

# Utilità e scelta degli antibiotici nell'esacerbazione acuta della BPCO

Bruno Tartaglino

Dipartimento di Medicina e DEA, ASL 6 – Ciriè (Torino)

## SINTESI

Nonostante il ruolo delle infezioni batteriche e del trattamento antibiotico nella AE-BPCO resti materia di dibattito, vi sono evidenze che la persistenza di batteri dopo la riacutizzazione (colonia batterica residua) influenzi la frequenza e la severità delle riacutizzazioni successive e che un trattamento antibiotico che induce più rapide e più complete eradicazioni produce outcome clinici migliori. Si devono oggi considerare anche nuovi aspetti, proprio in considerazione del fatto che la BPCO è una malattia cronica soggetta a riacutizzazioni più o meno frequenti e che alle riacutizzazioni corrisponde un deterioramento funzionale respiratorio. Uno dei para-

metri che sta acquisendo una rilevanza clinica è l'Interval Free of Infection (IFI), il periodo che trascorre tra un episodio di riacutizzazione e il successivo, sostenuto da infezione batterica.

Altro concetto guida alla scelta del trattamento antibiotico è che non tutti i pazienti ne beneficiano nello stesso modo; chi necessita di trattamenti più aggressivi sono verosimilmente quelli con FEV<sub>1</sub> < 50%, frequenti esacerbazioni (> 3/anni) trattate con antibiotici, co-morbidità rilevanti, in terapia steroidea cronica ecc., per questi pazienti è opportuno somministrare antibiotici attivi su tre patogeni più comuni (in particolare H. influenzae), tenendo conto delle resistenze acquisite negli ultimi anni, e sullo *Pseudomonas aeruginosa*.

Nonostante decenni di studi, per vari motivi, il ruolo dei batteri nell'esacerbazione acuta (EA) della broncopneumopatia cronica ostruttiva (EA-BPCO) non è ancora definitivamente chiarito, conseguentemente non lo sono in modo codificato né l'utilità degli antibiotici (ATB) né quale sia la scelta terapeutica migliore. Tale indeterminatezza deriva da alcune cause:

- difficoltà a definire la AE-BPCO;
- studi condotti sia su pazienti con bronchite cronica sia con BPCO;
- studi condotti su BPCO con gravità molto diversa;
- studi "vecchi" in epoca pre-resistenze ATB;
- potere interferente del trattamento cortisonico;
- trial studiati per dimostrare l'equivalenza di trattamenti;
- trial costruiti in modo simile a quelli per la CAP.

Cerchiamo di definire brevemente quale oggi sia l'atteggiamento terapeutico maggiormente accettabile, in base alle conoscenze e alle (poche) evidenze definite. Innanzi tutto occorre stabilire quale sia il ruolo delle infezioni nelle riacutizzazioni: si ritiene che solo il 50-60% delle AE-COPD sia sostenuto da germi, il 20% sia di natura virale (ma forse in alcuni casi seguita da sovra-infezioni batteriche) e il 30% da altre cause. Globalmente i germi patogeni più comuni sono: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Moraxella catarrhalis* che da soli rappresentano la stragrande mag-

gioranza dei patogeni; inoltre sono considerati microrganismi potenzialmente patogeni (PPMs): *Pseudomonas aeruginosa* e altri Gram-, *M. pneumoniae* e *Cl. pneumoniae* (incidenza calcolata per questi ultimi due patogeni: 5-10%).

## Patogeni differenti per gravità diverse

Vi è una correlazione tra compromissione respiratoria e patogeni isolati nell'espettorato. In uno studio su 91 pazienti con EA-BPCO<sup>1</sup> [considerando positivo l'esame colturale dello sputo se: CFU (unità formanti colonie) > 10<sup>6</sup>, < 10 cell. epiteliali, > 25 GB/campo × 100], un FEV<sub>1</sub> < 50% risultava associato a isolamento di *P. aeruginosa* (OR = 6,62) e *H. influenzae* (OR = 6,85), mentre un FEV<sub>1</sub> > 50% si associava a isolamento di microrganismi non-potenzialmente patogeni (non-PPMs). Anche il fumo di sigaretta attivo era associato a isolamento di *H. influenzae* (OR = 8,1). Gli Autori concludevano che la terapia empirica antibiotica dovesse essere decisa in base a un basso FEV<sub>1</sub> e al fumo attivo. In altro studio<sup>2</sup>, condotto su 112 pazienti con EA-BPCO, vi era una correlazione tra l'isolamento all'esame colturale dello sputo di *Enterobacteriaceae* e *Pseudomonas spp* e un FEV<sub>1</sub> < 35%. In pazienti che hanno richiesto ventilazione meccanica<sup>3</sup>, di tutti i PPMs isolati i più comuni risultavano: Gram- e *P. aeruginosa* (44%), *H. influenzae* (33%) e *S. pneumoniae* (11%).

