

Saper prescrivere un antibiotico nelle infezioni acute delle vie respiratorie

Gianfranco Sevieri, Pierpaolo Isidori

Specialisti in Malattie dell'Apparato Respiratorio

Riassunto

L'insorgenza sempre più frequente di super batteri resistenti agli antibiotici impone, nel tentativo di arginarla, una maggiore consapevolezza nella prescrizione e nell'impiego di tali farmaci. Una scelta errata della molecola, la prescrizione di un dosaggio inadeguato e una durata eccessiva della terapia sono tra i principali responsabili dello sviluppo di ceppi resistenti: questo articolo si propone come guida e supporto nella prescrizione di antibiotici per trattare le più comuni infezioni delle vie respiratorie, sia alte che basse.

Sostenere l'uso empirico degli antibiotici senza conoscerne la farmacocinetica e la farmacodinamica conduce inevitabilmente a errori di scelta, dosaggio e durata della terapia. Questo porta alla **crescita dell'antibiotico-resistenza**, definita dall'ISS "la pandemia silenziosa" e dall'Economist "Uno scenario apocalittico": la nascita di "super batteri" sempre meno sensibili agli antibiotici^{1,2}.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) si tratta di una minaccia crescente: ci stiamo dirigendo verso "un'era post antibiotica" in cui anche infezioni comuni continueranno a uccidere. A dimostrazione di ciò, nel 2019 il Rapporto dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha schedato l'Italia come maglia nera dell'antibiotico-resistenza, con 200.000 casi annui direttamente correlati alla perdita di efficacia degli antibiotici e con 10.000 decessi solo nel 2018³.

L'European Centre for Disease prevention & Control (ECDC) ha dichiarato che questi super batteri possono infettare sia soggetti ospedalizzati sia residenti in RSA (Residenze Sanitarie Assistenziali), dove un'alta percentuale di pazienti riceve antibiotici non necessari o inappropriati e per più tempo di quanto raccomandato. Questi batteri resistenti, nell'ultima decade, sono divenuti responsabili anche di infezioni comunitarie. Ed è proprio in comunità che viene prescritto il 90% degli antibiotici, secondo l'ECDC.

La **prima causa** di antibiotico-resistenza è legata a un uso eccessivo di queste molecole, con conseguente selezione di ceppi resistenti⁵. Gli antibiotici, infatti, sono efficaci quando necessari, ma dannosi in caso di abuso o di uso inappropriato.

Il rapporto dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed) dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nel 2019

ha inserito l'Italia al quarto posto per consumo di antibiotici dopo Turchia, Grecia e Cipro⁶, mentre l'ISS ha rilevato che un medico su dieci prescrive un antibiotico solo perché lo richiede il paziente, sebbene sappia che non è necessario. Spesso si pensa che gli antibiotici, anche se dati inutilmente, non causino danno: in realtà questi sono gli unici farmaci che subiscono una perdita di efficacia nel tempo. Il **secondo responsabile** della resistenza agli antibiotici è il loro uso in modo inappropriato¹.

I tre errori capitali

Una scelta errata

La scelta iniziale, anche se empirica, è cruciale nel determinare positivamente il risultato della terapia. Prescrivere un antibiotico, infatti, significa **"ritagliare" l'antimicrobico sul paziente**, verificando sempre la

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite: Sevieri G, Isidori P. Saper prescrivere un antibiotico nelle infezioni acute delle vie respiratorie. Rivista SIMG 2022;29(1):30-34.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

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.

possibile presenza di fattori di rischio per patogeni difficili o resistenti come enterobatteri Gram-negativi, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae* resistente, *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente. I fattori di rischio per tali patogeni sono:

- ricovero per almeno due giorni negli ultimi tre mesi;
- anziani con patologie croniche e/o con frequenti contatti in ospedale;
- sistema immunitario compromesso;
- uso prolungato di antibiotici, corticosteroidi sistemici, inibitori di pompa protonica;
- individui che soggiornano in una RSA;
- soggetti che frequentano luoghi affollati o che vivono in regioni ad alta densità;
- soggetti che stanno a stretto contatto con altri (atleti, studenti, carcerati)-

Dosaggio inadeguato ⁷

Prescrivere un antibiotico significa anche rispettare la sua farmacocinetica e la sua farmacodinamica (Fig. 1).

Gli antibiotici, infatti, si distinguono in tempo dipendenti e concentrazione dipendenti.

