

# Pulmonary Perspectives

Dicembre 2003 • Volume 20, No. 4

## Deja-vu: un "nuovo" approccio al trattamento delle Infezioni Batteriche

Il nostro approccio al trattamento delle infezioni mi ha sempre incuriosito. Siamo consapevoli di combattere un nemico capace di adattarsi costantemente alle nostre nuove armi antimicrobiche. La nostra inadeguatezza nel fronteggiare tale capacità di adattamento, unitamente all'abituale somministrazione (quasi una "dieta regolare") di antibiotici per lunghi periodi ed a dosi basse o inappropriate, confermano le paure formulate da Darwin, e cioè che stiamo selezionando una tra le specie più agguerrite: i patogeni batterici multiresistenti.

Inoltre, siamo in costante attesa che le aziende farmaceutiche sviluppino con regolarità nuovi farmaci, ed a costi economici. Ironia della sorte, sia noi medici che i nostri pazienti richiediamo farmaci antimicrobici somministrabili una volta al giorno, per un periodo di tempo breve e ad un prezzo basso, allo scopo di risolvere le infezioni in un tempo più rapido rispetto a quanto possibile con le vecchie medicine. Di sicuro è ormai tempo di adottare un approccio totalmente differente. Ci troviamo di fronte a specie batteriche e dobbiamo comportarci come con le popolazioni cellulari neoplastiche che aggrediscono il nostro organismo. Il nostro scopo primario deve essere la eradicazione rapida ed efficiente, senza fornire l'opportunità dello sviluppo di resistenze e disseminazione. Pur nella obbiettiva consapevolezza che una tale affermazione possa sembrare drammatica, non si può negare che il fallimento di questo obiettivo primario condurrà ad una *escalation* di tutti i problemi già precedentemente segnati da Bratu e Quale (Pulmonary Perspectives 2003; 20: 1-4).

Nel trattamento delle neoplasie si utilizza un approccio diametralmente opposto a quello attualmente consigliato per la maggior parte delle infezioni. Nella terapia antineoplastica, si usano frequentemente più farmaci ad elevato dosaggio, con schemi di terapia aggressivi all'u-

nico scopo di eradicare tutte le cellule neoplastiche. Al contrario, per la maggioranza delle infezioni, si inizia la terapia con i farmaci meno attivi (o meno costosi) da utilizzarsi due o tre volte al giorno, per un periodo di tempo variabile da 7 a 14 giorni. Del tutto recentemente abbiamo iniziato a richiedere e a somministrare cicli di terapia più brevi, ad esempio tre giorni nel caso di infezioni delle vie urinarie non complicate, o cinque giorni nelle riacutizzazioni di bronchite cronica. Questa errata abitudine prescrittiva ha fatto in modo che specie batteriche venissero letteralmente nutrite con antibiotici "a goccia lenta", al punto da consentir loro di mutare verso una resistenza quasi totale. Questo concetto è stato elegantemente dimostrato per lo pneumococco nel caso dei trattamenti a base di penicillina a basse dosi (Guillemot et al.

## IN QUESTO NUMERO

### Bronchoscopic Lung Volume Reduction

Thomas M.T. Hwong, MB, ChB, and  
Anthony P. C. Yim, MD, FCCP

### Anemia and Transfusion in Critical Care

Daniel Fazio, BS, and Michael A. Gropper,  
MD, PhD, FCCP

### Deja-vu: un "nuovo" approccio al trattamento delle Infezioni Batteriche

Glenn S. Tillotson, MSc

### BOARD EDITORIALE

Deborah Shure, MD, Master FCCP, Editor  
Aymarah M. Robles, MD, FCCP, Deputy Editor  
Alice Beal, MD, FCCP  
Antonino Catanzaro, MD, FCCP  
Paul Selecky, MD, FCCP  
Jeanine Wiener-Kronish, MD, FCCP  
Anthony Yim, MD, FCCP

### STAFF EDITORIALE

Pamela Goorsky, Copy Editor  
Kathy Jewett, Production

Publicazione dell'American College of Chest Physicians • 3300 Dundee  
Road • Northbrook, IL 60062 • phone 847-498-1400 • fax 847-498-5460  
Web site: [www.chestnet.org](http://www.chestnet.org) and [www.chestjournal.org](http://www.chestjournal.org)  
Copyright ©2003 American College of Chest Physicians  
Copyright ©2003 per l'Edizione Italiana Midia srl

