

Riacutizzazioni della bronchite cronica

Razionale della antibiotico terapia

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) costituisce un problema sanitario di importanza crescente a livello mondiale. Il ruolo delle infezioni batteriche e l'efficacia della terapia antimicrobica nelle riacutizzazioni della bronchite cronica (AECB) rappresentano ancora oggi un aspetto molto dibattuto. Nella pratica clinica, le recidive sono infatti evenienza frequente e rappresentano una delle cause più comuni di prescrizione di antibiotici e di incremento dei costi di gestione. Non è ancora chiaro inoltre in quale misura le riacutizzazioni possano alterare la storia naturale della malattia. Infine, deve essere ancora raggiunto un "consensus" per la classificazione della gravità dell'infezione basata sui fattori di rischio condizionanti una prognosi sfavorevole.

Acute exacerbation of chronic bronchitis

Rationale behind antibiotic treatment

Summary

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a growing concern for national health systems worldwide. The role of bacterial infections and the effectiveness of antimicrobial treatment during acute exacerbation of chronic bronchitis (AECB) is still today a highly debated topic. In clinical practice, acute exacerbations are frequent and are one of the most common causes of the prescription of antibiotics and increases in costs. It is furthermore still not clear to what extent acute exacerbations may alter the natural course of the disease. Lastly, consensus still has to be reached concerning the severity classification of the infection on the basis of the risk factors which condition an adverse prognosis.

Blasi F, Capone P. Acute exacerbation of chronic bronchitis. Rationale behind antibiotic treatment. *Trends Med* 2003; 3(2):103-111.

© 2003 Pharma Project Group srl

Francesco Blasi, Paola Capone
Istituto di Malattie Respiratorie
Università degli Studi di Milano
IRCCS "Ospedale Maggiore"
Milano

Key words:
chronic bronchitis
exacerbation
antibiotics

 **Francesco Blasi**
Istituto di Tisiologia e Malattie
dell'Apparato Respiratorio
Università degli Studi di Milano
Pad. Liotta IRCCS "Ospedale Maggiore"
Via F. Sforza, 35 - 20122 Milano
Tel +39 02 50320621
Fax +39 02 50320628
E-mail: francesco.blasi@unimi.it

I pazienti affetti da bronchite cronica presentano con una certa frequenza riacutizzazioni della malattia, caratterizzate da tre "sintomi cardinali": aumento della dispnea, del volume e della purulenza dell'espettorato. In uno studio, Anthonisen e colleghi hanno classificato le riacutizzazioni come tipo I se sono presenti tutti e tre i sintomi, di tipo II se sono presenti solo due sintomi e di tipo III se è presente un solo sintomo; questi, possono essere associati ad altri segni/sintomi indicati come "minori", quali tosse, febbre ecc¹. In uno studio successivo è stato confermato il ruolo della purulenza dell'espettorato come indice di infezione batterica².

I pazienti con BPCO presentano in media 3 esacerbazioni all'anno, con un terzo di tutti i pazienti con meno di 3 episodi, un terzo con 3 episodi ed un terzo con 4 o più episodi³. La maggior parte delle esacerbazioni si verifica al di fuori dell'ospedale ed un recente studio ha esaminato l'epidemiologia ed il costo dell'AECB negli Stati Uniti, riconoscendo la difficoltà a stimare il numero di pazienti esterni trattati annualmente⁴. Utilizzando i dati del 1994, gli Autori hanno stimato circa 280.000 ricoveri per AECB e più di 10 milioni di visite eseguite su pazienti esterni. L'esame dei ricoveri ha permesso di separare i pazienti in due fasce di età:

207.540 ricoveri effettuati per età >65 anni e solo 73.299 ricoveri nella fascia di età <65 anni. I pazienti più anziani presentavano inoltre una degenza media di 6,3 giorni, con un costo totale di 1,1 miliardi di dollari, mentre per i pazienti più giovani la degenza è risultata più breve (5,8 gg), per un costo totale di 419 milioni di dollari. Con riferimento ai soli pazienti visitati in ambulatorio, sono stati stimati 5,8 milioni di episodi nella fascia di età >65 anni e 4,2 milioni di episodi nella popolazione meno anziana. Quando il trattamento veniva erogato in regime extraospedaliero, il costo di una esacerbazione era compreso tra 74 e 159 dollari. Per contro, per un paziente ricoverato, il costo medio/episodio era 35-70 volte maggiore, con un valore medio di 5.516 dollari. Sia nei pazienti ambulatoriali che in quelli ospedalizzati, gli antibiotici costituivano una piccola parte del costo totale, motivando solo il 15% e l'11% rispettivamente dei costi complessivi.