## Colonizzazione o infezione

Numerosi studi hanno indagato il ruolo dei batteri presenti nelle basse vie aeree nelle diverse fasi della malattia: stabilità *versus* riesacerbazione. In un recente studio Rosell *et al.*<sup>4</sup> si sono posti l'obiettivo di determinare il pattern microbiologico bronchiale nella BPCO e i suoi rapporti con la riesacerbazione. Raggruppando i dati derivanti da trial che hanno utilizzato il *brushing* protetto delle basse vie aeree (*cut off*: 10<sup>2</sup> CFU/ml positive per PPMs), sono stati esaminati 337 soggetti (70 sani, 181 con BPCO stabile e 86 AE-BPCO). Sono risultati positivi 53 pazienti (29%) con BPCO stabile e 46 pazienti (54%) con BPCO riacutizzata; i patogeni prevalenti sono risultati *H. influenzae* e *P. aeruginosa*; cariche batteriche maggiori correlano con EA, ma non per *P. aeruginosa*. In conclusione: un quarto dei pazienti con BPCO in fase di stabilità sono colonizzati da PPMs e l'esacerbazione è associata a crescita di PPMs e alla comparsa di *P. aeruginosa* nelle basse vie aeree.

In un altro citatissimo studio<sup>5</sup>, pazienti BPCO sono stati valutati mensilmente sia in fase di stabilità sia di EA per 56 mesi. Gli Autori hanno osservato mediante tipizzazione molecolare che nel corso di EA si modificavano non le specie dei 3 patogeni più comuni già presenti, ma i loro ceppi; questo non valeva per *Pseudomonas aeruginosa* (pochi isolamenti). In conclusione, la EA-BPCO dipenderebbe da insorgenza di ceppi a cui i pazienti sono suscettibili e non immunizzati.

A conclusioni simili sono giunti gli Autori di un altro studio<sup>6</sup>, che hanno confrontato ceppi di *H. influenzae*, isolati nel corso di EA, confrontandoli con ceppi isolati in fase di stabilità. Risultati: i ceppi isolati in corso di riesacerbazione causano maggior reclutamento di neutrofili, aderiscono maggiormente alle cellule epiteliali, inducono maggiore rilascio di Interleukina-8. Le conclusioni a cui giungono gli Autori sono che i ceppi di *H. influenzae* isolati in corso di EA-BPCO sono più virulenti, aumentano la risposta flogistica delle vie aeree, contribuiscono al deterioramento delle funzione respiratoria.

## Diagnosi microbiologica in corso di riacutizzazione di BPCO

Il valore della diagnosi microbiologica nella clinica è assai modesto, in conseguenza del fatto che, come già detto, i batteri possono essere isolati e coltivati dai bronchi di soggetti con bronchite cronica nell'80% dei casi, mentre *H. influenzae*, *M. catarrhalis* e *S. pneumoniae* sono sempre presenti nel 50% dei pazienti BPCO. Si può pertanto affermare che l'esame colturale dell'espettorato:

- è poco utile e può essere fuorviante;
- correla poco con la clinica e con la colorazione Gram;
- non lo esclude tra infezione e colonizzazione;
- il mancato isolamento di un patogeno non è escluso come causa di infezione delle basse vie aeree;
- tuttavia, può essere utile in alcune circostanze:
  - batteri non identificabili con il Gram;
  - identificazione di forme antibiotico-resistenti;
  - pazienti gravi non responsivi.

Occorre, inoltre, ricordare l'importanza di accertare l'idoneità del materiale da esaminare (espettorato delle basse vie aeree e non dell'orofaringe), cosa che raramente viene fatta nella pratica, verificandone le caratteristiche: *idoneo* se CFU > 10<sup>6</sup>, < 10 cell. epiteliali, > 25 GB/campo (x 100). Anche l'esame colturale di materiale ottenuto con tecnica protetta dalle basse vie aeree (*brushing* protetto), esame peraltro invasivo, ha dimostrato sensibilità e specificità variabili a seconda del *cut off* stabilito (Tabella 1).