JAMA 1998; 279: 365). L'uso di strategie più aggressive ha un'importanza vitale, dal momento che la produzione di nuovi farmaci antibatterici è ai suoi minimi degli ultimi decenni, con meno di cinque nuovi farmaci antibatterici in corso di sviluppo clinico (J. Powers, MD, presentato durante la Conferenza dei Farmaci Antimicrobici e sulla Chemioterapia: 2003, Chicago), ed in considerazione del fatto che le aziende farmaceutiche mostrano uno scarso interesse per investimenti in tale direzione. Quindi, non ci resta che lavorare con ciò che abbiamo a disposizione e nel modo più appropriato. Ma qual è il più appropriato uso dei farmaci antibatterici?

## Fraper fort et fraper vite

Una strategia potrebbe essere quella suggerita per la prima volta quasi un secolo fa da Paul Ehrlich, che sosteneva *"fraper fort et fraper vite"*, che si potrebbe tradurre in *"colpisci duro e colpisci in fretta"* (Ehrlich P. Lancet 1913; 445). Ma, in considerazione dei costi e degli effetti collaterali, la consuetudine ha sempre indotto ad utilizzare il farmaco più vecchio e meno costoso, e spesso il meno efficace, per poi gradualmente aumentare con farmaci più potenti, laddove la terapia falliva. Quante volte ci è capitato di vedere pazienti a cui è stata somministrata dapprima ampicillina, quindi amoxicillina e successivamente una cefalosporina? Sfortunatamente, tale approccio è servito principalmente a selezionare, da una popolazione batterica eterogenea, colonie di germi resistenti per mutazione, avviandoci in altre parole verso una discesa dal fondo scivoloso che ci ha condotto verso ripetute crisi di resistenze.

Recentemente, Michael Scheld, MD, attuale presidente della Società Americana di Malattie Infettive, nell'appoggiare le tesi di Ehrlich ha affermato: *"Le caratteristiche individuali di uno specifico farmaco dovrebbero essere confrontate con l'agente patogeno più probabile per la sede di infezione specifica. Pretendere che un unico fluorochinolone sia il farmaco di scelta per tutte le infezioni è irragionevole, e l'uso eccessivo di questi farmaci per tutte le indicazioni condurrà allo sviluppo di resistenze che a loro volta incideranno*

*negativamente su tutta la classe di questi farmaci antibiotici"* (Scheld M. Emerg Infect Dis 2003; 9: 1). Il riferimento era particolarmente rivolto al trattamento delle infezioni delle basse vie respiratorie, laddove lo *Streptococcus pneumoniae* è l'agente eziologico più frequente, e bisognerebbe utilizzare un farmaco appartenente alla classe che presenti le caratteristiche farmacodinamiche più potenti.

*Lo stesso concetto è stato precedentemente discusso in relazione alle infezioni polmonari acquisite in comunità; di conseguenza, una scarsa attenzione è stata posta alle infezioni ospedaliere, che prevedono una differente eziologia batterica (Doern and Tillotson. Chest 2001; 120: 319). Se il concetto espresso da Ehrlich ("colpisci duro e colpisci in fretta") fosse stato applicato nei trattamenti ospedalieri, probabilmente non avremmo assistito alla riduzione progressiva dell'attività dei fluorochinoloni (ciprofloxacina) nei confronti dello Pseudomonas aeruginosa. Tuttavia, la situazione non è irrimediabile. L'esperienza condotta presso il Memorial Hermann Hospital di Houston, Texas, ha dimostrato la reversibilità della resistenza ai fluorochinoloni allorché si è adottato un approccio terapeutico mirato presso lo stesso ospedale. Attualmente la ciprofloxacina viene utilizzata per tutte le infezioni causate da germi Gram negativi e la gatifloxacina per le infezioni respiratorie acquisite in comunità. Questo approccio ha coinciso con un aumento pari al 15% della sensibilità agli antibiotici dello Pseudomonas aeruginosa. Nei 3-4 anni precedenti, viceversa, si era assistito ad un aumento delle resistenze del medesimo germe nei confronti della levofloxacina (Mohr. 38th IDSA Annual Congress, 2002, Chicago, IL. Abstract 85). Non sono ancora disponibili dati circa la sensibilità ai fluorochinoloni dello Streptococcus pneumoniae, anche se può essere previsto un effetto minore, dal momento che nella maggior parte dei casi esso è di origine comunitaria e non ospedaliera. Tuttavia, l'uso di farmaci antibiotici dotati di maggiore potenza, come la moxifloxacina o la gemifloxacina, dovrebbe condurre a risultati equivalenti o addirittura migliori. Inoltre, ciò dovrebbe assicurare la persistenza di attività clinica ai farmaci di questa classe, poiché esercita una minore pressione selettiva sui germi patogeni così come osservato con uso di farmaci meno potenti.*