I dati di questo studio suggeriscono che l'incremento maggiore dei costi proviene dal ricovero ospedaliero; dunque, se un antibiotico è utilizzato durante l'esacerbazione e può prevenire l'ospedalizzazione o allungare l'intervallo tra le riacutizzazioni, sarà una terapia efficace in relazione alle risorse consumate (cost/effective)⁵. Sebbene le infezioni batteriche possano essere frequentemente responsabili di episodi di riacutizzazione, la terapia antibiotica rimane controversa, soprattutto in relazione all'osservazione che solo la metà delle riacutizzazioni ha etiologia batterica comprovata microbiologicamente. La terapia antibiotica in caso di riacutizzazioni della bronchite cronica (AECB) è quindi considerata da

alcuni un abuso, senza miglioramento certo del quadro clinico ed anzi contribuendo all'aumento dei fenomeni di antibiotico-resistenza. Una recente meta-analisi ha tuttavia dimostrato che gli antibiotici possono essere molto utili, ed i dati disponibili mostrano che questo beneficio è più evidente nei pazienti che presentino almeno 2 dei 3 sintomi cardinali di riacutizzazione bronchiale⁶.

Un altro grande campo di discussione è la scelta dell'antibiotico da utilizzare nell'AECB: per esempio, nelle indicazioni della American Thoracic Society (ATS), si suggerisce che qualsiasi antibiotico è verosimilmente efficace e dunque la selezione della molecola più idonea è poco rilevante ai fini della risposta⁷. Per contro, la Canadian Medical Association (CMA) ha pubblicato specifiche Linee Guida per la terapia della AECB tenendo conto di diversi «sottogruppi» di pazienti: questi sottogruppi richiedono terapie differenti in rapporto ad alcuni parametri prognostici⁸. Le Linee Guida della CMA suggeriscono che, se gli antibiotici sono utilizzati in modo opportuno, i rischi di una terapia antibiotica inutile sono sicuramente meno gravi di quelli legati all'assenza di una terapia o al fallimento terapeutico, visto che gli esiti possono essere l'ospedalizzazione e, in alcuni casi, la ventilazione meccanica.

AECB ed antibioticotераpia

Una delle ragioni di controversia riguardanti la terapia antibiotica della BPCO è legata alla constatazione che le stesse specie batteriche possono essere trovate nell'espettorato di pazienti sia sani che malati; questo

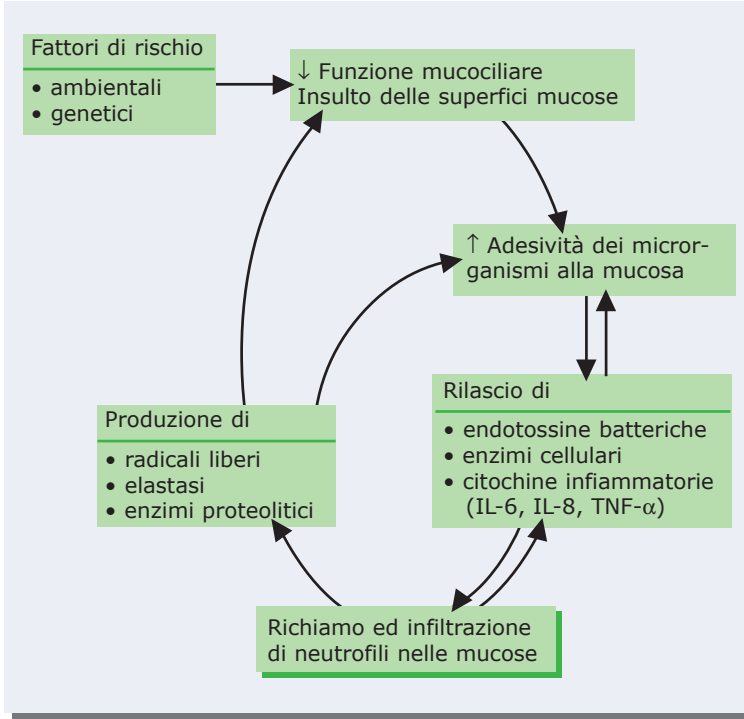
reperto è a sua volta correlato alla colonizzazione cronica delle vie aeree della maggior parte dei pazienti con BPCO. Gli organismi più comunemente isolati sono *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Moraxella catarrhalis*⁹. Sebbene il ruolo di questi batteri sia incerto nelle riacutizzazioni, la maggior parte degli Autori conviene che fino a due terzi di tutte le riacutizzazioni siano di origine batterica¹⁰⁻¹². Inoltre, i batteri potrebbero giocare un ruolo patogenetico secondario, ma non per questo meno importante:

