fatte salve alcune piccole differenze locali, l'epidemiologia dei patogeni responsabili delle CAP è sostanzialmente simile in tutto il mondo. Essi sono riassunti nella Figura 13. L'agente eziologico maggiormente rappresentato è sempre lo pneumococco, i cui problemi di resistenza sono stati già richiamati.

Sono, come si vede, fattori presenti anche in una parte significativa dei pazienti trattati al di fuori dell'ospedale. I criteri generali di scelta dell'antibiotico sono sostanzialmente sovrapponibili a quelli richiamati per la riacutizzazione di BPCO: massimizzare l'efficacia, ridurre la tossicità, contrastare le resistenze. Nel seguente elenco viene indicato un

I principali fattori di rischio per la presenza di uno pneumococco antibiotico-resistente sono considerati:
• Età > 65 anni
• Precedente terapia antibiotica negli ultimi 3 mesi
• Condizioni di immunosoppressione (inclusa quella farmacologica, ad es. corticosteroidi)
• Condizioni di comorbidità
• Alcolismo
• Residenza in una comunità protetta per anziani

approccio per pazienti senza o con moderati fattori di rischio per malattia da *S. pneumoniae* antibiotico-resistente, da microrganismi enterici Gram-negativi, da *Pseudomonas aeruginosa*, o con comorbidità, ottenuto tenendo conto delle linee guida più diffuse e recenti in ambito scientifico in tema di infezioni polmonari²⁴⁻²⁶.

<ul style="list-style-type: none"> Amoxicillina 1 g (o amoxiclavulanato 875+125 mg) po tid in monoterapia
<ul style="list-style-type: none"> Amoxicillina 1 g (o amoxiclavulanato 875+125 mg) po tid + claritromicina 500 mg po bid o azitromicina 500 mg po od
<ul style="list-style-type: none"> Doxiciclina 100 mg po bid in monoterapia
<ul style="list-style-type: none"> Cefditoren 400 mg po bid in monoterapia o in associazione a macrolide/azalide
<ul style="list-style-type: none"> Ceftriaxone 1 g im bid in monoterapia o in associazione con macrolide/azalide
<p>Legenda: po: per os; im: intramuscolo; od: <i>once daily</i> (una volta al giorno); bid: <i>bis in die</i> (2 volte al giorno); tid: <i>ter in die</i> (3 volte al giorno).</p>

Per quanto riguarda la durata della terapia, nonostante sia necessario rivalutare le condizioni cliniche generali (persistenza di febbre, FC > 100 battiti/minuto, FR > 24 atti respiratori/minuto, PA < 90 mmHg, SpO2 < 90% in aria ambiente, alterazione dello stato mentale) del paziente ad almeno 48-72 h, le linee guida e gli studi indicano 5 giorni di terapia in pazienti senza immunocompromissione o pneumopatia strutturale cronica (CAP di lieve severità secondo le linee guida NICE), 7 giorni in pazienti con immunocompromissione moderata e/o pneumopatia strutturale cronica (CAP a moderata severità secondo le linee guida NICE), 10-14 giorni in pazienti con scarsa risposta clinica o con inappropriata terapia iniziale o con significativa immunocompromissione (CAP ad alta severità secondo le linee guida NICE). Nelle linee guida IDSA/ATS, inoltre, viene specificato che non c'è alcuna necessità di estendere la durata della terapia antibiotica se le condizioni cliniche del paziente sono soddisfacenti. Le linee guida NICE sottolineano anche alcuni aspetti fondamentali nel corretto uso degli antibiotici nelle CAP:

- in caso di una CAP di lieve severità,

- impostare una terapia con un singolo antibiotico per 5 giorni;
- preferire l'amoxicillina a un macrolide o a una tetraciclina;
- considerare un macrolide o una tetraciclina come alternativa per pazienti allergici alle beta-lattamine;
- non somministrare di routine fluorochinoloni;
- non somministrare di routine glucocorticosteroidi a pazienti affetti da CAP, tranne quando sussistono altre condizioni per le quali un trattamento steroideo risulta necessario²⁵.

Lo studio CAP-START, a cura di Postma et al.²⁷, dimostra la non inferiorità di una terapia con soli betalattamici rispetto all'associazione betalattamico con macrolide.

Se si opta per la terapia con fluorochinoloni, la scelta andrebbe orientata sulla levofloxacina (alla dose di 750 mg/die) per 7 giorni o moxifloxacina (alla dose di 400 mg/die) per 5 giorni. Se si opta per la terapia con beta-lattamine, eventualmente associate a macrolide (ad es. claritromicina 500 mg bid), le caratteristiche del cefditoren pivoxil, in termini di concentrazione nel tessuto polmonare, di capacità di eradicazione del patogeno e di sensibilità tra i patogeni in causa lo rendono l'antibiotico orale di scelta, alla dose di 400 mg x 2 die per 7-10 giorni¹⁸.

