

Gestione delle infezioni respiratorie nell'era dell'antibiotico-resistenza

Giovanni Di Perri¹, Guido Ferlazzo²

¹ Direttore Dipartimento Clinico di Malattie Infettive, Università degli Studi di Torino; ² Professore Ordinario di Patologia Generale e Immunologia, Università degli Studi di Messina; Direttore UOC di Patologia Clinica, AOU Policlinico "G. Martino", Messina

Dal quadro epidemiologico al trattamento

Giovanni Di Perri

Le infezioni respiratorie sono in tutto il mondo un serio problema di salute pubblica e, oltre al gravoso impatto economico, rappresentano tuttora una causa importante di mortalità. Il calo delle difese organiche, l'esposizione a un patogeno aggressivo oppure a una carica microbica elevata sono i principali fattori alla base dell'interessamento delle vie aeree inferiori, mentre gli agenti responsabili, come avviene nella maggior parte dei casi, possono essere aspirati dalla microflora endogena residente nelle secrezioni nasofaringee, oppure possono essere inalati dall'esterno (ad esempio diffusi da altri individui infetti, da animali o da fonti ambientali) o, ancora, raggiungere i polmoni per via ematogena.

Si stima che le infezioni respiratorie siano responsabili del 20% delle richieste di consulto medico e del 75% delle prescrizioni di antibiotici.

Malgrado la convenzionale distinzione tra alte e basse, le vie aeree sono caratterizzate da una continuità anatomica e microbiologica, come dimostra il fatto che gli stessi agenti eziologici di natura batterica o virale, possono colpire vari tratti dell'albero respiratorio. Per contro la copertura di una strategia di profilassi non resta confinata

a un distretto ma al contrario si estende all'intero apparato respiratorio. Va ricordato che la polmonite viene distinta in polmonite acquisita in comunità, se contratta nel corso della vita quotidiana, al di fuori di una struttura di degenza, oppure in polmonite nosocomiale, se acquisita a distanza di oltre 48 ore da un ricovero in ospedale, in associazione all'uso del ventilatore o dopo intubazione endotracheale. Tale differenziazione è fondamentale in quanto, a parità di quadro clinico, condiziona l'atteggiamento terapeutico empirico del clinico.

La polmonite è la sesta causa di morte negli Stati Uniti e la malattia infettiva letale più frequente: la mortalità, come pure l'incidenza, sono influenzate dalla presenza di comorbilità, tra cui bronchite cronica ostruttiva (BPCO), cardiopatia ischemica, diabete mellito, patologie neoplastiche e neurologiche. Un altro elemento da tenere in considerazione è l'allungamento della vita media che ha caratterizzato l'ultimo mezzo secolo, in quanto il maggior rischio di infezione e di mortalità si rileva soprattutto dopo i 70 anni d'età (Fig. 1A e 1B).

FIGURA 1A.

Aumento di incidenza delle infezioni delle vie aeree inferiori correlata all'età (da Macfarlane JT, Colville A, Guion A, et al. *Prospective study of aetiology and outcome of adult lower-respiratory-tract infections in the community (Nottingham, UK)*. *Lancet* 1993;341:511-4, mod.).