1. complicare una tracheobronchite chimica o virale;
2. contribuire all'insulto progressivo delle vie aeree attraverso l'induzione di una risposta infiammatoria e la produzione di esoprodotti infiammatori (mieloperossidasi, elastasi, IL-8 ecc)¹³⁻¹⁶.

Quest'ultimo meccanismo si concretizza attraverso un «circolo vizioso» di danno ed infiammazione polmonare che facilita la successiva colonizzazione, che a sua volta induce ulteriore flogosi respiratoria: l'esito finale di questo meccanismo autorinforzante è il crescente deficit della funzionalità polmonare (figura 1). Se tale circolo vizioso opera nei pazienti con BPCO, allora cicli di antibioticotераpia potrebbero spezzare questo anello e rallentare il progredire dell'ostruzione respiratoria. Due studi hanno dimostrato una chiara associazione tra numero di riacutizzazioni e decadimento funzionale, correlazione che appare più significativa nel paziente fumatore^{17,18}.

Una recente meta-analisi ha valutato 9 studi randomizzati e controllati verso placebo di terapia antibiotica nell'AECB condotti tra il 1957 ed il 1992⁶; que-

Figura 1. Ipotesi del "circolo vizioso": questo meccanismo sembra essere corresponsabile sia dei processi di riacutizzazione sia del peggioramento della storia clinica.



sta analisi ha mostrato un vantaggio della terapia antibiotica rispetto alla non terapia usando come end-point sia la guarigione clinica sia il peggioramento della funzionalità respiratoria. Un'analoga valutazione condotta da Ball nello stesso anno è giunta a conclusioni simili³. Un'ulteriore valutazione retrospettiva recentemente pubblicata dal nostro gruppo ha evidenziato come l'effetto positivo del trattamento antibiotico rispetto

al placebo sia tanto maggiore quanto maggiore è la compromissione respiratoria, sia in termini di recupero funzionale che sintomatologico²⁰.

Sebbene i dati mostrino in modo pressoché univoco che gli antibiotici inducono una risoluzione più rapida e frequente dell'AECB rispetto al placebo, non devono essere trascurati gli altri potenziali benefici della terapia antibiotica nella bronchite cronica (tabella 1). In primo luogo,

il trattamento antibiotico potrebbe ridurre la carica batterica nelle vie aeree e, poiché molte riacutizzazioni coinvolgono alte concentrazioni batteriche, tale riduzione potrebbe prevenire gli episodi di riacutizzazione. Inoltre, le riacutizzazioni ad etiologia virale sono talvolta complicate da infezioni batteriche secondarie: anche questi eventi possono essere ridotti dalla terapia antibiotica²¹.

Stratificazione dei pazienti in sottoinsiemi e razionalizzazione del trattamento antibiotico

I pazienti possono essere suddivisi in differenti sottoinsiemi sulla base di numerosi fattori, compreso il rischio per patogeni specifici. Allo scopo di caratterizzare i pazienti, è necessario definire l'età (<65 o ≥65 anni), la frequenza delle esacerbazioni, la presenza di comorbidità, in particolare cardiopolmonare, la frequenza di precedenti cicli di terapia antibiotica, l'uso di corticosteroidi e la gravità dell'ostruzione respiratoria (valori di FEV₁). Due studi recenti hanno messo in relazione la batteriologia delle esacerbazioni con la gravità della funzionalità polmonare di base definita dal FEV₁^{22,23}. Nel primo studio, condotto su 112 pazienti con BPCO, la funzionalità polmona-

Tabella 1. Benefici potenziali della terapia antibiotica nelle riacutizzazioni della bronchite cronica.