## Scelta degli antibiotici

In un vecchio RCT su 173 pazienti con 362 riacutizzazioni, non ricoverati, Anthonisen ha dimostrato l'utilità di un trattamento con ATB (TMP/SMX, ampicillina, doxiciclina) *versus* placebo, specie nei pazienti più gravi, ottenendo una riduzione di sintomi, ospedalizzazione, durata della riacutizzazione e un miglioramento del PEF<sup>7</sup>. Questo RCT, benché "datato", resta la pietra miliare per tutti gli studi sul trattamento antibiotico della EA-BPCO.

Altri trial e metanalisi hanno fornito risultati non sempre concordanti, giungendo alle seguenti conclusioni:

- vi è un trend favorevole per l'efficacia degli ATB;
- il beneficio è maggiore nei pazienti più gravi;
- la somma delle evidenze disponibili è a favore dell'uso degli ATB nella AE-COPD.

I "vecchi" antibiotici (quelli citati da Anthonisen) non sembrerebbero superiori ai nuovi in termini di efficacia (80-90%) per risolvere l'episodio acuto.

Tuttavia, oggi nuovi elementi sembrano contraddire, almeno in parte, queste affermazioni.

In un trial<sup>8</sup>, pubblicato nel 2000, su 362 pazienti dimessi dall'ED, sono state valutate le ricadute entro 14 giorni (totale 22%); le ricadute non sono risultate correlate con la gravità della malattia, né della riacutizzazione, bensì strettamente correlate con la somministrazione o meno di antibiotici (ricadute: 19% se ATB+ e 32% se ATB-) e con la scelta dell'antibiotico. In particolare, il trattamento con amoxicillina non era protettivo (addirittura aumentavano i casi di ricaduta), mentre risultavano maggiormente efficaci amoxicillina/sulbactam, cefalosporine e trimetoprim/sulfametossazolo.

La discrepanza tra i vecchi e i nuovi trial può in parte essere spiegata con l'insorgere di resistenze. I tre

TAB. 1

Sensibilità e specificità del *brushing* protetto. Si nota come cambiano sensibilità e specificità al variare del *cut off*.

Percentuali di isolamento	In pazienti stabili	In pazienti con EA-BPCO
> 1000 CFU/ml	25%	52%
> 10.000 CFU/ml	5%	24%

TAB. 2

Resistenze ai comuni antibiotici dei tre patogeni più frequenti nella BPCO.

<i>S. pneumoniae</i>	10% resistenti penicillina (4% alto grado) 30% resistenti co-trimoxazolo 25% resistenti a macrolide 27% resistenti a tetraciline
<i>H. influenzae</i> ( <i>H. parainfluenzae</i> )	16% (22%) produttori di beta-lattamasi 17% resistenti a claritromicina
<i>M. catarrhalis</i>	> 90% produttori di beta-lattamasi

principali patogeni polmonari hanno infatti sviluppato resistenze alla penicillina non protetta, ai macrolidi, alle tetraciline e al TMP/SMX in un'elevata percentuale di casi (Tabella 2).

Inoltre occorre tenere conto di nuovi concetti, quali *Interval Free of Infection* (IFI) e *Interval Free of Disease* (IFD). Infatti, se tipicamente il risultato misurato di un trattamento ATB per EA-BPCO non è stata l'eradicazione del patogeno, ma la risoluzione del sintomo, l'approccio ideale per misurare l'efficacia di un trattamento ATB dovrebbe invece essere<sup>9</sup>:

- documentare la natura batterica dell'infezione;
- misurare il livello di eradicazione dopo trattamento antibiotico;
- misurare l'IFI;
- differenziare IFI da DFI, in quanto, come si è detto, non tutte le riesacerbazioni sono a eziologia batterica.

In effetti, si è osservato che alcuni regimi ATB prolungano l'IFI. Per ottenere tali risultati, le caratteristiche degli antibiotici devono essere le seguenti:

- raggiungere livelli tissutali e plasmatici > MIC per tutti i PPMs della BPCO;
- essere farmaci battericidi;
- consentire una eradicazione acuta > 90%;
- determinare una percentuale di ricadute entro 21 giorni < 10%;
- essere somministrati a dosaggio ottimale.