## Ce ne vogliono due!

Una seconda strategia da considerare comprende l'uso di più farmaci antibatterici in combinazione. Ancora una volta, Ehrlich, nel suo articolo del 1913, raccomandava che per motivi legati alla tossicità (sia per gli esseri umani che per le ... risorse finanziarie), non è possibile usare il farmaco più potente e, quindi, allo scopo di ridurre la possibilità di selezionare specie resistenti, sarebbe indicato l'uso di due o più farmaci antibatterici insieme. Questi farmaci dovrebbero avere, se utilizzati da soli, una bassa attività ma, in associazione, sarebbero in grado di fornire un effetto terapeutico maggiore contro alcuni batteri, allo scopo di prevenire la selezione di specie mutanti resistenti, per la difficoltà di tali specie di sviluppare un'immediata e doppia mutazione in risposta ai due farmaci. Quindi, allo scopo di sconfiggere specie batteriche come lo *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA), lo *Staphylococcus aureus* vancomicina-resistente (VRSA), oppure l'*Enterococcus* vancomicina-resistente (VRE), andrebbero riesaminate terapie con farmaci vecchi ma utilizzati in combinazione. Ad esempio, del tutto recentemente è stato suggerito l'uso della vancomicina associata al quinupristin/dalfopristin (Q/D), come schema terapeutico battericida alternativo nel trattamento delle infezioni da germi Gram positivi multiresistenti. In questo studio è stata confrontata l'efficacia di un trattamento con vancomicina ad alte dosi e dell'associazione di Q/D più vancomicina a dosaggio normale, nel trattamento di infezioni persistenti da MRSA. Nonostante siano stati valutati fino ad oggi solo 12 pazienti, il tasso di cura era del 75% e del 50%, rispettivamente per l'associazione dei due farmaci e la vancomicina ad elevato dosaggio ma utilizzata da sola (Moise-Broder et al. 39th IDSA Annual Congress, 2003, CA. Abstract 52). Come ovvio, sono necessari studi più ampi per confermare queste osservazioni, ed in particolare dovrà essere posta attenzione allo sviluppo di resistenze, effetti collaterali e recidive. L'uso di nuovi farmaci attivi contro i germi Gram positivi, come ad esempio il linezolid, è una delle opzioni che si sta valutando. Ancora una volta, l'efficacia di queste terapie deve essere sempre dimostrata. Una delle

questioni sollevate dall'uso di questo farmaco, con particolare riferimento alla lunghezza della terapia, è rappresentato dall'aumento degli effetti collaterali e della selezione di Stafilococchi ed Enterococchi resistenti. In altre parole, è indicata una durata di terapia variabile dai 10 a 14 giorni massimo.

L'aumento delle resistenze batteriche, in definitiva, è stato in gran parte causato dall'uso prolungato di farmaci in monoterapia. Quindi, come terapia alternativa per le infezioni sostenute da *Pseudomonas aeruginosa* o altri patogeni simili, vi dovrebbe essere l'utilizzo precoce di una combinazione di farmaci, come ad esempio un aminoglicoside più una cefalosporina di terza/quarta generazione, oppure un fluorochinolone, seguito da una terapia mirata e definita "step-down" con un farmaco scelto in base ai risultati microbiologici.

## Elogio dell'ovvio

*"Lo scopo dalla terapia antimicrobica è quello di facilitare l'eradicazione della specie batterica infettante nel modo più rapido e sicuro, riducendo al minimo la comparsa e la diffusione delle resistenze. I migliori risultati si ottengono se ai pazienti viene somministrata una terapia empirica verso cui il microrganismo sia sensibile, a partire dal giorno stesso del sospetto clinico di infezione".* (Wenzel et al. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 3089). Gli stessi Autori continuano affermando che la scelta del farmaco antibiotico dovrebbe essere rivalutata entro le prime 24 ore dalla risposta dell'esame di sensibilità, se esso è disponibile, e che nei regimi di terapia empirica sono raccomandate le associazioni di farmaci antibiotici per quei pazienti che hanno fattori prognostici particolarmente sfavorevoli. *Ciò che essi hanno omesso di dire riguarda la possibilità che il patogeno non venga isolato, nel qual caso è essenziale sospendere ogni terapia antibiotica non necessaria che potrebbe avere effetti negativi sulla flora batterica normale, nel senso di una selezione di specie batteriche mutanti resistenti con trasferimento ai microrganismi patogeni. Vi è in letteratura sufficiente evidenza che dimostra trasferimento per via orizzontale di determinanti ge-*