Breve termine	Lungo termine
Ritorno più rapido all'attività lavorativa	Prolungamento dell'intervallo libero tra una riacutizzazione e l'altra
Riduzione della durata dei sintomi	Prevenzione di sovrapposizione batterica secondaria ad infezioni virali
Prevenzione dell'ospedalizzazione	Prevenzione del circolo vizioso flogosi→danno polmonare→riacutizzazione

re ricadeva in tre classi: FEV₁ ≥50% del previsto, FEV₁ pari al 36%-49% del previsto e FEV₁ ≤35% del previsto. Anche i batteri sono stati classificati in tre gruppi:

- *S. pneumoniae* ed altri Gram-positivi
- *H. influenzae* e *M. catarrhalis*
- Gram-negativi difficili (inclusi *Enterobacteriaceae* e *P. aeruginosa*).

La correlazione fra patogeno e gravità della riacutizzazione ha evidenziato che le *Enterobacteriaceae* erano più comuni nei pazienti con disfunzione polmonare più grave, mentre i Gram-positivi predominavano nelle forme caratterizzate da riduzioni del FEV₁ meno gravi (figura 2). Allo stesso modo, il secondo studio eseguito su 148 pazienti ambulatoriali con riacutizzazioni di tipo I o di tipo II se-

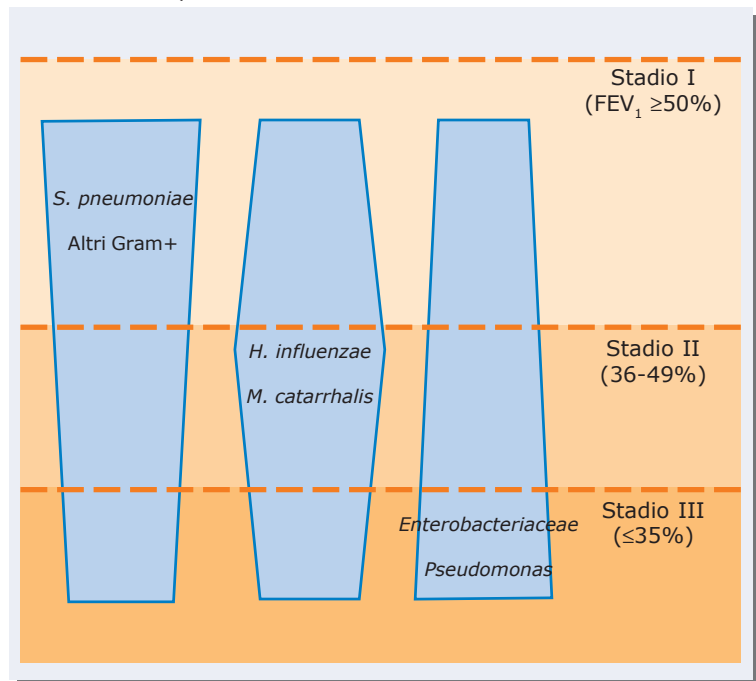
condo la classificazione originaria di Anthonisen (FEV₁ <50%), presentavano una probabilità maggiore di infezione sostenuta da *H. influenzae* e *P. aeruginosa* rispetto ai pazienti con funzionalità polmonare migliore.

Altri studi hanno identificato la frequenza delle riacutizzazioni e la presenza di patologia cardiopolmonare come fattori di predittività nella stratificazione dei vari sottoinsiemi di rischio. In uno studio eseguito su 471 pazienti esterni con AECB, la probabilità che un paziente presentasse una ricaduta dopo un ciclo di terapia era in relazione alla frequenza delle riacutizzazioni. Se i pazienti presentavano ≤3 esacerbazioni/anno, la percentuale di ricorrenza era pari al 9,1%; questo tasso saliva al 13,1% in quelli con 3-4 esacerbazioni/anno ed al 18,4% in quelli con più di 4 esacerbazio-

ni/anno³. Un altro importante fattore di rischio è l'età: un'età >65 anni è stata identificata come fattore di rischio per la colonizzazione delle vie aeree da parte dei Gram-negativi e per più elevati tassi di resistenza antibiotica se è presente pneumococco²⁴.

La definizione dei sottoinsiemi di rischio dovrebbe essere considerata in relazione alla selezione dell'antibiotico per due motivi: 1) differenti sottoinsiemi di pazienti sono a rischio di infezione per differenti patogeni; 2) quelli nella categoria a maggior rischio presentano un più elevato "costo di fallimento" rispetto ai pazienti a minor rischio. Un recentissimo studio effettuato su pazienti affetti da riacutizzazione grave e richiedente la ventilazione meccanica, ha dimostrato l'assoluta superiorità del trattamento antibiotico rispetto al non trattamento. In particolare, si è registrata una riduzione del rischio di mortalità del 17,5% (p=0,01) e di successivi cicli di trattamento antibiotico del 28,4% (p=0,0006); inoltre i tempi di ventilazione meccanica e di degenza sono risultati inferiori di 4,2 e 9,6 giorni rispettivamente²⁵.

