

Giovanni Puglisi

**Direttore della 3[^] U.O.C. di Pneumologia e
Infettivologia Respiratoria
Osp. "C.Forlanini" - Roma**

**Riacutizzazioni e criteri di
ospedalizzazione**

IV Giornata mondiale BPCO

Roma, 16 Novembre 2005

Definizione di riacutizzazione

“persistente peggioramento delle condizioni cliniche di un paziente affetto da BPCO, rispetto ad una situazione di precedente stabilità e comunque oltre le normali variazioni quotidiane, che comporti la necessità di cambiare la terapia abituale”

Rodriguez Roisin R, Chest 2000

RIACUTIZZAZIONI BPCO

```
graph TD; A[RIACUTIZZAZIONI BPCO] --- B[Declino respiratorio]; A --- C[Qualità della vita]; A --- D[Visite e Ospedalizz.]; A --- E[Costi elevati];
```

**Declino
respiratorio**

**Qualità
della vita**

**Visite e
Ospedalizz.**

**Costi
elevati**

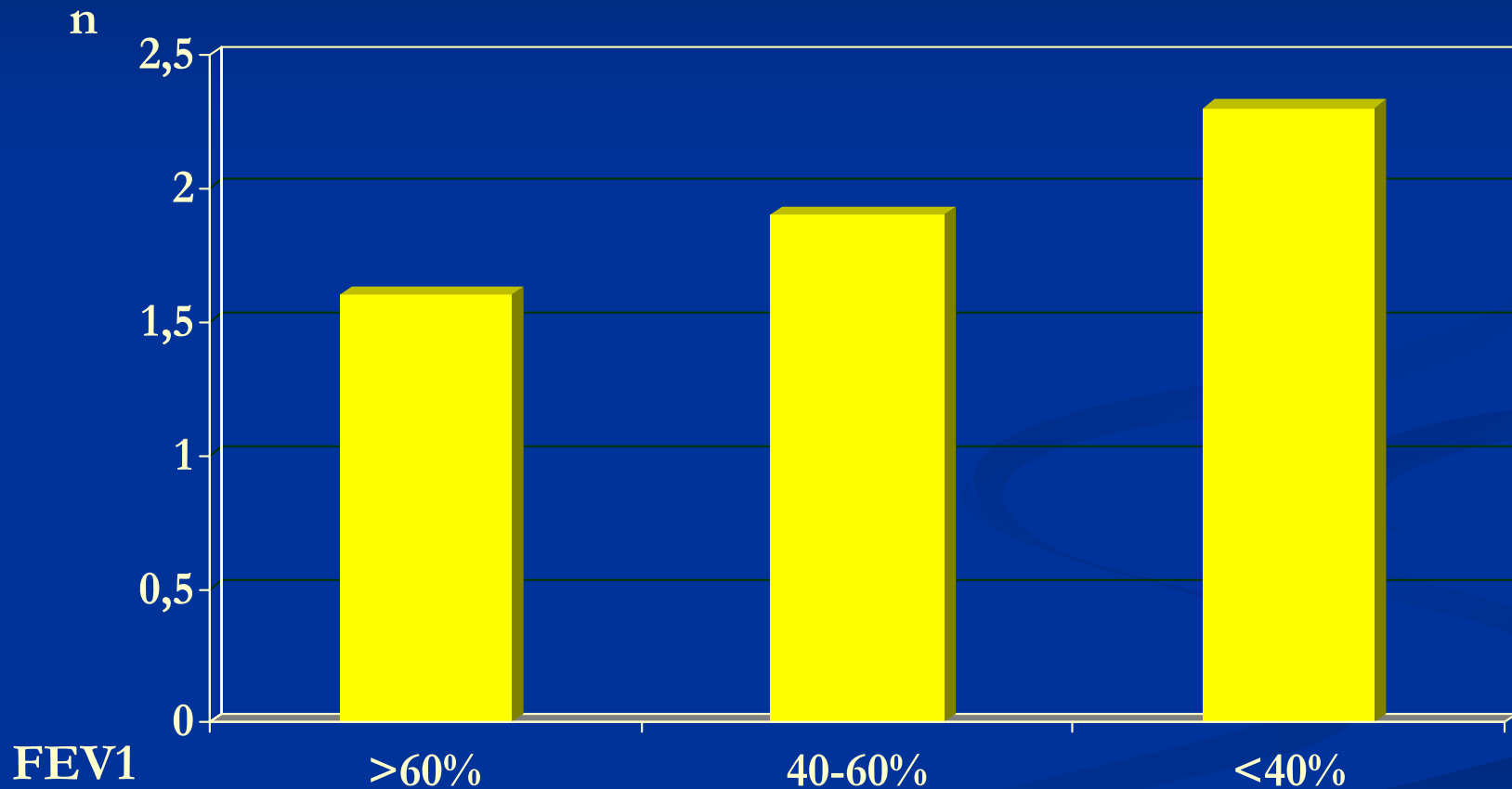
Seemungal TAR et al: AJRCCM 2000; 161: 1608-1613

Donaldson GC et al: Thorax 2002; 55: 847-852

Sullivan SD et al: Chest 2000; 117 (S): 5-9

Casaburi R et al: Eur Respir J: 2002; 19:205-206

Frequenza delle riacutizzazioni di BPCO



Miravittles *et al.* Respir Med 1999; 93: 173-179

Fattori di rischio per riacutizzazione

BPCO

**Infezioni
virali**

Colonizzazione batter.