I farmaci **tempo dipendenti**, come i β -lattamici, devono mantenere nelle 24 ore una concentrazione nel sangue superiore alla

concentrazione minima inibente (MIC_{90}), atta cioè a uccidere il 90% dei patogeni che hanno sostenuto l'infezione; per tale motivo l'**amoxicillina**, associata o meno all'acido clavulanico, va somministrata ogni 8 ore.

Gli antibiotici **concentrazione dipendenti**, invece, devono raggiungere subito la massima concentrazione nel sito di infezione al fine di prevenire l'insorgenza di mutanti resistenti; a questa categoria appartengono **macrolidi**, **fluorochinoloni** e **aminoglicosidi**.

Il vantaggio di un dosaggio ottimale sta, quindi, in un aumento della percentuale di guarigione clinica.

Durata eccessiva

La terapia antibiotica per infezioni comunitarie spesso eccede la durata raccomandata dalle linee guida ⁸. I **riflessi negativi** di un trattamento prolungato possono comportare:

- rischio di ulteriori infezioni;
- reazioni allergiche;
- interazioni farmacologiche;
- diffusione ad altri pazienti di ceppi resistenti colonizzanti l'intestino.

Tra le strategie messe in atto per arginare l'antibiotico-resistenza troviamo:

- lo **sviluppo di nuove molecole**, che

pur troppo non procede speditamente. Sono poche, infatti, le molecole in grado di ridurre la continua diffusione di patogeni resistenti e alcune non sono altro che modificazioni di antibiotici già esistenti;

- un **impiego più razionale degli antibiotici**, scegliendoli con saggezza in virtù del loro spettro di azione e riducendone l'uso eccessivo, inappropriato e prolungato ^{9,10}.

Uso appropriato degli antibiotici nelle infezioni respiratorie acute contratte sul territorio: consigli per una terapia di qualità ¹¹

Le infezioni acute del tratto respiratorio (Fig.2) rappresentano la causa più comune di visite ambulatoriali e prescrizione di antibiotici, spesso somministrati in eccesso e in modo inappropriato, contribuendo significativamente alla comparsa di fenomeni di resistenza. A tal proposito, le più importanti Società Scientifiche hanno elaborato **linee guida** volte ad arginare tale fenomeno, **migliorando la pratica clinica** nelle infezioni acute del tratto respiratorio in adulti sani e non immunocompromessi.

Una scarsa conoscenza degli antibiotici, infatti, può diventare responsabile di eventi avversi che variano in gravità, da lievi (gastroenterite ed eruzioni cutanee) a pericolosi per la vita (diarrea da *Clostridium difficile*, sindrome di Stevens-Johnson, anafilassi o morte cardiaca improvvisa).

Le infezioni respiratorie possono essere indotte sia da **virus** [*Rhinovirus* (RSV), virus influenzale, virus parainfluenzale, Adenovirus, Coronavirus] che da **batteri** [*S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, Legionella, *S. aureus*, MRSA (Methicillin-Resistant *S. pneumoniae*), DRSP (Drug-Resistant *S. pneumoniae*), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*] e si suddividono a seconda che colpiscano il **tratto respiratorio superiore** o quello inferiore.

Le **infezioni del tratto respiratorio superiore** sono tra i problemi di salute umana più comuni. Non sorprende, quindi, che le

FIGURA 1.

Parametri farmacologici per un dosaggio razionale di un antibiotico (da Craig W. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of men. Clin Infect Dis 1998;26:1-12, mod.).