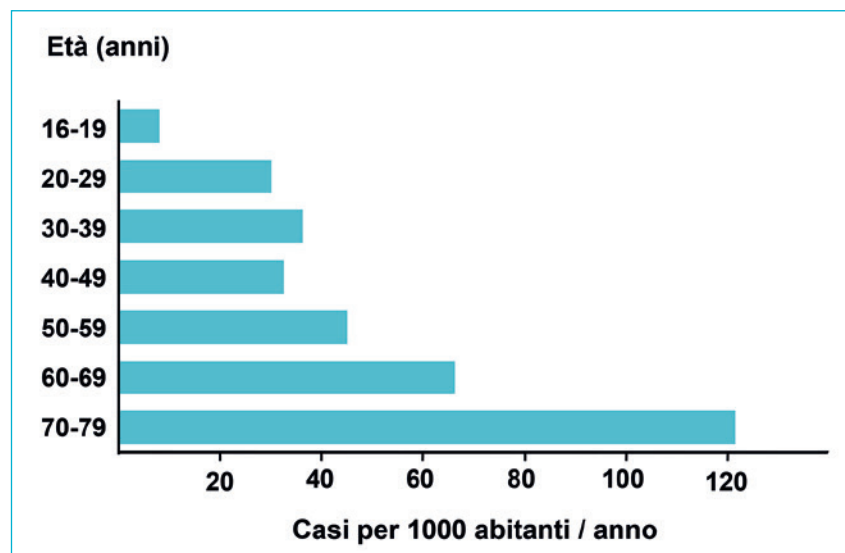
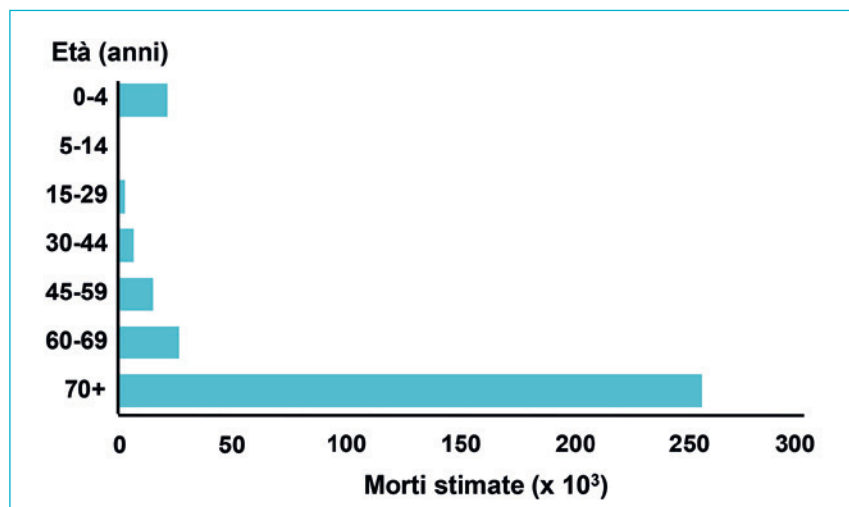


FIGURA 1B.

Mortalità per infezioni respiratorie correlata all'età, nei Paesi sviluppati (da Murray CJ, Lopez AD. Global and regional cause-of-death patterns in 1990. Bull World Health Organ 1994;72:447-80, mod.).



L'aumento della vita media che ha caratterizzato gli ultimi 50 anni si è correlato a un parallelo incremento di incidenza delle infezioni delle basse vie aeree negli ultrasessantenni.

Le resistenze batteriche: problema attuale e futuro

Negli ultimi decenni è stato documentato un significativo incremento della resistenza agli antibiotici di comune impiego, i cui effettivi risvolti in termini di epidemiologia mondiale, implicazioni sullo stato di salute dell'uomo e sui costi assistenziali sono ancora in gran parte misconosciuti: per questa ragione il controllo delle resistenze batteriche agli antibiotici, favorite dall'impiego inappropriato ed estensivo di questi ultimi, ad esempio in agricoltura e negli allevamenti animali, costituisce tuttora una delle sfide principali per la comunità medica, le istituzioni sanitarie e la società.

In Italia, ad esempio, la resistenza ai macrolidi ha raggiunto il 30% (*Streptococcus pneumoniae*); un altro problema è la crisi ideativa nella ricerca di nuovi antibiotici, per cui non si prospettano per il futuro innovazioni rilevanti.

Accanto agli scenari relativi a una terapia antibiotica somministrata con specifici scopi terapeutici, occorre considerare come lo stesso scenario, ossia la presenza di

varie concentrazioni di antibiotici in presenza di specie batteriche diverse, si realizza nello stesso individuo in sedi non interessate dall'infezione che vogliamo curare, ad esempio nell'intestino.

È inoltre opportuno riflettere sul fatto che la differenziazione delle singole infezioni delle vie aeree superiori è soltanto teorica, in quanto sia i processi patologici sia gli agenti eziologici sono essenzialmente gli stessi in tutto l'albero respiratorio.

L'influenza, ad esempio, in alcuni casi colpisce le basse vie dopo una faringite o una laringotracheite.