Ostruzione bronchiale

Diminuzione della clearance muco-ciliare

**Riduzione delle difese immunologiche e
meccaniche dell' albero respiratorio**

Patogenesi delle riacutizzazioni

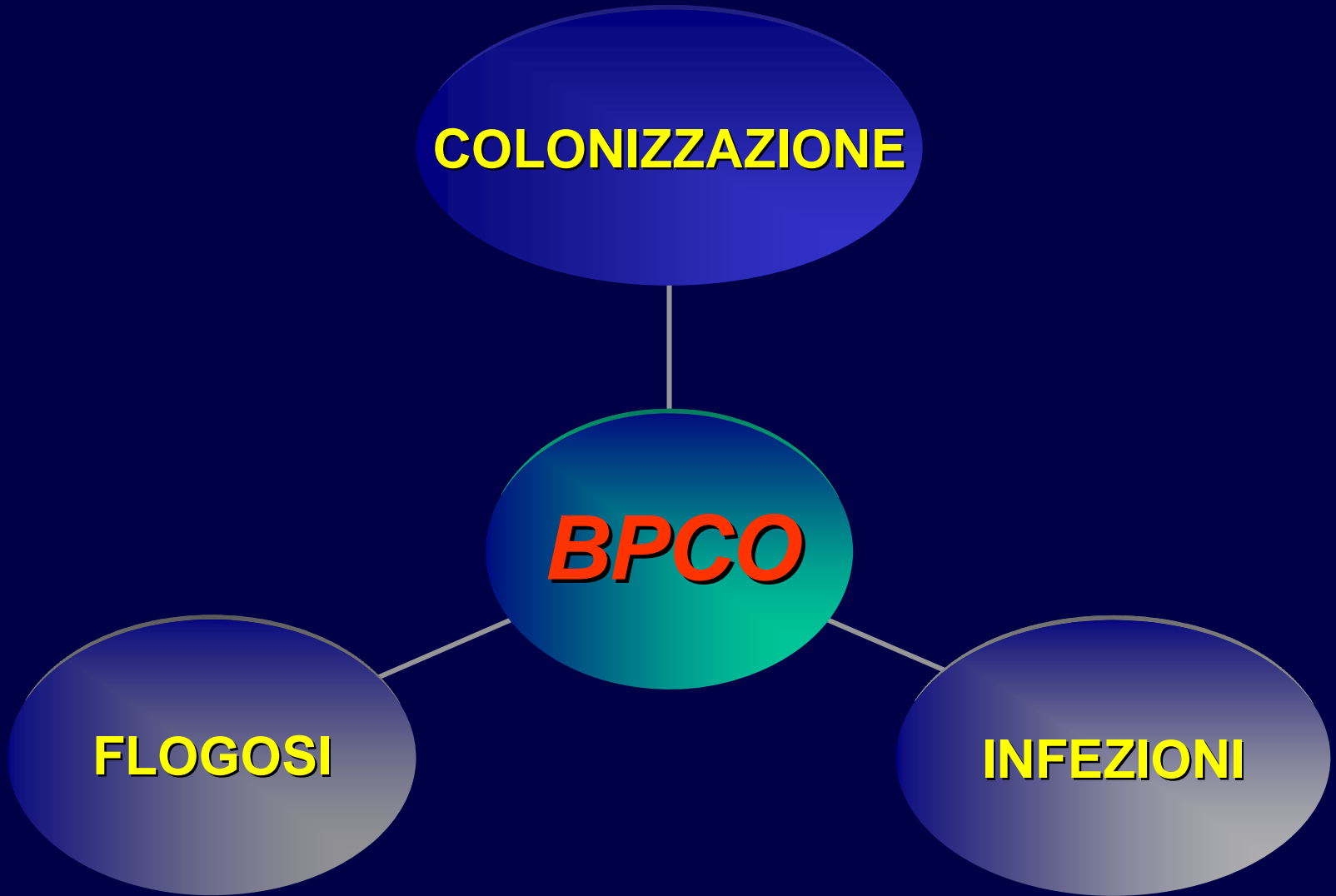
- ❑ Ipotesi del “ circolo vizioso” di Murphy (1992) per spiegare il ruolo dei batteri
- ❑ Frequente **colonizzazione batterica** delle vie aeree; batteri patogeni possono essere isolati nelle vie aeree di pazienti con BPCO anche fino all' 82 % dei casi, in particolare nelle forme severe
- ❑ I batteri presenti sull' epitelio bronchiale determinano un'alterazione delle difese dell' ospite nell' apparato respiratorio, predisponendo ad ulteriori **infezioni**
- ❑ Amplificazione dei meccanismi della **flogosi** che portano ad un'accentuazione del danno delle vie aeree
- ❑ Deficit funzionali dei meccanismi di difesa delle vie aeree, immuni e non immuni.

COLONIZZAZIONE

BPCO

FLOGOSI

INFEZIONI

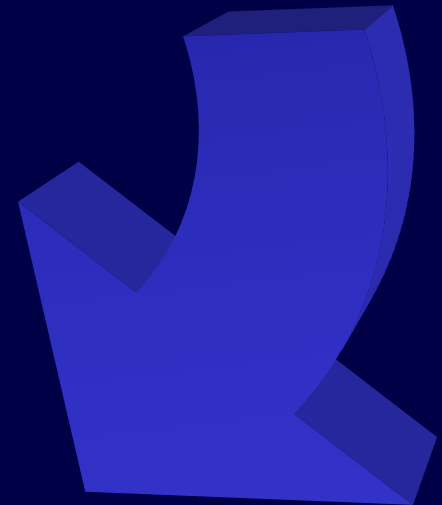
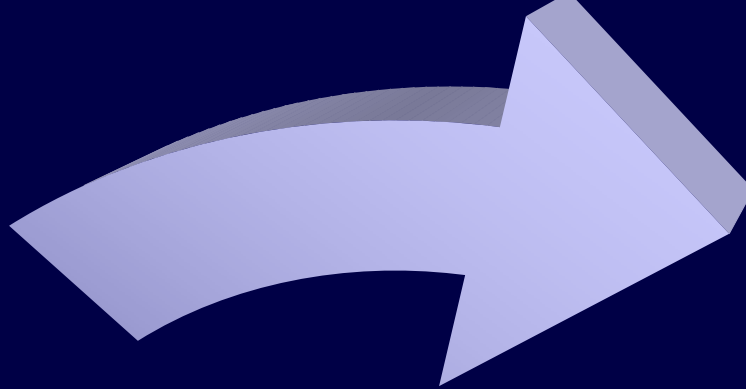