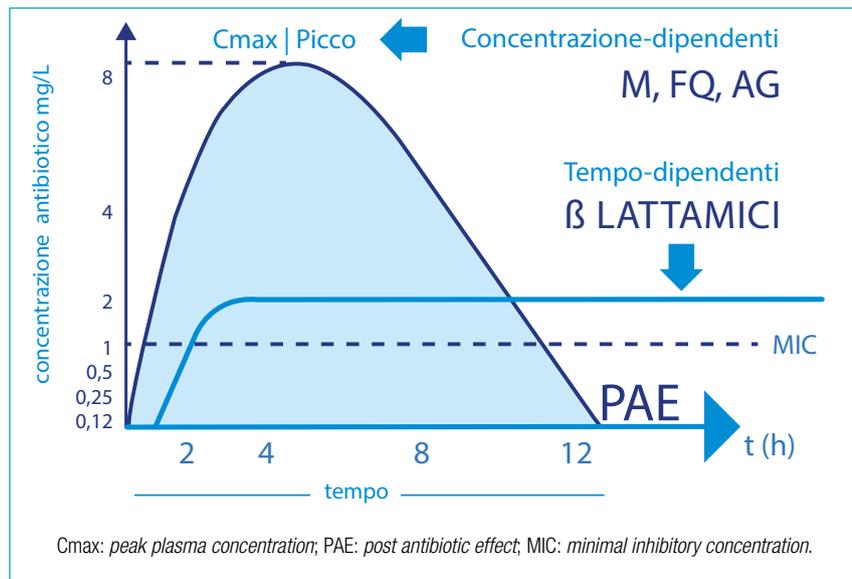
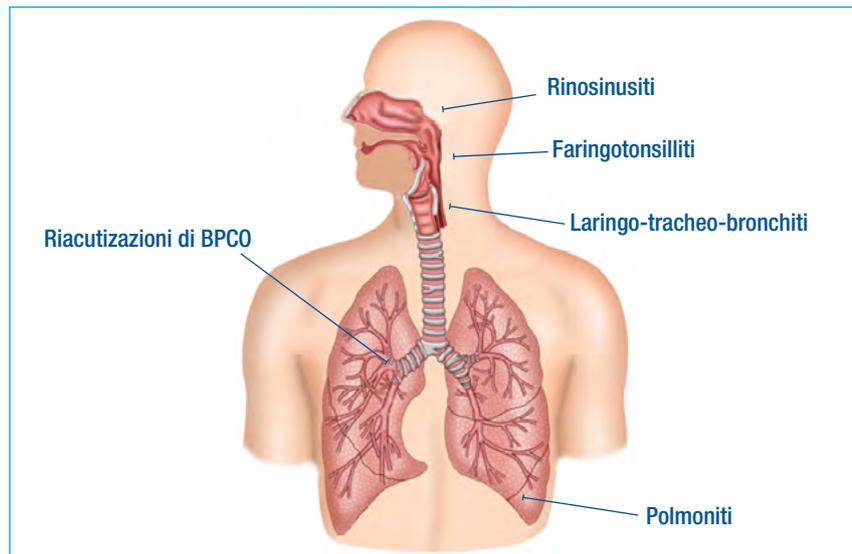


FIGURA 2.
Infezioni acute respiratorie.



infezioni delle prime vie aeree siano uno dei motivi più frequenti per cui i pazienti si rivolgono al medico di base e una delle principali cause di assenza dalla scuola o dal lavoro. Le infezioni del tratto respiratorio superiore più comuni sono **faringite/tonsillite acuta, sinusite e otite media**, che si manifesta prevalentemente nei bambini. Sebbene tali infezioni non siano pericolose per la vita e si manifestino generalmente con sintomi lievi, causano un disagio significativo e la perdita di produttività. Alcune, inoltre, **possono avere gravi sequele**, come febbre reumatica o sindrome da shock tossico in seguito a faringite streptococcica.

Faringite da streptococco beta emolitico di gruppo A

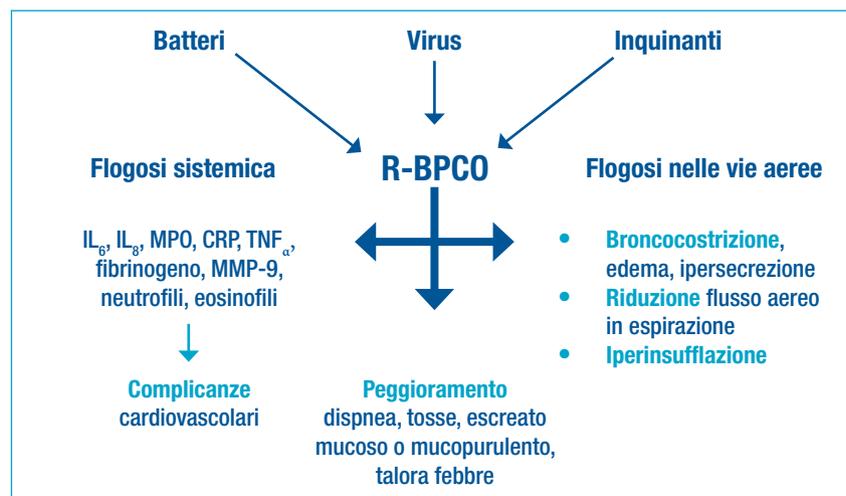
I pazienti con sintomi indicativi di faringite da streptococco di gruppo A devono essere trattati con somministrazione di antibiotico, solo dopo conferma dell'infezione per mezzo di un test rapido di rilevamento dell'antigene o di esame colturale per lo streptococco di gruppo A.