L'infiammazione locale e lo sfaldamento della mucosa respiratoria conseguenti all'infezione da parte di un agente possono inoltre favorire l'attecchimento non soltanto del patogeno in causa ma anche delle specie batteriche commensali.

La selezione di resistenze batteriche è favorita dall'impiego allargato di antibiotici in numerosi ambiti, dai centri ospedalieri alla medicina territoriale, dall'ambiente rurale alla filiera alimentare.

L'antibiotico-terapia: appropriatezza di cefditoren

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: massimizzare l'efficacia clinica, attraverso una rapida eradicazione dei patogeni, minimizzare la tossicità e contrastare le resistenze batteriche. La migliore condizione prescrittiva dovrebbe basarsi sui comuni e principali patogeni coinvolti nell'infezione da trattare scegliendo l'antibiotico con miglior rapporto tra la concentrazione che si può raggiungere nel sito di infezione e la sensibilità. In tal senso cefditoren merita di essere riconsiderato anche per il minor rischio di generare resistenze batteriche, per quanto possa sembrare meno pratico di altre opzioni per via delle due somministrazioni giornaliere.

È infatti l'unico antibiotico caratterizzato da un'attività battericida significativa entro le 4 ore verso tutti i ceppi di *Streptococcus pneumoniae*, sia penicillino-sensibili sia penicillino-resistenti nonché verso *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis* e *Haemophilus influenzae* (nei confronti di quest'ultimo con attività sovrapponibile ai fluorochinoloni e superiore rispetto a quella delle altre cefalosporine).

Un fondamentale obiettivo terapeutico è quello dell'eradicazione batterica: quanto più rapida è l'eliminazione dei batteri patogeni, tanto minori sono la diffusione dell'infezione e la comparsa di resistenze (Fig. 2). Cefditoren, inoltre, non richiede aggiustamenti del dosaggio nel paziente anziano con insufficienza renale o epatica lieve-moderata, non comporta rischi significativi

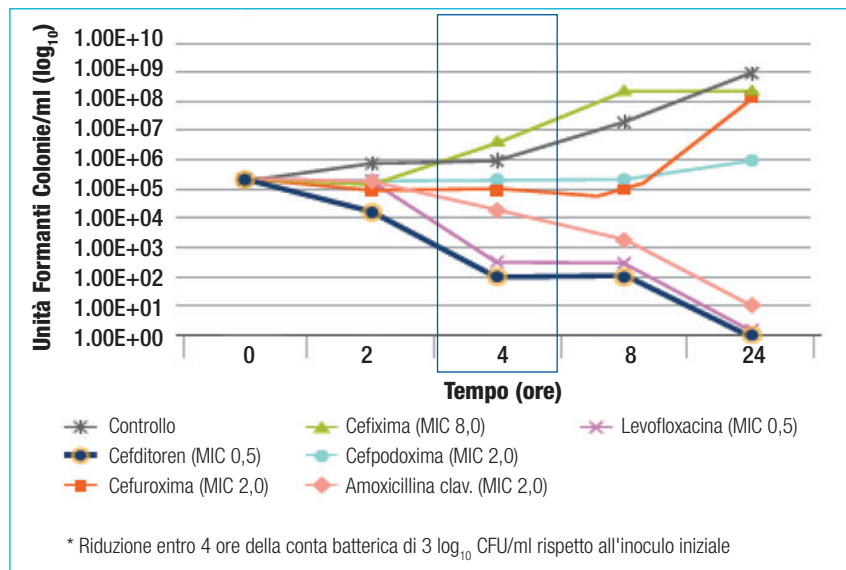
Un antibiotico è appropriato quando è in grado di:

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

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

FIGURA 2.

Cefditoren è l'unico antibiotico che ha mostrato una attività battericida significativa entro 4 ore* verso ceppi di *Streptococcus pneumoniae* sia penicillino-sensibili che penicillino-resistenti (da Mezzatesta ML, Gona F, Marchese G, et al. Cefditoren versus community-acquired respiratory pathogens: time-kill studies. *J Chemother* 2009;21:378-82, mod.).



di interazioni – un aspetto, questo, di particolare rilevanza negli individui politrattati – e può configurarsi quale valida alternativa alla levofloxacina nel paziente ambulatoriale con riacutizzazione di BPCO.