Così come nella parte precedente avevamo concluso richiamando la regola dei TRE PIÙ, possiamo concludere questa parte con il richiamo alle TRE D della letteratura anglosassone.

Regola delle TRE D

- 1 **The Right Drug (il giusto farmaco) diretto contro i patogeni più probabili; al riparo dalle resistenze per il paziente giusto, stratificato per fattori di rischio**
- 2 **The Right Dose (alla giusta dose) secondo i criteri PK/PD**
- 3 **The Right Duration (per la giusta durata) per l'aderenza del paziente, per l'eradicazione del patogeno**

Bibliografia

- O'Neill J. *The review on antimicrobial resistance. Antimicrobial resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations.* Dec 2014. www.jpiamr.eu/wp-content/uploads/2014/12/AMR-Review-Paper-Tackling-a-crisis-for-the-health-and-wealth-of-nations_1-2.pdf.
- Fleming A. *Nobel Lecture: Penicillin. 1945.* www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/fleming-lecture.pdf.
- Versporten A, Bolokhovets G, Ghazaryan L, et al. *Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe.* *Lancet Infect Dis* 2014;14:381-7.
- Cabinet Office. *National Risk Register (NRR) of Civil Emergencies and Emergency planning - 27 March 2015.*
- Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT). *Rassegna stampa. Aprile-maggio 2015, pp. 1-87.* www.simit.org/IT/servizi/agenzia-distampa.xhtml/categoria/2054-rassegna-stampa.
- European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).* Stockholm: ECDC 2017.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). *Surveillance of antimicrobial consumption in Europe - 2012.* Stockholm: ECDC 2014.
- http://www.efsa.europa.eu/en/interactive_pages/AMR_Report_2015.
- http://www.epicentro.iss.it/focus/resistenza_antibiotici/aggiornamenti.asp.
- Fleming A. *Penicillin's finder assays its future.* *New York Times* June 26, 1945;21.
- Blasi F, Ewig S, Torres A, et al. *A review of guidelines for antibacterial use in acute exacerbations of chronic bronchitis.* *Pulm Pharmacol Ther* 2006;19:361-9.
- Miravittles M, Murio C, Guerrero T, et al.; DAFNE Study Group. *Decisiones sobre antibiotioterapia y farmacoeconomia en la EPOC. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD.* *Chest* 2002;121:1449-55.
- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. *Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.* *Ann Int Med* 1987;106:196-204.
- Saint S, Bent S, Vittinghoff E. *Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis.* *JAMA* 1995;27:957-60.
- Mazzei T, et al. In: Rossi F, Riccardi C, Cuomo V, editors. *Farmacologia. Principi di base e applicazioni.* Milano: Ed. Minerva Medica 2005.

- ¹⁶ Roede BM, Bresser P, Prins JM, et al. *Reduced risk of next exacerbation and mortality associated with antibiotic use in COPD.* Eur Respir J 2009;33:282-8.
- ¹⁷ Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al.; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. *Susceptibility to exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease.* N Engl J Med 2010;363:1128-38.
- ¹⁸ Sethi S. *Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: a state of the art review.* Clin Microbiol Rev 2001;14:336-43.
- ¹⁹ Lorberbaum T, Sampson KJ, Chang JB, et al. *Coupling data mining and laboratory experiments to discover drug interactions causing qt prolongation.* J Am Coll Cardiol 2016;68:1756-64.
- ²⁰ Cafini F, Aguilar L, Alou L, et al. *Cidal activity of oral third-generation cephalosporins against Streptococcus pneumoniae in relation to cefotaxime intrinsic activity.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008;8:679-83.
- ²¹ Dwyer R, Hedlund J, Darenberg J, et al. *Improvement of CRB-65 as a prognostic scoring system in adult patients with bacteraemic pneumococcal pneumonia.* Scand J Infect Dis 2011;43:448-55.
- ²² Dwyer R, Hedlund J, Henriques-Normark B, et al. *Improvement of CRB-65 as a prognostic tool in adult patients with community-acquired pneumonia.* BMJ Open Resp Res 2014;1:e000038.
- ²³ Kolditz M, Ewig S, Schutte H, et al., the CAPNETZ study group. *Assessment of oxygenation and comorbidities improves outcome prediction in patients with community-acquired pneumonia with a low CRB-65 score.* J Int Med 2015;278:193-202.
- ²⁴ Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults.* Clin Infect Dis 2007;44(Suppl 2):S27-72.
- ²⁵ NICE Guidelines. *Pneumoniae in adults: diagnosis and management - 2014.*
- ²⁶ Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. *Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections.* Clin Microbiol Infect 2011;17: E1-59.
- ²⁷ Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJR, et al. *Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults.* N Engl J Med 2015;372:1312-23.