FLOGOSI

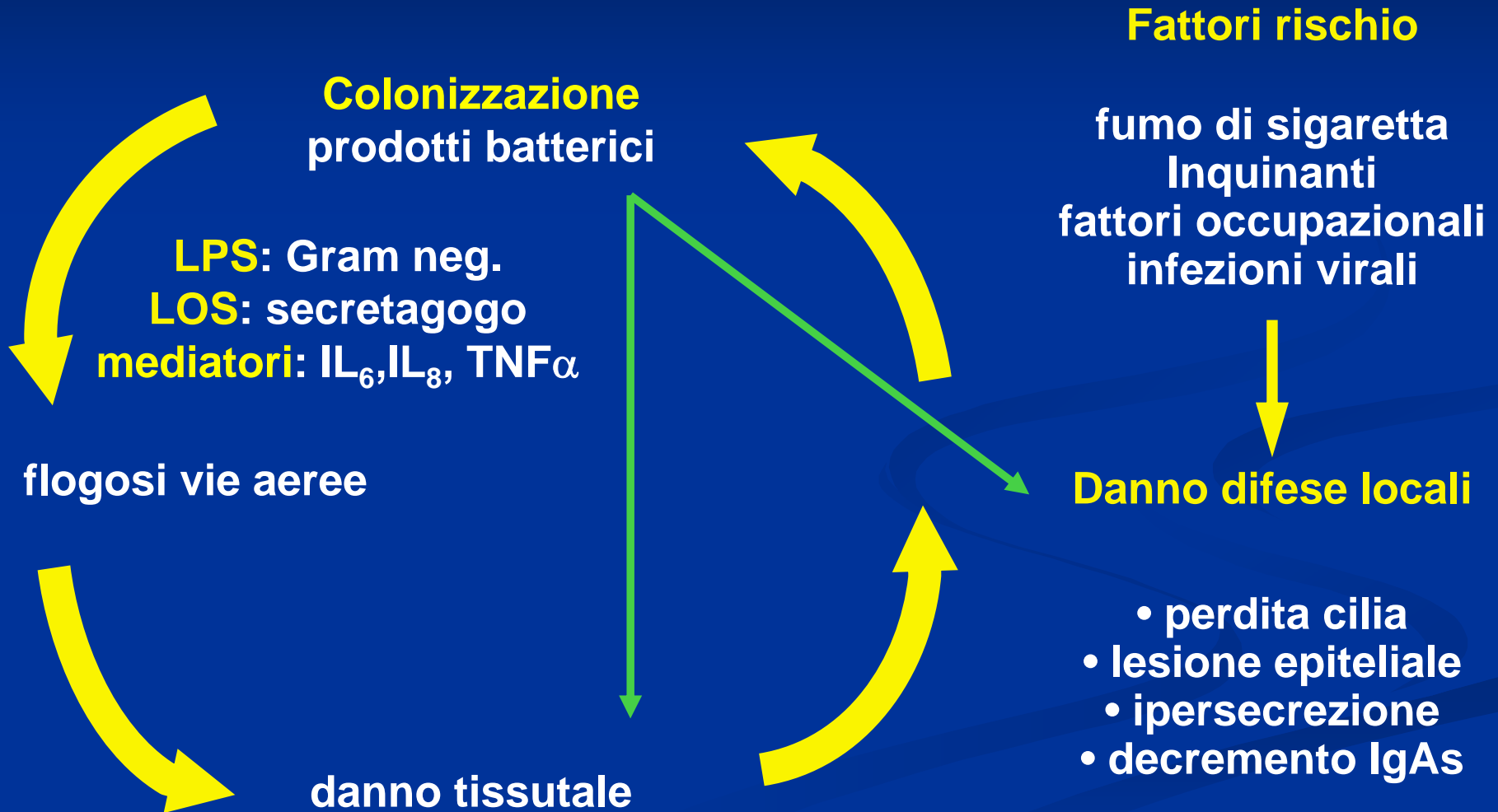
COLONIZZAZIONE

BPCO

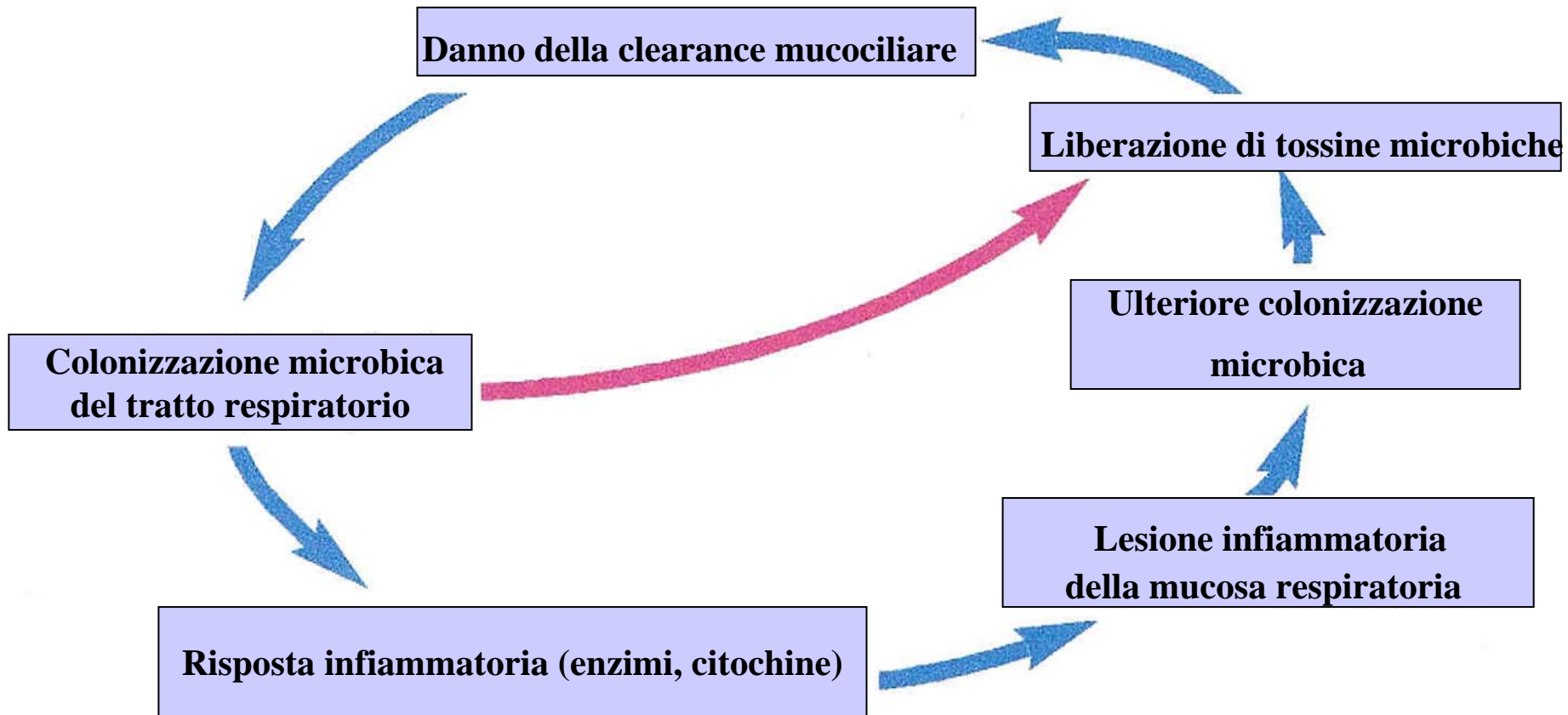
INFEZIONI



Riacutizzazioni di BPCO: effetti della colonizzazione (stabilità clinica)



Ipotesi del circolo vizioso



(Modified from Cole & Wilson)

Markers dell' infiammazione

- IL 8
- IL 6
- N- elastasi
- LT B4
- MPO
- Proteina cationica eosinofila

Sethi S,2000;Stokley R,2001;Gompertz S,2001

Evidenze cliniche sull'importanza della colonizzazione batterica nei periodi di quiescenza della malattia

- ❑ Studi recenti hanno dimostrato una correlazione tra colonizzazione e BPCO stabile:
 - ❑ aumento dei mediatori flogogeni: LTB4, IL8, TNFa, MPO*
 - ❑ maggior rischio di ripetute riacutizzazioni**
 - ❑ rapido declino della funzione respiratoria***