Figura 2. Correlazione tra funzione respiratoria ed eziologia dell'AECB. Al peggioramento della capacità respiratoria aumenta il rischio di infezione da "patogeni difficili": il rapporto costo/efficacia diviene quindi progressivamente più favorevole. (Adattata e modificata da Eller J²²).



Caratteristiche dell'antibiotico ideale

Gli studi di intervento sulle riacutizzazioni infettive della BPCO non hanno sempre evidenziato la superiorità di una molecola rispetto ad un'altra e, in alcuni casi neppure del trattamento attivo rispetto al placebo, determinando quell'assenza di *consensus* precedentemente riportata^{26,27}. Inoltre, benché nota da molti anni, la stratificazione dei pazienti per gruppi di rischio non è stata applicata in modo prospettico negli studi clinici. A

Il trattamento antibiotico in corso di riacutizzazione è confermato da numerose meta-analisi, che hanno dimostrato come il trattamento sia cost/effective, con vantaggi crescenti e proporzionali al rischio basale.

fronte di queste lacune metodologiche tuttavia, vi sono principi logici di antibioticotераpia delle AECB che non possono essere elusi e che impongono determinate caratteristiche farmacocinetiche e di spettro alla molecola prescelta (tabella 2).

Rapporto costo/efficacia

Uno dei parametri più interessanti e complessi da valutare in antibioticotераpia è il rapporto costo/efficacia. Si tratta di un parametro che racchiude in se sia le caratteristiche farmacotossicologiche sia quelle relative ai costi di acquisto e somministrazione. Nell'indice costo/efficacia, il costo di acquisto costituisce solo una delle variabili di costo: una molecola a basso costo, che però può essere som-

ministrata solo per via endovenosa e con la supervisione di personale infermieristico, incrementa i costi complessivi di gestione. Viceversa, se un antibiotico costa poco ma ha una limitata efficacia, allunga i tempi di guarigione e quindi incrementa i costi indiretti (giorni di lavoro persi, mancati guadagni, ecc.) o di ospedalizzazione, diventando meno conveniente rispetto ad uno più costoso ma in grado di produrre una guarigione più rapida e completa. Altri fattori rilevanti nelle valutazioni di costo/efficacia sono la riduzione dei tassi di ospedalizzazione, la durata degli intervalli liberi dalla malattia, la necessità di terapie adiuvanti (mucolitici, corticosteroidi, teofillinici ecc.) e lo sviluppo di ceppi resistenti.

Gli agenti più comunemente utilizzati per trattare i pazienti con AECB sono:

- β -lattamine
- macrolidi
- tetracicline
- cotrimoxazolo
- fluorochinoloni.

Un recente studio ha evidenziato come solo scelte "oculate" siano dotate di un buon rapporto costo/efficacia⁵. In questo

studio sono state esaminate complessivamente 224 riacutizzazioni in 60 pazienti ambulatoriali trattati con tre gruppi diversi di molecole:

- 1) antibiotici di "prima scelta" in termini di costo: amoxicillina, cotrimoxazolo, tetraciclina ed eritromicina;
- 2) di "seconda scelta": cefalosporine orali;
- 3) di "terza scelta": amoxiclavulanato, azitromicina e ciprofloxacina⁵.

I pazienti trattati con antibiotici di terza scelta hanno registrato un numero inferiore di fallimenti rispetto a quelli trattati con antibiotici meno costosi (7% vs 19%); inoltre, il trattamento di terza scelta era associato ad un minor tasso di ospedalizzazione e recidive, con un intervallo libero tra i singoli episodi significativamente più lungo. In questo contesto, il costo di acquisto del farmaco gioca un ruolo meno importante di quanto possa sembrare ad una prima valutazione ed appare evidente che le risorse risparmiate dall'impiego di molecole a minor costo devono essere controbilanciate dalle risorse consumate dal maggior numero di ricoveri e dalla loro maggiore durata.

Tabella 2. Caratteristiche dell'antibiotico ideale per il trattamento delle riacutizzazioni della BPCO.