La profilassi: opportunità di impiego dei lisati batterici

Guido Ferlazzo

Negli ultimi tempi, anche in ragione delle crescenti problematiche associate all'antibiotico-resistenza e all'invecchiamento della popolazione, si è assistito a una rivalutazione degli immunostimolanti e in particolare dei lisati batterici. Tra questi ultimi, a seguito di una recente revisione da parte dell'EMA, soltanto alcuni hanno dimostrato convincenti evidenze di efficacia. In particolare merita attenzione il PMBL, lisato batterico polimicrobico ottenuto per lisi meccanica e da somministrare per via sublinguale, oggetto di tre studi clinici randomizzati in doppio cieco, su 513 pazienti complessivi.

Il primo studio (Tricarico et al., 2004), condotto su 47 soggetti con precedenti di almeno tre episodi di infezioni delle alte vie aeree e due episodi febbrili negli ultimi 6 mesi, ha dimostrato una riduzione del 77%

degli episodi infettivi rispetto a placebo, una riduzione altrettanto significativa della durata degli episodi infettivi al secondo e terzo mese e della frequenza e gravità di sintomi quali ostruzione nasale, rinorrea, otalgia, faringodinia e tosse nonché un aumento del titolo sierico di IgM, IgG e IgA e delle IgA salivari.

Il lisato batterico polivalente ottenuto per lisi meccanica (PMBL) contiene una miscela di corpi microbici ottenuti da batteri uccisi meccanicamente, tra cui *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* e *Klebsiella pneumoniae*.

Nel secondo studio (Cazzola, 2006), su 178 individui con broncopneumopatia cronica, la somministrazione di PMBL, rispetto al placebo, ha determinato una riduzione del 21 e 33% rispettivamente della frequenza e gravità delle riacutizzazioni e, tra gli endpoint secondari, una riduzione del 45% dei ricoveri e della durata della terapia antibiotica. Conclusioni simili per quanto riguarda i ricoveri ospedalieri sono quelle del terzo studio (Braido et al., AIACE 2015), condotto in

pazienti affetti da BPCO di grado medio-grave (288 pazienti), nel quale pur non essendo stata osservata una riduzione significativa del numero di riacutizzazioni verso placebo, sono state registrate differenze significative a favore della terapia con PMBL in termini di giorni di ricovero ospedaliero, di numero di giorni fra il primo ed il secondo episodio di riacutizzazione, di giorni di febbre e di giorni trascorsi in condizioni di salute scadenti.

Focus e update sul PMBL, lisato batterico polimicrobico ottenuto per lisi meccanica

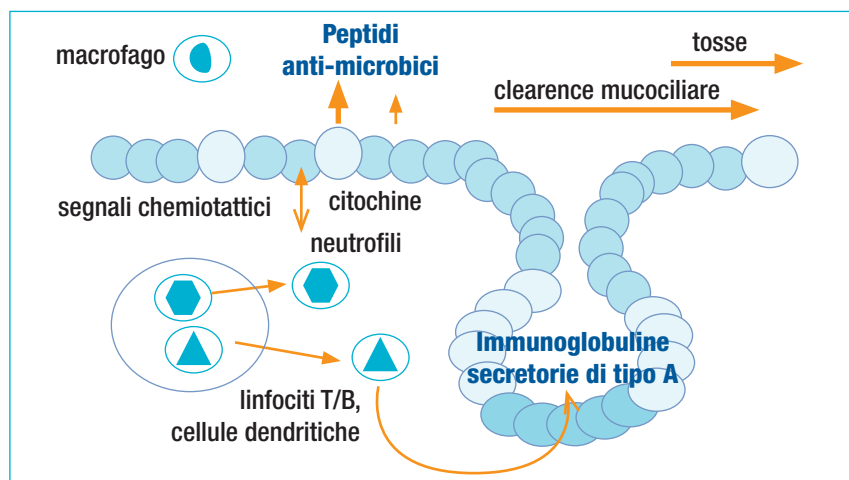
I lisati batterici sono in uso da quasi 50 anni. Sono una miscela di frammenti batterici derivati dai patogeni inattivati, possono essere prodotti da singoli o multipli ceppi batterici tra quelli maggiormente responsabili delle infezioni respiratorie. Con la lisi meccanica i frammenti dei corpi batterici sono visibili, mentre con quella chimica si ottiene una sostanza contenente prevalentemente antigeni solubili e non corpuscolati. Le acquisizioni dell'ultimo decennio hanno portato a una riconfigurazione dei lisati batterici non soltanto in termini di prevenzione *tout court* delle infezioni ma anche di modulatori della reattività flogistico-immunitaria dell'individuo: una modalità funzionale, questa, del tutto svincolata dai meccanismi che influenzano o determinano la selezione delle resistenze batteriche nei confronti degli antibiotici. Si è delineato un razionale di impiego non più circoscritto alle sole dinamiche di immunità attiva acquisita nell'ospite, ma rivolto ed esteso a un vero e proprio contrasto alla colonizzazione batteriche, a fronte di un'azione comprovata dei lisati batterici a livello dell'immunità mucosale delle vie respiratorie. Nella fattispecie si possono individuare tre meccanismi d'azione dei PMBL:

- un effetto sulla risposta immunitaria sistemica;
- l'incremento della produzione di immunoglobuline secretorie di tipo A (in particolare i lisati batterici sublinguali);
- un intervento di "potenziamento" delle barriere naturali dell'epitelio mucosale (fisiche e chimiche).

La prima azione, che si può definire *vaccine-like*, è mediata dall'attivazione delle cellule dendritiche in virtù della presenza, nel PMBL, di componenti che agiscono sui recettori attivatori dell'immunità innata (i

FIGURA 3.

Meccanismi di difesa dell'epitelio respiratorio umano (da Bals R. *Epithelial antimicrobial peptides in host defense against infection. Respir Res* 2000;1:141-50, mod.).



cosiddetti *Pattern Recognition Receptors* o PRR) e inducono nelle cellule dendritiche la secrezione di citochine proinfiammatorie. Le cellule dendritiche – vale la pena di ricordarlo – svolgono un ruolo chiave in quanto catturano gli antigeni nelle mucose e, migrando verso gli organi linfoidi secondari, li presentano ai linfociti T, innescando la risposta immune acquisita.

Il secondo meccanismo è emerso dall'osservazione che la somministrazione locoregionale, per via sublinguale, del PMBL induce un aumento delle IgA specifiche per i batteri contenuti nel lisato, che vengono riconosciuti dalle plasmacellule presenti a livello della mucosa orofaringea. Il terzo meccanismo d'azione dei lisati batterici, infine, coinvolge le barriere mucosali, rappresentate da componenti chimici e fisici, tra cui il muco, sostanze quali lattoferrina, lisozima e peptidi cationici, e le cellule dell'epitelio respiratorio, che oppongono una barriera meccanica all'ingresso dei patogeni, reclutano i leucociti e uccidono direttamente i batteri attraverso il rilascio di peptidi anti-microbici, come le beta-defensine (Fig. 3).

Tali peptidi sono in grado di interagire sinergicamente con gli antibiotici convenzionali e, grazie a un meccanismo battericida differente, sono efficaci nei confronti di batteri che hanno sviluppato antibiotico-resistenza. È stato inoltre osservato che le cellule epiteliali umane delle vie aeree sono in grado di riconoscere direttamente il lisato batterico PMBL ottenuto per lisi meccanica e di andare incontro a significativa proliferazione.

Queste evidenze, in particolare, sono emerse da uno studio sperimentale (Sidoti Migliore et al., 2018) in cui, dopo 24 ore di incubazione, si è riscontrato un incremento di un marcatore di proliferazione, Ki67, da parte di cellule epiteliali bronchiali umane coltivate in presenza di lisato batterico (Ismigen®, Lallemand Pharma).

Questi risultati suggeriscono un potenziale ruolo adiuvante nella rigenerazione tissutale delle mucose esposte a un danno cronico, come sovente avviene nelle infezioni ricorrenti delle alte vie respiratorie.

Questa capacità di indurre la proliferazione delle cellule epiteliali delle vie respiratorie è anche associata ad altri due eventi importanti: l'aumento di molecole di adesione, che corroborano le giunzioni intercellulari e l'adesione cellule-matrice contrastando l'ingresso dei microrganismi, e la produzione di fattori solubili ad azione microbica diretta, quali ad esempio la β -defensina-2 (Fig. 4).