Rinosinusite acuta

L'approccio iniziale raccomandato è una vigile attesa a seguito della quale, se i sintomi persistono più di 10 giorni, è possibile iniziare la terapia antibiotica. Altri elementi

che indicano la necessità di iniziare un trattamento di questo tipo sono l'insorgenza di sintomi gravi, febbre alta ($>39\text{ }^{\circ}\text{C}$), secrezione nasale purulenta, dolore facciale che dura da almeno 3 giorni consecutivi o peggioramento dei sintomi che inizialmente stavano migliorando. In questi casi la terapia non deve superare i 5 giorni. Gli **agenti eziologici** che generalmente provocano questa patologia sono *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis*.

FIGURA 3.
Riacutizzazione di BPCO.



Le **infezioni del tratto respiratorio inferiore**, invece, si verificano meno frequentemente ma sono associate a **morbidità e mortalità significative**, rappresentando la principale causa di decessi a livello globale. Le due principali infezioni batteriche del tratto respiratorio inferiore sono le **esacerbazioni acute della bronchite cronica e la polmonite**.

Bronchite acuta

I medici **non devono** eseguire test o **iniziare una terapia antibiotica** in pazienti con bronchite, a meno che non sia presente escreato purulento o si sospetti una polmonite. Nel caso in cui sia necessario, il trattamento non deve superare i 5 giorni.

Riacutizzazione di BPCO (R-BPCO) ^{12,13}

Il decorso della BPCO è spesso costellato da **riacutizzazioni** definite clinicamente come un improvviso **peggioramento dei sintomi** quotidiani: dispnea, tosse, escreato mucoso o mucopurulento e talora febbre. La riacutizzazione si accompagna a un incremento dell'infiammazione nelle vie aeree e a un'infiammazione sistemica. L'aumento della flogosi nelle vie aeree provoca edema della mucosa bronchiale, broncospasma e aumento dell'espettorato, peggiorando la fase espiratoria e incrementando l'iperinsufflazione, principale causa della dispnea (Fig. 3).

La riacutizzazione causa un **permanente declino del FEV₁**, ha un **impatto negativo sulla qualità di vita del paziente**, fa **progredire la BPCO** e può condurre a morte prematura, qualora gli episodi acuti siano frequenti e gravi.

I fattori scatenanti sono numerosi ma virus e batteri sembrano essere la causa più comune, tanto da essere stati isolati nel 78% dei casi.

Diagnosi di riacutizzazione

In presenza di un peggioramento dei sintomi in un paziente BPCO si dovrebbe sospettare un'esacerbazione ma la **diagnosi di certezza** deve escludere altre patologie: polmonite, embolia polmonare, scompenso cardiaco, aritmia, versamento pleurico, pneumotorace. Va segnalato che alcune esacerbazioni sono lievi e autolimitantisi mentre altre sono moderate e richiedono trattamento ambulatoriale oppure, se gravi, l'ospedalizzazione.

Trattamento

Broncodilatatori short acting, aumentando dosi e frequenza al bisogno.

Steroidi sistemici per 5/7 giorni, senza scalare il dosaggio.

Gestione delle comorbidità.

Ossigenoterapia e/o ventilazione meccanica non invasiva.

Antibiotici se l'escreato è purulento e/o proteina C reattiva > 40 mg/L (indici di riacutizzazione batterica).

Nei pazienti che hanno un **FEV₁ > 50%**, che abbiano avuto almeno una riacutizzazione senza ricovero negli anni precedenti e nessun fattore di rischio per patogeni difficili o resistenti, le linee guida della Società Europea di Pneumologia indicano come antibiotici da preferire i **beta-lattamici** (amoxicillina non protetta da acido clavulanico o cefalosporine orali) o i **macrolidi** (claritromicina o azitromicina).

Nei pazienti con **FEV₁ < 50%** o con più di 2 riacutizzazioni o almeno 1 ricovero per riacutizzazione negli anni pregressi e in presenza di fattori di rischio per ceppi difficili e/o resistenti, le linee guida indicano **amoxicillina protetta da acido clavulanico**,

TABELLA I.

Indicatori di supporto prognostico e decisionale.