Microbiologiche	Farmacocinetiche	Altre
<ul style="list-style-type: none"> • Attività contro <i>S. pneumoniae</i>, <i>H. influenzae</i>, <i>M. catarrhalis</i> e possibilmente gli atipici • Attività contro <i>Enterobacteriaceae</i> e patogeni penicillino-resistenti • Resistenza alle β-lattamasi • Bassa induzione di resistenze 	<ul style="list-style-type: none"> • Elevata penetrazione nell'espettorato e nella mucosa bronchiale • Ridotto numero di somministrazioni • Poche interferenze farmacologiche (teofillinici, cumarinici, digitalici ecc) • Possibilità di switching parenterale→orale 	<ul style="list-style-type: none"> • Buona compliance • Ridotta incidenza effetti collaterali • Elevato rapporto costo/beneficio

Trattamento dell'AECB per gruppi di rischio

Sulla scorta delle considerazioni precedentemente riportate, il primo step per una terapia "oculata" delle riacutizzazioni bronchiali prevede la stratificazione dei pazienti in gruppi di rischio crescente: tale procedimento consente di commisurare l'aggressività del trattamento al rischio. I pazienti con AECB possono essere quindi stratificati in tre gruppi (tabella 3)²⁸:

- 1) forme non complicate
- 2) forme complicate
- 3) forme a rischio per *P. aeruginosa* ed altri patogeni resistenti Gram-negativi.

In linea di principio, la terapia dovrebbe essere attiva verso i tre principali patogeni coinvolti nel-

l'AECB (*H. influenzae*, *M. catarrhalis* e *S. pneumoniae*). I pazienti a rischio per questi tre patogeni rientrano nel gruppo I, ovvero nelle forme non complicate e quindi a basso rischio. In questo gruppo sono inoltre presenti i pazienti di qualsiasi età, con un numero di riacutizzazioni ≤ 4 /anno, senza comorbidità e con $FEV_1 > 50\%$ rispetto al valore previsto per quella fascia di età. Questo tipo di pazienti può essere trattato con antibiotici solo se sono presenti almeno due dei tre sintomi cardinali di riacutizzazione.

Gli antibiotici di prima scelta appartengono in questo caso a due gruppi: i macrolidi di recente sintesi (azitromicina, claritromicina), le cefalosporine (cefuroxime, cefpodoxime, cefpro-

Il trattamento antibiotico deve essere adottato in tutti i pazienti con età >65 anni ed almeno una comorbidità; nei pazienti più giovani e con buona performance respiratoria (gruppo I) il trattamento è suggerito solo se sono presenti almeno due dei tre segni cardinali.

zil). Buoni risultati sono stati anche registrati con telitromicina, un ketolide di recente introduzione e dotato di profilo microbiologico e farmacocinetico particolarmente favorevole. L'ampicillina, l'amoxicillina e le cefalosporine di prima generazione

Tabella 3. Trattamento delle riacutizzazioni batteriche della BPCO per gruppi di rischio.

Gruppo	Classificazione	Caratteristiche del paziente	Trattamento	
I	Riacutizzazione non complicata Rischio basso	Età ≤ 65 anni ≤ 4 riacutizzazioni/anno $FEV_1 > 50\%$ del valore teorico	Azitromicina Claritromicina Cefalosporine orali II gen. Telitromicina	Solo se presenti almeno due segni cardinali
II	Riacutizzazione complicata Rischio intermedio	Età > 65 anni $FEV_1 = 50-35\%$ del valore teorico > 4 riacutizzazioni/anno Presenza di comorbidità -scompenso cardiocircolatorio -diabete -insufficienza renale cronica -insufficienza epatica cronica -altre malattie croniche	Levofloxacina Moxifloxacina Amoxiclavulanato Cefotaxime Ceftriaxone	Sempre
III	Riacutizzazione a rischio di <i>P. aeruginosa</i> Rischio elevato	Presenza di bronchiectasie $FEV_1 < 35\%$ del valore teorico Terapia cronica con corticosteroidi Terapia con antibiotici > 4 volte/anno	Ciprofloxacina Levofloxacina Ceftazidime Cefepime	Sempre