**Hill 2000, Patel 2002, Soler 2000*

***Patel 2003*

****Wilkinson, 2003*

INFIAMMAZIONE

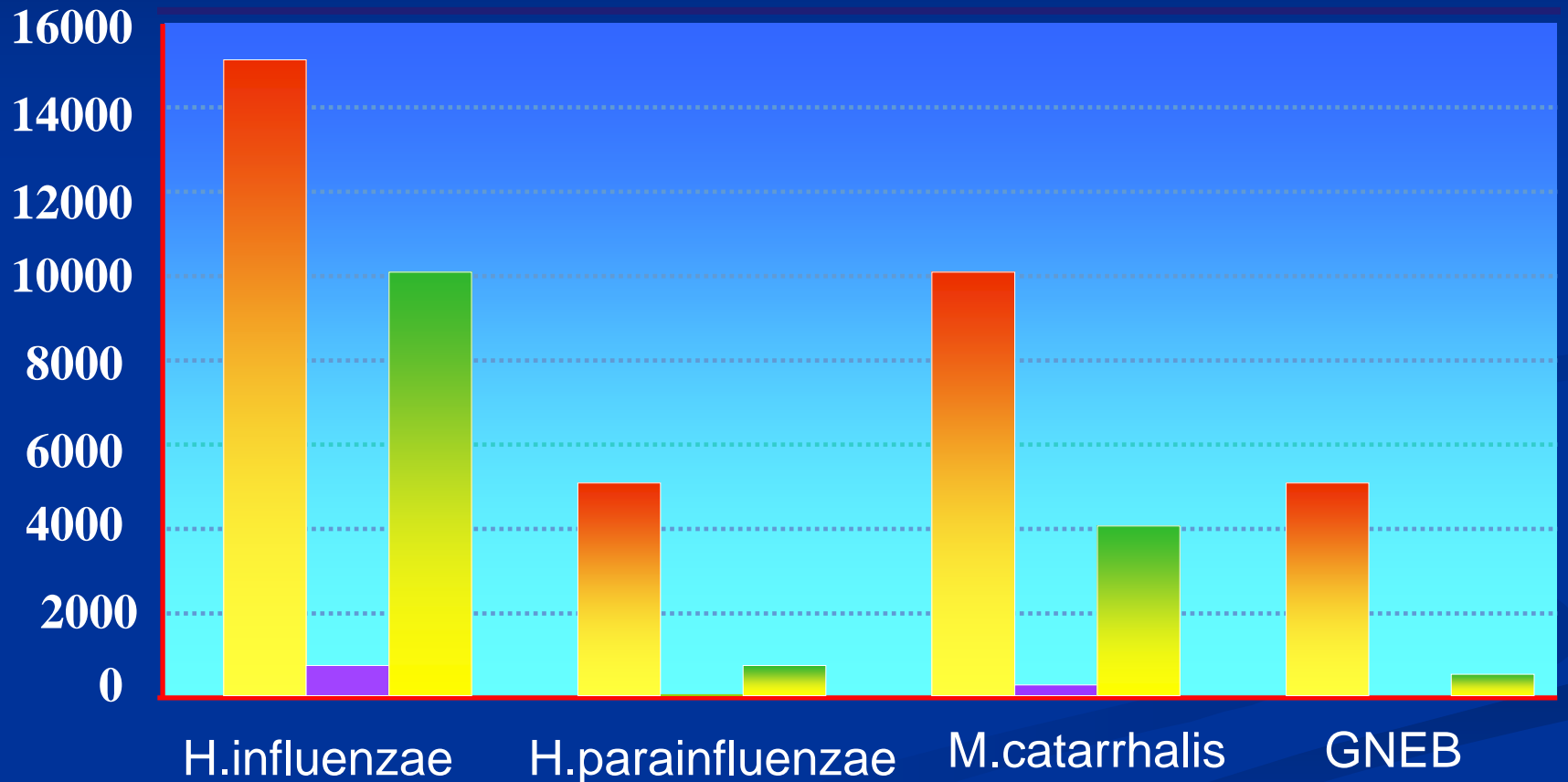
DELLE VIE AEREE DURANTE LE RIACUTIZZAZIONI DELLA BPCO

- Sia il numero assoluto sia la proporzione dei **neutrofili** nei lavaggi bronco-alveolari (BAL) aumentano durante le riacutizzazioni. (*Balbi B et Al. 1997*)
- Sono stati riscontrati incrementi dei livelli di **Eosinofili** nell'espettorato indotto e nei BAL; le biopsie bronchiali hanno mostrato marcati incrementi delle concentrazioni di Eosinofili nella mucosa e sottomucosa. (*Saetta M. et Al. 1996*)
- I pazienti che hanno frequenti riacutizzazioni hanno livelli più alti di **IL6 e IL8** nell'espettorato anche in condizioni di base. (*Crooks SW. et Al. 2000*)
- Durante le riacutizzazioni è stato osservato un aumento dei **“Markers” dello stress ossidativo e dell'ossido nitrico esalato.**

(*Rahman I et AL. 1996; Praticò 1997*)