netici di resistenza come causa dei principali problemi clinici. Ciò è stato particolarmente dimostrato nelle specie saprofiti di *Streptococchi* che colonizzano il tratto nasofaringeo, e che in alcune situazioni sono capaci di conferire resistenza verso i chinoloni agli *Pneumococchi* (Ferrandiz et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 840).

## È rischioso interrompere precocemente il trattamento?

L'ampio uso di farmaci antibiotici nelle Unità di Terapia Intensiva (UTI) è attualmente dedicato al trattamento di infiltrati polmonari evidenziati radiograficamente, piuttosto che polmoniti accertate. È stato dimostrato che il 63% delle terapie antibiotiche somministrate in UTI si basa sul sospetto clinico piuttosto che sull'accertamento microbiologico dell'infezione (Bergmans et al. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 527). Un lavoro recente sottolinea come in queste situazioni, l'uso di uno score clinico per infezione polmonare (CPIS) è in grado di ridurre l'uso inappropriato di antibiotici e, inoltre, rende più agevole la scelta della migliore terapia anche in condizioni come quelle che si verificano nei reparti di Terapia Intensiva. Questo lavoro, sebbene ancora una volta caratterizzato da un piccolo campione di pazienti, mette in evidenza il valore di una valutazione clinica precoce della cessazione della terapia antibiotica dopo soli due giorni, se non sono rilevate modificazioni cliniche significative. È interessante notare che il gruppo di pazienti a cui venne somministrata una terapia per soli tre giorni, rispetto ai pazienti cui fu assegnato trattamento standard, dimostrarono una riduzione significativa dell'incidenza di specie resistenti e di superinfezione (Singh et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 205). Questa strategia, associata all'utilizzo del farmaco antibatterico più "Ehrlichiano", può condurre ad una riduzione dei costi, delle resistenze batteriche e delle superinfezioni, senza influenzare negativamente la lunghezza della degenza.

C'è ancora tempo per modificare la nostra strategia terapeutica, ma sarebbe auspicabile farlo adesso. La comparsa di specie patogene resisten-

ti ha un costo ingente in termini di morbilità, mortalità e danaro. I nuovi farmaci antibatterici in corso di sviluppo sono limitati e, quindi, dobbiamo necessariamente adattarci a questa situazione. Le proposte contenute in quest'articolo non sono né nuove né radicali; infatti, come abbiamo visto, hanno quasi un secolo, ma sentiamo la necessità urgente di allontanarci dalla vecchia abitudine di utilizzare il farmaco meno efficace e meno costoso per primo, ed invece contrastare in maniera vigorosa le infezioni batteriche. Se non faremo ciò, la comparsa del "batterio onnipotente" sarà davvero dietro l'angolo.

Glenn S. Tillotson, MSc  
Visiting Distinguished Scientist  
Public Health Research Institute  
Newark, NJ

*Questa prospettiva affronta la perenne lotta tra microbi e farmaci antibatterici da un punto di vista provocatorio e tempestivo. Dal momento che gli agenti infettivi dimostrano una capacità di adattamento "darwiniana", anche noi abbiamo bisogno di migliorare la nostra capacità "darwiniana" di combatterli, usando le strategie più intelligenti ed efficaci a nostra disposizione per trattare le infezioni e limitare l'insorgenza di resistenze antibatteriche. Per fare ciò necessiteremo sempre più di studi adeguati sulla selezione di antibiotici e sulla lunghezza della terapia, unitamente al più ampio consenso sull'uso di questi farmaci. Tale consenso potrà anche essere raggiunto con molta difficoltà, ma pur sempre rappresenterà il fattore più importante nella prevenzione di una vera e propria epidemia di resistenza antibatterica.*

—Deputy Editor

PNEUMORAMA offre ai suoi lettori un articolo tratto dal numero di dicembre 2003 di *Pulmonary Perspectives*, una pubblicazione trimestrale dell'American College of Chest Physicians.

*Traduzione a cura di Francesco de Blasio.*