potrebbero essere usate in questa fascia di rischio per il basso costo, ma l'elevata frequenza di stipiti resistenti ne sconsiglia l'impiego. Considerazioni analoghe devono essere fatte per il cotrimoxazolo, soprattutto con riferimento alle elevate percentuali di resistenza fra gli pneumococchi e a causa della più elevata incidenza di effetti collaterali. Anche l'eritromicina è di scarsa utilità a causa degli effetti collaterali e della ridotta efficacia verso *Haemophilus influenzae*, uno dei patogeni maggiormente isolati. Il paziente con riacutizzazione complicata può essere individuato come soggetto con età ≥ 65 anni e con più di 4 esacerbazioni/anno; presenterà inoltre almeno una malattia concomitante ed una ridotta performance respiratoria ($FEV_1 < 50\%$). Questo gruppo di pazienti presenta elevato rischio di infezione per i principali patogeni e di antibioticoresistenza verso pneumococchi e Gram-negativi. In questo gruppo di rischio, i fluorochinoloni con elevata attività antipneumococcica o l'associazione amoxicillina-clavulanato costituiscono la prima scelta. I fluorochinoloni respiratori sono infatti dotati di eccellente penetrazione all'interno della mucosa bronchiale ed elevate concentrazioni nei fluidi respiratori. In presenza di fattori di rischio per infezione da *Pseudomonas* o Gram-negativi difficili, la terapia dovrebbe includere fluorochinoloni ad elevata attività antipseudomonas, quali ciprofloxacina e levofloxacina o la somministrazione di ceftazidime o cefepime per via iniettiva.

Durata del trattamento

Questo approccio "a gradini" scaturisce dalle valutazioni retrospective precedentemente citate e deve essere confermato da stu-

di prospettici disegnati *ad hoc* e tuttora in corso: per alcuni di essi sono già noti i risultati preliminari, che sembrano confermarne la validità. Nei pazienti con manifestazioni lievi (grado I) la durata del trattamento non dovrebbe essere inferiore a 5-7 giorni. Nei pazienti con riacutizzazioni severe (grado II e III) non esistono schemi validati di durata e, fermo restando il miglioramento del quadro clinico, il trattamento deve protrarsi per almeno 10-14 giorni al fine di consentire una buona eradicazione microbiologica e ridurre il rischio di ricadute²⁹.

Profilassi

La riduzione del numero di recidive per anno, e quindi l'allungamento dell'intervallo libero da malattia, costituisce un importante goal terapeutico. Negli ultimi anni questo aspetto ha assunto grande importanza, poiché alla riduzione del tasso di recidive sono correlati importanti parametri:

- migliore qualità di vita
- riduzione dei costi di gestione
- miglioramento della storia clinica
- riduzione del rischio di ospedalizzazione.

Ne consegue che molti sforzi sono stati condotti in termini di profilassi delle recidive. Le misure adottate sono di varia natura e vanno da modificazioni dello stile di vita, in primo luogo l'abolizione del fumo, a misure farmacologiche: 1) antibiotico profilassi; 2) vaccino profilassi; 3) terapie adiuvanti (antiossidanti ed immunostimolanti specifici).

Profilassi antibiotica

Gli studi disponibili ad oggi indicano che la profilassi antibioti-

ca dovrebbe essere limitata ai soli pazienti con decorso clinico grave ed elevata frequenza di riacutizzazioni (≥ 4 /anno); questo gruppo mostra i maggiori benefici dalla profilassi antibiotica, effetto meno pronunciato nei pazienti con 1-2 riacutizzazioni/anno^{12,17,30}. Sono state frequentemente usate la tetraciclina e l'eritromicina, ma dosaggi e durata di somministrazione rimangono un problema aperto. Aspetto critico della profilassi antibiotica è quello connesso al rischio di selezionare germi resistenti o difficili. L'uso della profilassi antibiotica deve essere valutata caso per caso, sulla base del quadro clinico e del decorso della BPCO.

Vaccini

I dati di studi clinici con vaccino profilassi indicano l'utilità della vaccinazione anti-influenzale. La vaccinazione è in grado di ridurre la frequenza di riacutizzazioni gravi e la mortalità di circa il 50%³⁰. I dati preliminari sull'uso del vaccino antipneumococcico 23-valente nella BPCO non sono risultati dirimenti per un'indicazione assoluta, ma ne suggeriscono l'utilità.

Immunostimolanti

La profilassi con immunostimolanti si è dimostrata in alcuni studi efficace nel ridurre la gravità ma non il numero delle riacutizzazioni³¹. L'impiego di questa classe di farmaci è quindi lasciato al giudizio del clinico.

Antiossidanti

Numerosi studi hanno evidenziato il ruolo dei processi ossidativi nella patogenesi della bronchite cronica. Gli antiossidanti, in particolare la N-acetilcisteina (NAC), hanno dimo-

strato efficacia nella riduzione delle riacutizzazioni e sembrano avere un ruolo importante nelle riacutizzazioni ripetute^{31,32}. Una recente meta-ana-

lisi ha confermato l'efficacia di questa terapia: il trattamento con NAC per 12-24 settimane riduce il rischio di riacutizzazioni e migliora la sintomatologia.