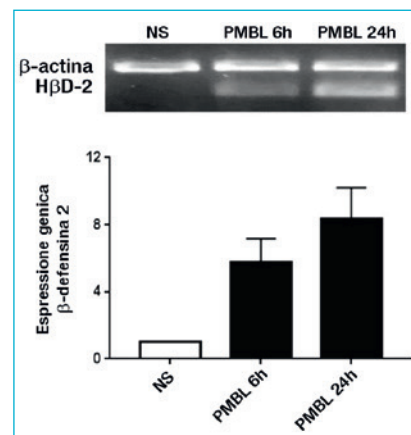
I risultati clinici nel prevenire gli episodi infettivi acuti sono correlati con la produzione di anticorpi diretti verso i batteri contenuti nei PMBL.

Conclusioni

Il rinnovato interesse per i lisati batterici ha portato alla scoperta di effetti protettivi finora sconosciuti, tra cui, in particolare, l'induzione a livello mucosale di risposte sinergiche, volte a potenziare le barriere epiteliali e al tempo stesso ridurre la cari-

FIGURA 4.

Il lisato batterico PMBL induce la produzione del peptide antimicrobico β -defensina 2 ($H\beta D-2$) da parte di cellule dell'epitelio respiratorio umano. In alto è indicata una *polymerase chain reaction* (PCR) rappresentativa per mRNA di $H\beta D-2$ (e di β -actina come controllo) espressi dalle cellule di epitelio respiratorio umano dopo 6 e 24 ore di stimolazione con PMBL, comparata a cellule non stimolate dal lisato (NS). Il grafico in basso rappresenta le differenze in termini di espressione genica per la β -defensina 2 a seguito di stimolazione delle cellule della mucosa respiratoria con lisato batterico PMBL (Di Perri G, Ferlazzo G. *Clinical Perspectives Respiratory Medicine* 2019;(Suppl 5), autorizzazione concessa).



ca microbica. La via di somministrazione di questi preparati è fondamentale: com'è stato dimostrato per il PMBL, la somministrazione sublinguale, grazie al contatto diretto tra lisato e mucosa respiratoria orofaringea, è in grado di stimolare le cellule di quest'ultima proprio nella stessa sede di ingresso degli agenti patogeni. Va infine sottolineata la potenzialità del PMBL nella profilassi delle infezioni respiratorie acute e ricorrenti legata alla sua capacità di preservare l'integrità della barriera mucosale, contrastare la colonizzazione microbica e, allo stesso tempo, di indurre la rigenerazione delle cellule epiteliali delle vie aeree.

La somministrazione sublinguale di PMBL offre vantaggi a livello orofaringeo, via di ingresso principale delle infezioni respiratorie, nell'indurre la sintesi di IgA, preservare l'integrità della barriera mucosale, favorire il rilascio di peptidi antimicrobici da parte di cellule epiteliali e sostenere la rigenerazione della mucosa in corso di flogosi cronica.