Indicatori di stabilità	Indicatori di instabilità
Temperatura ≤ 38°	Temperatura ≥ 38,5°, ipotermia < 36°
Frequenza cardiaca ≤ 100 battiti/min	Frequenza cardiaca > 100 battiti/min
Frequenza respiratoria < 25 atti/min	Frequenza respiratoria ≥ 25 atti/min (uso mm. accessori)
Pressione arteriosa: sistolica ≥ 90 mmHg, diastolica ≥ 60 mmHg	Ipotensione: sistolica < 90 mmHg, diastolica < 60 mmHg
SaO ₂ ≥ 92%	SaO ₂ < 92%
NO obnubilamento sensoriale	Stato confusionale
	Infiltrati multilobari o versamento

un **fluorochinolone** (levofloxacin) oppure terapia parenterale con β-lattamici in presenza di difetti di deglutizione.

Polmonite comunitaria (Community Acquired Pneumonia) ¹⁴

La polmonite acquisita in comunità (CAP) è una delle malattie infettive più comuni ed è un'importante causa di mortalità e morbilità in tutto il mondo; il tasso di incidenza è stimato in 1,5-14 casi per 1.000 persone/anno.

Gli **agenti eziologici** responsabili della maggior parte dei casi di CAP sono i batteri *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis* e i virus dell'influenza A e B, i Rhinovirus e il virus respiratorio sinciziale. Una polmonite si definisce comunitaria in **assenza di ricovero nei 15 giorni precedenti** l'insorgenza. Si definisce polmonite comunitaria anche quella che insorge **entro le 48 ore** dal ricovero.

Polmonite comunitaria batterica

La polmonite comunitaria di origine batterica può colpire sia individui in buona salute, sia pazienti anziani (età > 65 anni), con patologie croniche concomitanti, che abbiano frequenti contatti con l'ospedale o che dimorino in strutture protette (RSA). Nel primo caso, il patogeno più frequentemente responsabile dell'insorgenza della patologia è lo **pneumococco**; nel secondo, i batteri da sospettare sono gli enterobatteri Gram-negativi, *Pseudomonas*, *S. aureus* meticilli-

no-resistente, pneumococco resistente ^{14,15}. La polmonite, inoltre, risulta essere **la complicanza più frequente del virus influenzale**, in quanto la corizza virale produce fluidi contenenti mucine che rappresentano un pabulum idoneo alla crescita di Pneumococchi, prima della loro aspirazione negli alveoli ¹⁶.

La **diagnosi corretta** è la chiave per definire uno schema di trattamento appropriato. Innanzitutto, è necessario effettuare un accurato **esame anamnestico-clinico** a seguito del quale il sospetto di polmonite deve essere confermato con una **radiografia al torace**. L'esame culturale, la ricerca dell'antigene urinario per Pneumococco e il dosaggio della proteina C reattiva (poco sensibile e poco specifica) non sono raccomandati da fare "a domicilio" poiché non aiutano nella diagnosi rispetto all'imaging toracico e rischiano di ritardare il trattamento. Infine, prima di iniziare la terapia antibiotica, è importante **valutare clinicamente la stabilità** o l'instabilità del paziente, per decidere se trattarlo a domicilio o ospedalizzarlo ¹⁴ (Tab. I).

Trattamento a domicilio ¹⁴

Se il paziente è **clinicamente stabile**, con o senza comorbidità, in assenza di fattori di rischio per *Pseudomonas* o per MRSA, le recenti linee guida indicano come preferenziale l'utilizzo di **beta-lattamico più macrolide**.

Come beta-lattamico si può scegliere fra **amoxicilina-clavulanico** (1 g ogni 8 ore) o una **cefalosporina** per via orale o intramuscolare. Il macrolide, invece, può essere la **claritromicina** (500 mg ogni 12 ore) oppure l'**azitromicina** (500 mg il 1° giorno e 250 mg dal 2° al 5° giorno).

L'alternativa a tale schema di trattamento è la **levofloxacina**, fluorochinolone respiratorio, in monoterapia con un dosaggio di 750 mg.

La durata della **terapia non deve superare i 5 giorni**¹⁴.

Trattamento del paziente ospedalizzato

Nel paziente che richiede **ospedalizzazione in degenza ordinaria**, senza fattori di rischio per MRSA o Pseudomonas, la terapia prevede: **beta-lattamico** per via endovenosa (ceftriaxone 1-2 g 1 volta/die, cefotaxime 1-2 g ogni 8 ore, ampicillina/sulbactam 1,5-3 g ogni 6 ore) associato a un **macrolide**, anch'esso da somministrare endovena (claritromicina 500 mg 2 volte/die, azitromicina 500 mg 1 volta/die). L'alternativa a questo trattamento è la **levofloxacina** (750 mg 1 volta/die ev).