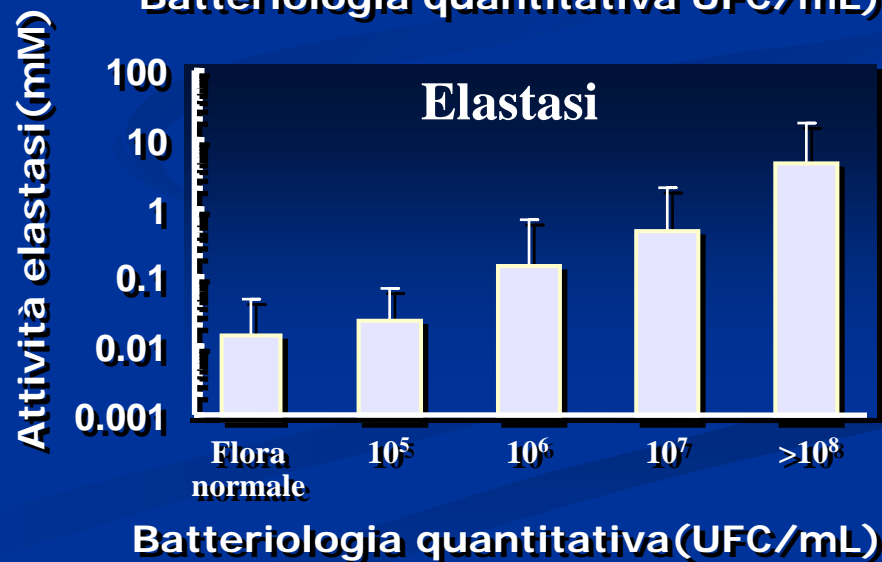
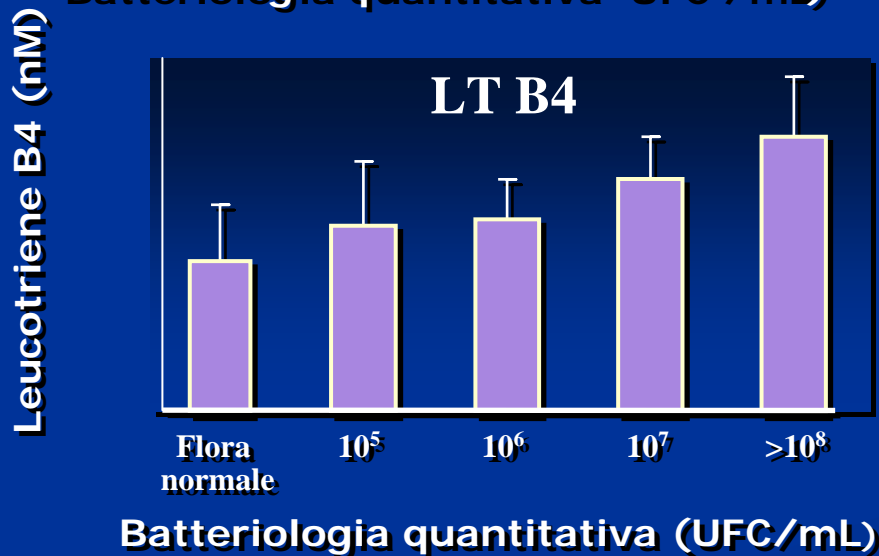
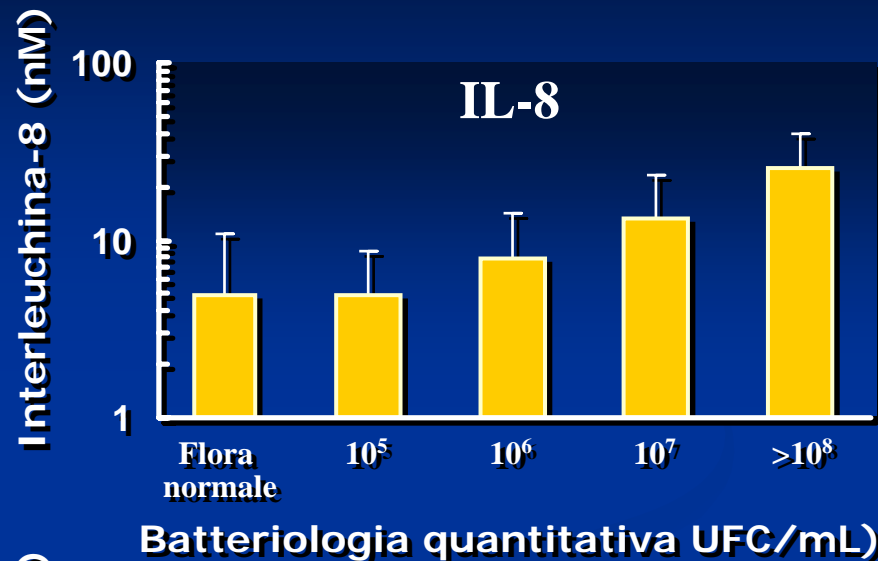
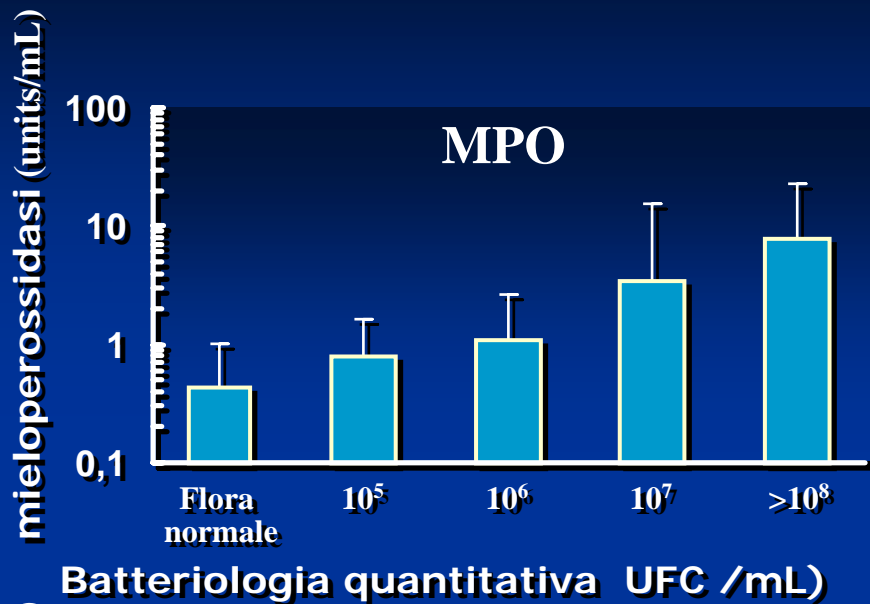
Studi sulle riacutizzazioni infettive di BPCO confermano un incremento dei mediatori flogogeni