Bibliografia di riferimento

- 1 WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance 2001. https://www.google.it/url?sa=t&rc=1&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwj0idejvNLIahUDN0wKHS-VCxsQFjABegQIBRAC&url=https%3A%2F%2Fwww.who.int%2Fdrugresistance%2FWHO_Global_Strategy_English.pdf&usq=AOvVaw3Giw9LePzG7J3tiyUgt-i.
- 2 Shann F, Woolcock A, Black R, et al. Introduction: acute respiratory tract infections--the forgotten pandemic. *Clin Infect Dis* 1999;28:189-91.
- 3 Millett ER, Quint JK, Smeeth L, et al. Incidence of community-acquired lower respiratory tract infections and pneumonia among older adults in the United Kingdom: a population-based study. *PLoS One* 2013;8:e75131.
- 4 European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe – Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017. Stockholm: ECDC 2018.
- 5 Cazzola M, Capuano A, Rogliani P, et al. Bacterial lysates as a potentially effective approach in preventing acute exacerbation of COPD. *Curr Opin Pharmacol* 2012;12:300-8.
- 6 Cazzola M, Anapurapu S, Page CP. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2012;25:62-8.
- 7 Braido F, Melioli G, Cazzola M, et al.; AIACE Study Group. Sub-lingual administration of a polyvalent mechanical bacterial lysate (PMBL) in patients with moderate, severe, or very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) according to the GOLD spirometric classification: a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase IV study (AIACE study: advanced immunological approach in COPD exacerbation). *Pulm Pharmacol Ther* 2015;33:75-80.
- 8 Di Marco F, Braido F, Santus P, et al. The role of cefditoren in the treatment of lower community-acquired respiratory tract infections (LRTIs): from bacterial eradication to reduced lung inflammation and epithelial damage. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18:321-32.
- 9 Mezzatesta ML, Gona F, Marchese G, et al. Cefditoren versus community-acquired respiratory pathogens: time-kill studies. *J Chemother* 2009;21:378-82.
- 10 Tricarico D, Varricchio A, D'Ambrosio S, et al. Prevention of recurrent upper respiratory tract infections in a community of cloistered nuns using a new immunostimulating bacterial lysate. A randomized, double-blind clinical trial. *Arzneimittelforschung* 2004;54:57-63.
- 11 Cazzola M. A new bacterial lysate protects by reducing infectious exacerbations in moderate to very severe COPD. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Trends Med* 2006;6:191-9.
- 12 Morandi B, Agazzi A, D'Agostino A, et al. A mixture of bacterial mechanical lysates is more efficient than single strain lysate and of bacterial-derived soluble products for the induction of an activating phenotype in human dendritic cells. *Immunol Lett* 2011;138:86-91.
- 13 Rossi GA, Peri C, Raynal ME, et al. Naturally occurring immune response against bacteria commonly involved in upper respiratory tract infections: analysis of the antigen-specific salivary IgA levels. *Immunol Lett* 2003;86:85-91.
- 14 Clement CG, Evans SE, Evans CM, et al. Stimulation of lung innate immunity protects against lethal pneumococcal pneumonia in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1322-30.
- 15 Evans SE, Xu Y, Tuvim MJ, et al. Inducible innate resistance of lung epithelium to infection. *Annu Rev Physiol* 2010;72:413-35.
- 16 Ferlazzo G. New insights into the mechanisms of action of mechanical bacterial lysates in the treatment of respiratory tract diseases. In: Proceeding del XII World Congress on COPD, Asthma and Respiratory Allergy, Dubai (UAE), February 2-5, 2018.
- 17 Sidoti Migliore G, Campana S, Barberi C, et al. New insights into the mechanisms of action of mechanical bacterial lysates in the treatment of respiratory tract diseases. *International Journal on Immunorehabilitation* 2018;20:17-20.

Intervista a Giovanni Di Perri

Direttore Dipartimento Clinico di Malattie Infettive, Università degli Studi di Torino



Appropriatezza in antibiotico terapia

- Qual è l'impatto socio-sanitario delle infezioni respiratorie acute e ricorrenti?
- La resistenza agli antibiotici resta tuttora una problematica attuale. Cosa deve sapere il medico di medicina generale?
- A quali criteri di appropriatezza prescrittiva dovrebbe fare riferimento il medico di medicina generale nella scelta di un antibiotico



<https://youtu.be/UaO6JB3Phv8>

Intervista a Guido Ferlazzo

Professore Ordinario di Patologia Generale e Immunologia, Università degli Studi di Messina; Direttore UOC di Patologia Clinica, AOU Policlinico "G. Martino", Messina



Lisati batterici e immunità locoregionale

- Ci sono novità nel vasto panorama degli immunostimolanti?
- In cosa consiste e qual è la rilevanza dell'azione locoregionale dei lisati batterici?
- Vaccini e lisati batterici: binomio antitetico o potenzialità sinergica?



<https://youtu.be/winvEEve1Ko>

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza "Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0)", che consente agli utenti di distribuire, rielaborare, adattare, utilizzare i contenuti pubblicati per scopi non commerciali; consente inoltre di realizzare prodotti derivati comunque e sempre solo a fini non commerciali, citando propriamente fonte e crediti di copyright e indicando con chiarezza eventuali modifiche apportate ai testi originali.