In **terza giornata** viene proposta la **switch therapy** (o terapia sequenziale) se il paziente diventa clinicamente stabile: dalla somministrazione di un antibiotico per via endovena, si passa all'assunzione dello stesso principio attivo per via orale. In ogni caso, il trattamento antibiotico va iniziato rapidamente e non deve superare i 5 giorni¹⁴.

Se il paziente viene ospedalizzato per polmonite comunitaria **in terapia intensiva** e non ha fattori di rischio per MRSA o Pseudomonas, il trattamento prevede la somministrazione di due antibiotici endovena: **beta-lattamico più macrolide**, associazione il cui utilizzo è fortemente supportato dalle linee guida¹⁴, oppure un **beta-lattamico più fluorochinolone**.

Se la terapia antibiotica viene somministrata entro le prime ore dall'ospedalizzazione

la sopravvivenza è alta. Ogni ora di ritardo, infatti, incrementa il tasso di mortalità del 4% e la progressione della sepsi verso lo shock settico dell'8%¹⁷⁻¹⁹.

Nel paziente ricoverato in terapia intensiva il **trattamento con antibiotici può arrivare a 8 giorni**¹⁴ e, in aggiunta a esso, occorre somministrare dei **corticosteroidi sistemici** per un breve ciclo della durata di 5/7 giorni^{14,20}.

Bibliografia

- Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, et al. Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among US Ambulatory Care Visits, 2010-2011. *JAMA* 2016;315:1864-1873.
- Martinez KA. Association between antibiotic prescribing for respiratory tract infections and patient satisfaction in direct-to-consumer telemedicine. *JAMA Intern Med* 2018;178:1558-1560.
- AR-ISS: sorveglianza nazionale dell'antibiotico-assistenza. Dati 2019. https://www.iss.it/documents/20126/0/RIS-1_2020+%281%29.pdf/e4505b37-4ccf-91dc-26e1-57bf05b06492?t=1605538351516
- European Centre for Disease Prevention and Control. Key messages for primary care prescribers - 2018. <https://antibiotic.ecdc.europa.eu/en/get-informed/key-messages/primary-care-prescribers>
- Spellberg B, Bartlett JG. The future of antibiotics and resistance. *N Engl J Med* 2013;368:299-302.
- Rapporto Nazionale OsMed 2019 sull'uso dei farmaci in Italia. <https://www.aifa.gov.it/-/rapporto-osmed-2019>
- Craig W. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of men. *Clin Infect Dis* 1998;26:1-12.
- Pouwels KB, Hopkins S, Llewelyn MJ, et al. Duration of antibiotic treatment for common infections in English primary care: cross sectional analysis and comparison with guidelines. *BMJ* 2019;364:1440.
- Centers for Disease Control and Prevention. Get Smart: know when antibiotics work - 2016.
- Centers for Disease Control and Prevention. About antibiotic resistance. September 19, 2017. <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html> (Article Accessed March 22, 2018).
- Harris AM, Hicks LA, Qaseem A; High Value Care Task Force of the American College of Physicians and for the Centers for Disease Control and Prevention. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: advice for high-value care from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med* 2016;164:425-434.
- Wedzicha JA, Co-Chair, Miravittles M, Hurst JR, et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* 2017;49:160079.
- Agusti A, Celli BR, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease - Report 2021. <https://goldcopd.org/2021-gold-reports/>
- Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:e45-e67.
- Cillóniz C, Gabarrús A, Ferrer M, et al. Community-Acquired Pneumonia Due To Multidrug- And Non-Multidrug-Resistant Pseudomonas aeruginosa. *Chest* 2016;150:415-425.
- Garg S, Jain S, Dawood FS, et al. Pneumonia among adults hospitalized with laboratory-confirmed seasonal influenza virus infection-United States, 2005-2008. *BMC Infect Dis* 2015;15:369.
- Disselkamp M, Coz Yataco AO, Simpson SQ. Should broad-spectrum antibiotics be routinely administered to all patients with sepsis as soon as possible? Yes. *Chest* 2019;156:645-647.
- Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, et al. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N Engl J Med* 2017;376:2235-2244.
- Whiles BB, Deis AS, Simpson SQ. Increased time to initial antimicrobial administration is associated with progression to septic shock in severe sepsis patients. *Crit Care Med* 2017;45:623-629.
- Wan YD, Sun TW, Liu ZQ, et al. A Systematic Review and meta-analysis of 15 randomised and controlled trials. *Chest* 2016;149:209-219.