IL₈ pg/ml TNF α pg/ml N-Elastasi mU/ml

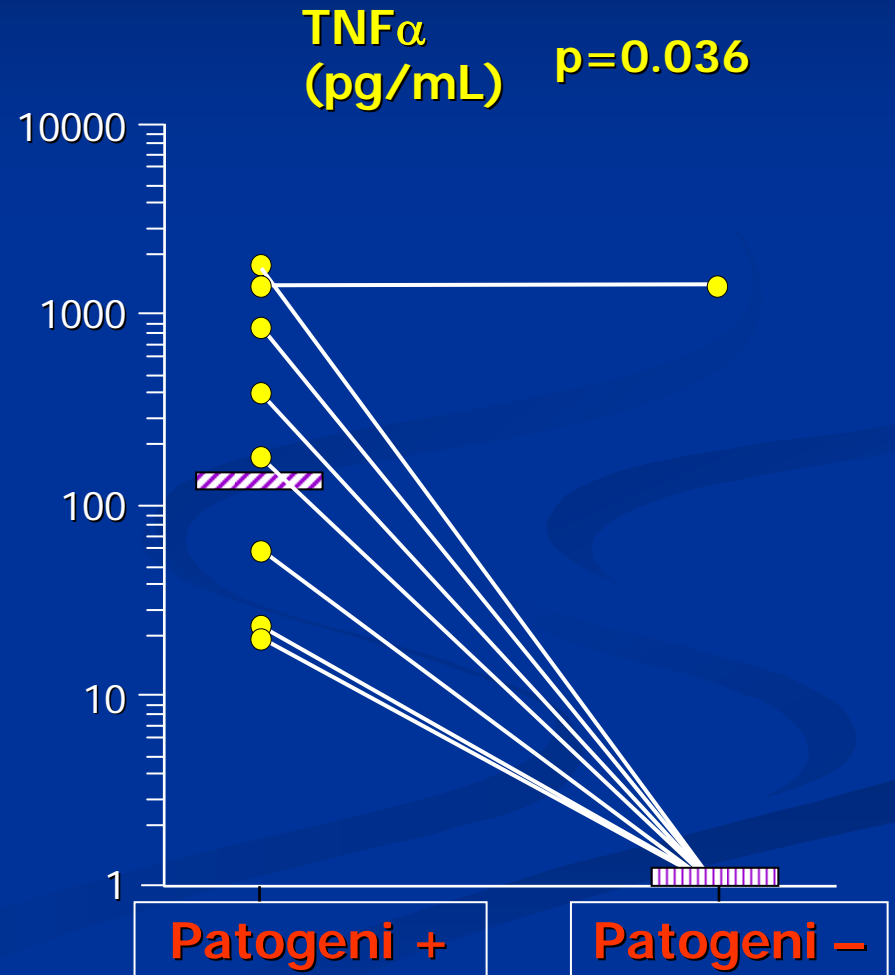
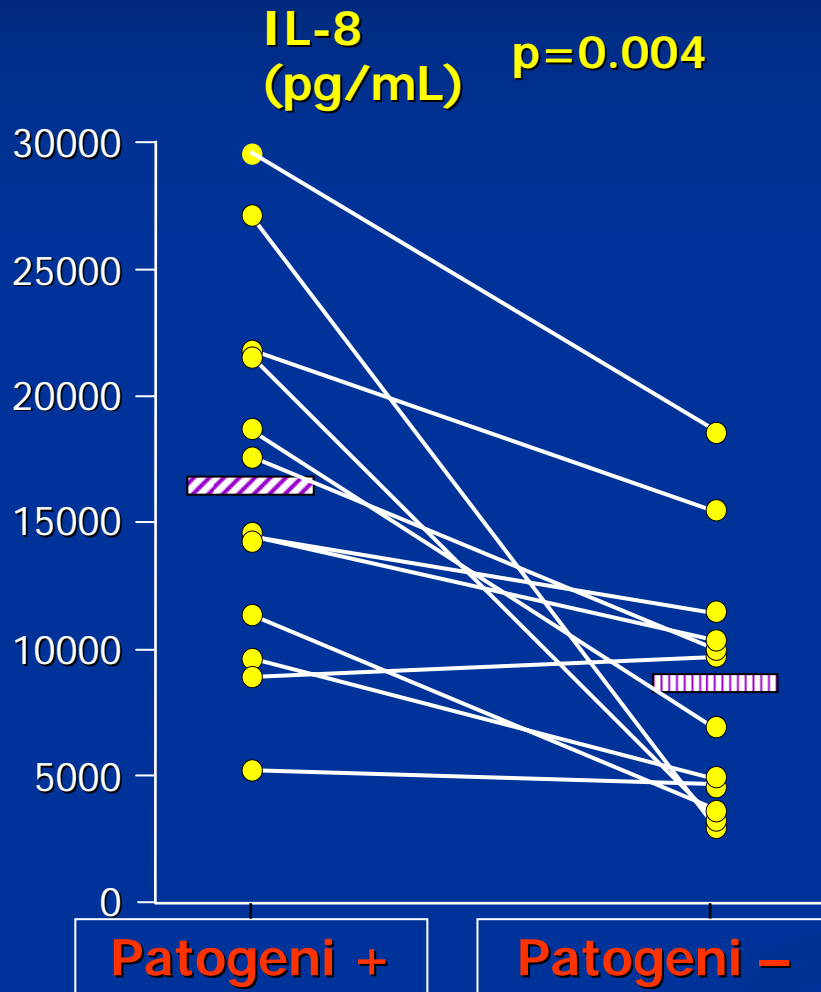


Sethi, Chest 2000;118:1557-1565

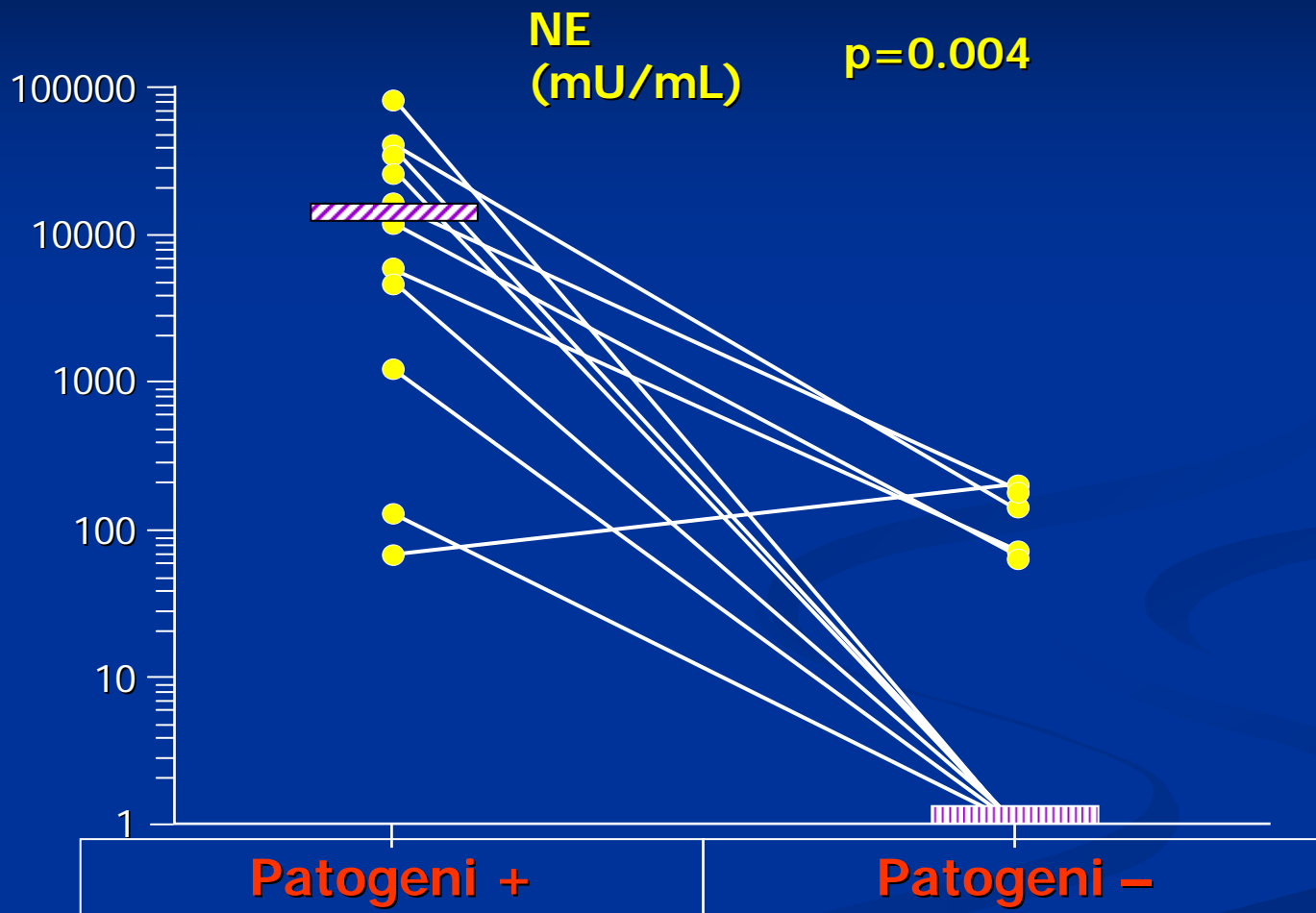
La presenza di batteri è correlata con i livelli di citochine infiammatorie