A proposito di dosaggio ottimale, in un trial<sup>10</sup> è stato dimostrato che utilizzando due differenti posologie di ciprofloxacina si osservavano IFI molto diverse, probabilmente ottenendo un'eradicazione nettamente superiore con il dosaggio più elevato: ciprofloxacina 500 mg bid: IFI 145 giorni; ciprofloxacina 750 mg bid: IFI > 200 giorni.

Al contrario, farmaci con basso potere eradicante determinavano IFI di breve durata: cefalexina (eradicazione: 80%, IFI: 38 giorni); cefaclor (eradicazione: 69%, IFI: 19 giorni)<sup>11</sup>.

In un altro trial su oltre 500 pazienti BPCO con riacutizzazione tipo 1, secondo i criteri di Anthonisen, sono stati confrontati moxifloxacina (400 mg qd x 5 giorni) con regimi tradizionali (amoxicillina 500 mg tid x 7 giorni, claritromicina 500 mg bid x 7 giorni, cefuroxime-axetil 250 mg bid x 7 giorni). La moxifloxacina si è dimostrata superiore per eradicazione e *outcome* a lungo termine (IFI: 123 giorni vs 103 giorni,  $p = 0,03$ )<sup>12</sup>.

## Perché è importante trattare correttamente una EA-BPCO?

Se da un lato un sovratattamento antibiotico in soggetti che verosimilmente ne beneficerebbero poco (bronchitici cronici senza limitazione del flusso o BPCO in fase iniziale) aumenta i rischi iatrogeni, favorisce le resistenze antibiotiche e aumenta i costi, occorre tenere conto che la colonizzazione delle basse vie aeree in pazienti BPCO stabili, con maggiore compromissione funzionale, induce flogosi, che porta a danno progressivo, peggioramento della malattia e recidive frequenti. Molti pazienti con EA-BPCO hanno una guarigione incompleta e le frequenti riacutizzazioni causano declino funzionale<sup>13</sup>; in questi soggetti è necessario pertanto non sottotrattare le riacutizzazioni. In particolare, sembrerebbe rilevante la scelta di antibiotici e di dosaggi in grado di prolungare l'intervallo libero da infezioni (IFI), in quanto si possono ottenere:

- migliore qualità di vita;
- più lento deterioramento della funzione polmonare;
- minori costi;
- minore ospedalizzazione;
- minore uso complessivo di ATB.

Oggi, molti Autori concordano sull'opportunità di identificare i pazienti con prognosi peggiore, caratterizzati da:

- età avanzata;
- funzione polmonare compromessa;
- basso *performance status*;
- comorbidità;
- esacerbazioni frequenti (trattate con ATB);
- terapia steroidea.

e trattarli con terapia ATB aggressiva, in particolare rivolta allo *Pseudomonas aeruginosa* e all'*Hemophilus influenzae*. Per questo gruppo di pazienti viene proposto frequentemente l'utilizzo di un fluorochinolone per via orale a dosaggio pieno e per periodi relativamente brevi (5-7 giorni), in quanto somma l'efficacia clinica, l'alta concentrazione nell'escreato e la comodità di somministrazione<sup>14</sup>.

Per gli altri soggetti l'antibiotico è poco efficace (se non del tutto inutile); viene pertanto proposto un regime terapeutico della riacutizzazione senza ATB o con molecole di "prima linea".

## Conclusioni

Il ruolo delle infezioni batteriche e del trattamento antibiotico nella AE-BPCO resta materia di dibattito. Il modello di studio deve tenere conto che si tratta di una malattia cronica soggetta a riacutizzazioni (diversa dalla polmonite).

Vi sono evidenze che in corso di riacutizzazione:

- aumenti il numero di batteri patogeni presenti nelle vie aeree;
- compaiono nuovi ceppi;
- e che questi posseggano una maggiore capacità fllogistica sulle vie aeree.

La persistenza di batteri dopo la riacutizzazione (colonizzazione batterica residua) influenza la frequenza e la severità delle riacutizzazioni successive.

Un ATB che induce più rapide e più complete eradicazioni produce *outcomes* clinici migliori rispetto a ATB meno attivi.

È importante aumentare l'IFI, in quanto ciò consente:

- migliore qualità di vita;
- più lento deterioramento della funzione polmonare;
- minori costi;
- minore ospedalizzazione;
- minore uso di ATB.