A fronte di questi risultati non si sono registrati effetti collaterali in misura significativamente maggiore rispetto al placebo³³. **TiM**

Bibliografia

1. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, *et al.* Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1987; 106:196-204.
2. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, *et al.* Relationship of sputum colour to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117:1638-1645.
3. Ball P, Harris JM, Lowson D, *et al.* Acute infective exacerbations of chronic bronchitis. *Q J Med* 1995; 88:61-68.
4. Niederman MS, McCombs JS, Unger AN, *et al.* Treatment cost of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Ther* 1999; 21:576-591.
5. Destache CJ, Dewan N, O'Donohue WJ, *et al.* Clinical and economic considerations in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43 (Suppl A):107-113.
6. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, *et al.* Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a meta-analysis. *JAMA* 1995; 273:957-960.
7. ATS. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:s77-s120.
8. Balter MS, *et al.* Recommendations on the management of chronic bronchitis: a practical guide for Canadian physicians. *Can Med Assoc J* 1994; 151:5-23.
9. Sethi S, Evans N, Grant BJ, *et al.* New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002; 347:465-471.
10. Chodosh S. Treatment of chronic bronchitis: state of the art. *Am J Med* 1991; 91:87S-92S.
11. Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL, *et al.* Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbations of chronic bronchitis: use of the protected specimen brush technique in 54 mechanical ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:1004-1008.
12. Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000; 117:380s-385s.
13. Wilson R. Outcome predictors in bronchitis. *Chest* 1995; 108:53s-57s.
14. Aaron SD, Angel JB, Lunau M, *et al.* Granulocyte inflammatory markers and airway infection during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:349-355.
15. Crooks SW, Bayley DL, Hill SL, *et al.* Bronchial inflammation in acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis: the role of leukotriene B4. *Eur Respir J* 2000; 15:274-280.
16. Stockley RA, Hill AT, Hill SL, *et al.* Bronchial inflammation: its relationship to colonizing microbial load and α 1-antitrypsin deficiency. *Chest* 2000; 117:291s-293s.
17. Murphy TF, Sethi S. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:1067-1073.
18. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV₁ decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:358-364.
19. Ball P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations. *Chest* 1995; 108:43s-52s.
20. Allegra L, Blasi F, de Bernardi B, *et al.* Antibiotic treatment and baseline severity of disease in acute exacerbations of chronic bronchitis: a re-evaluation of previously published data of a placebo-controlled randomized study. *Pulm Pharmacol Ther* 2001; 14:149-155.
21. Smith CB, Golden C, Klauber MR, *et al.* Interaction between viruses and bacteria in patients with chronic bronchitis. *J Infect Dis* 1976; 134:552-561.
22. Eller J, Ede A, Schaberg T, *et al.* Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998; 113:1542-1548.
23. Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, *et al.* Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 1999; 116:40-46.
24. Clavo-Sanchez AJ, Giron-Gonzalez JA, Lopez-Prieto D, *et al.* Multivariate analysis of risk factors for infection due to penicillin-resistant and multidrug resistant *Streptococcus pneumoniae*: a multicenter study. *Clin Infect Dis* 1997; 24:1052-1059.
25. Nouira S, Marghli S, Belghith M, *et al.* Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 358:2020-2025.
26. Hirschmann JV. Do bacteria cause exacerbations of COPD? *Chest* 2000; 118:193-203.
27. Murphy TF, Sethi S, Niederman MS. The role of bacteria in exacerbations of COPD - A constructive review. *Chest* 2000; 118:204-209.
28. Niederman MS. Infection and antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis.

- In: Allegra L, Blasi F (eds). Mechanisms and management of COPD exacerbations. Springer Milan 2000: 73-87.
29. **Blasi F, Bulfoni A, Concia E, et al.** Gestione delle infezioni delle basse vie respiratorie in medicina interna. *Giornale Italiano di Medicina Interna* 2002; 1(Suppl 2): 24-39.
30. **Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al.** Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1256-1276.
31. **Collet JP, Shapiro P, Ernst P, et al.** Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalization in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1719-1724.
32. **Macnee W, Rahman I.** Oxidant and antioxidants as therapeutics targets in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160 (5 pt. 2):S58-S65.
33. **Stey C.** The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. *Eur Respir J* 2000; 16:253-262.