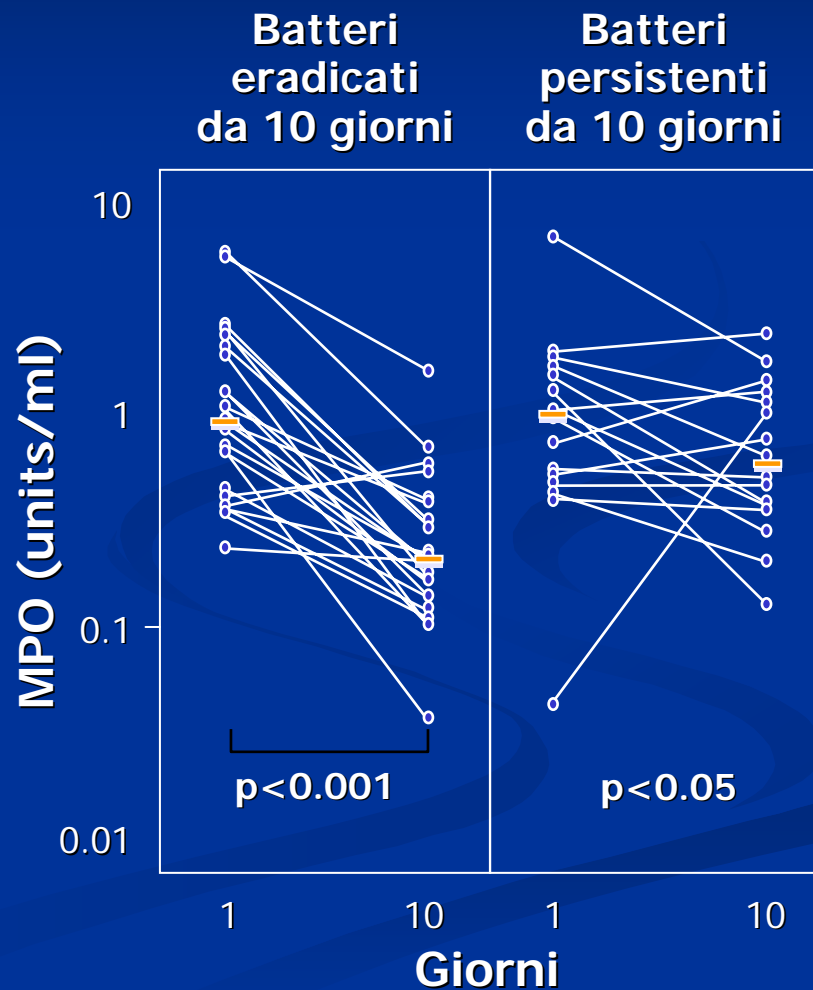
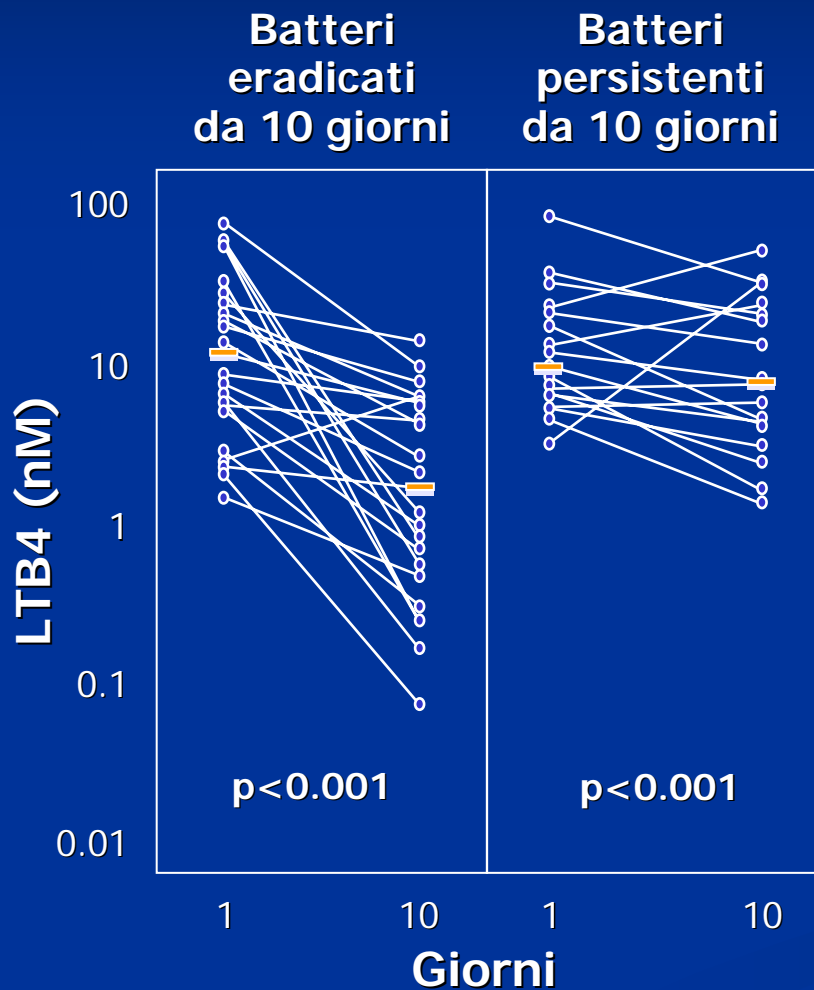
Interleukin-8 and TNF α nella AECB: livelli e batteri