Non tutti i pazienti sono uguali; quelle che beneficiano di trattamenti più aggressivi sono verosimilmente quelli:

- con riacutizzazioni tipo 1;
- maggiormente compromessi ( $FEV_1 < 50\%$ );
- con frequenti EA ( $> 3$ /anni);
- con co-morbidità rilevanti;
- in terapia steroidea cronica;
- con malattia di lunga durata;
- malnutriti;
- con bronchiectasie.

Per questi pazienti è opportuno somministrare antibiotici attivi sui tre patogeni più comuni (in particolare *H. influenzae*) e sullo *Pseudomonas*. Per tutti gli altri può essere indicato non somministrare ATB, oppure somministrare ATB di "prima linea".

Pertanto:

- è fondamentale conoscere i fattori di rischio aggiuntivi dei nostri pazienti;

- è fondamentale conoscere la severità delle compromissioni funzionali polmonari in fase di stabilità (importanza di eseguire un esame spirometrico a tutti i soggetti con BPCO);
- è fondamentale classificare correttamente la severità della riacutizzazione;
- la cessazione del fumo modifica la prognosi in qualunque stadio di malattia e va perseguita prioritariamente da ogni medico che ha in cura un paziente affetto da BPCO, anche in fase acuta.

## Bibliografia

1. Miravittless M *et al.* Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with AE-COPD. *Chest* 1999; 116: 40-46.
2. Eller J *et al.* Infective exacerbation of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998; 113: 1542-48.
3. Soler N *et al.* Bronchial microbial patterns in severe exacerbation of COPD requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 498-505.
4. Rosell A *et al.* Microbiologic determinants of exacerbation in COPD. *Arch Intern Med* 2005; 165(8): 891-789.
5. Sethi S *et al.* New strains of bacteria and exacerbation of COPD. *N Engl J Med* 2002; 347: 465-471.
6. Chin CL *et al.* H. influenzae from patients with COPD exacerbation induce more inflammation than colonizer. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(1): 85-91.
7. Anthonisen *et al.* Antibiotic therapy in exacerbation of COPD. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204.
8. Adams SG *et al.* Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with AE-COPD. *Chest* 2000; 117: 1345-52.
9. Chodosh S. Clinical significance of the infection-free interval in the management of AE-COPD. *Chest* 2005; 127: 2231-36.
10. Chodosh S. *et al.* Efficacy of oral ciprofloxacin vs clarithromycin for treatment of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. *Clin Infect Dis* 2000; 27: 730-738.
11. Chodosh S. *et al.* Comparative trials of doxycycline versus amoxicillin, cephalexin and enoxacin in bacterial infections in chronic bronchitis and asthma. *Scand J Infect Dis Suppl* 1988; 53: 22-28.
12. Wilson R *et al.* Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment of AE-COPD. *Chest* 2004; 125: 953-964.
13. Sharma S, Anthonisen N. Role of antimicrobial agents in the management of exacerbations of COPD. *Treat Respir Med* 2005; 4(3): 153-167.
14. Martinez FJ. Appropriate outpatient treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Am J Med* 2005; 118: 39S-44S.

## ABSTRACT

Although the debate on the role of bacterial infections and antibiotic treatment in AE-COPD remains open, there is evidence that the persistence of bacteria after acute exacerbation (residual bacterial colony) influences the frequency and severity of subsequent acute exacerbation and that antibiotic treatment that induces faster and more complete eradication produces better clinical outcomes. New aspects must now be considered, given that COPD is a chronic illness subject to acute exacerbations of varying frequencies and that acute exacerbations correspond to functional respiratory deterioration. One of the parameters that is currently acquiring clinical relevance is the

interval free of infection (IFI), the period that elapses between one acute exacerbation and the next, caused by bacterial infection.

Another guiding concept in the choice of antibiotic treatment is that not all patients benefit in the same way; those requiring more aggressive treatment are most likely to be those with  $FEV_1 < 50\%$ , frequent exacerbations ( $> 3$ /year) treated with antibiotics, relevant co-morbidity, under chronic steroid treatment, etc., for these patients it is recommended to administer antibiotics active on the three most common pathogens (in particular *H. influenzae*), considering the resistance acquired in recent years, and on *Pseudomonas aeruginosa*.