Elastasi Neutrofila nella AECB: livelli e batteri



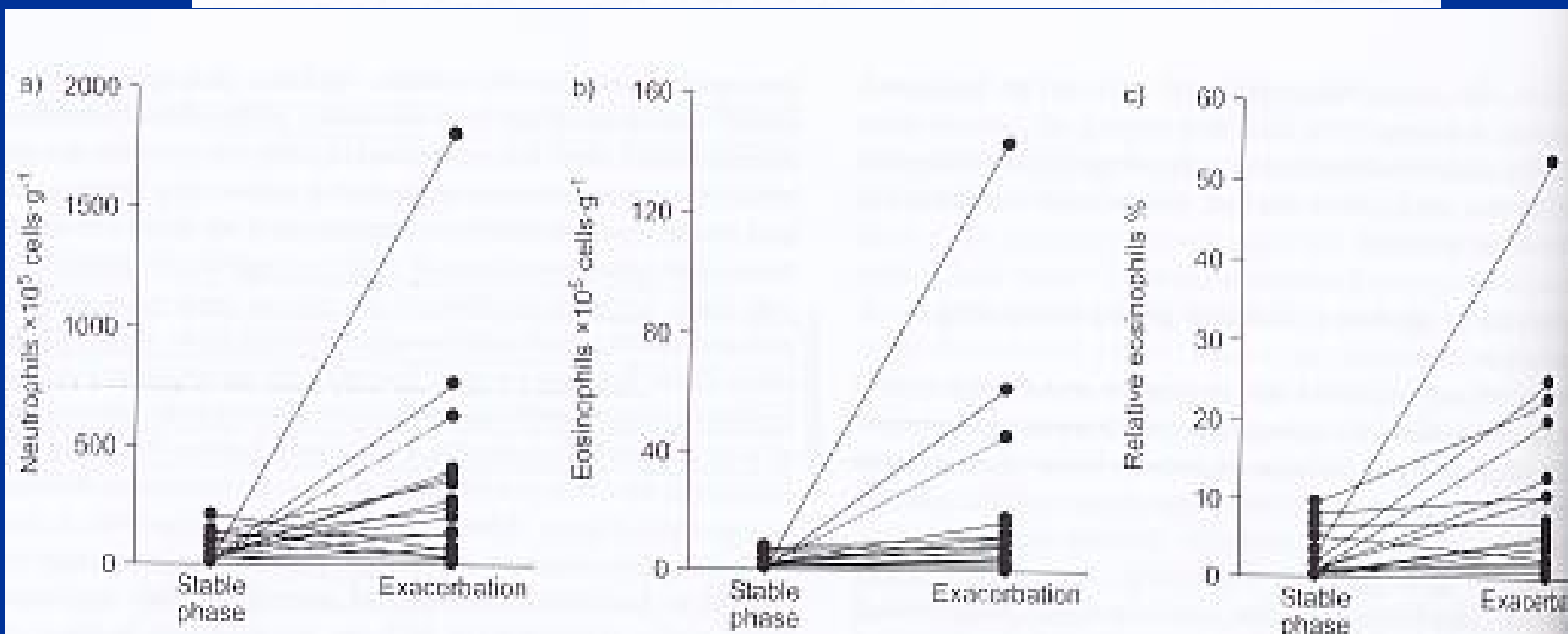
Persistenza Batterica e infiammazione delle vie aeree successiva a AECOPD



Cambiamenti cellulari nelle AECB:

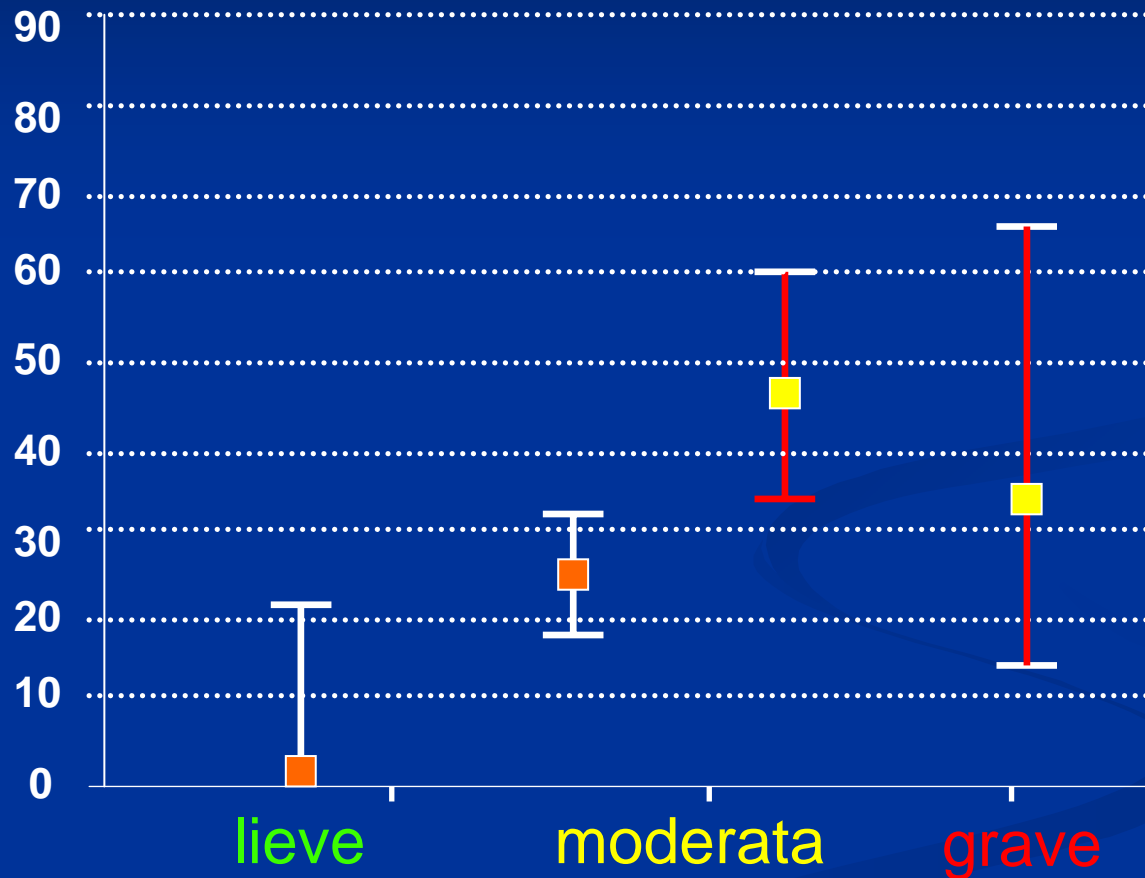
Airway inflammation during stable and acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease

K. Fujimoto, M. Yasuo, K. Urushibata, M. Hanaoka, T. Koizumi and K. Kubo

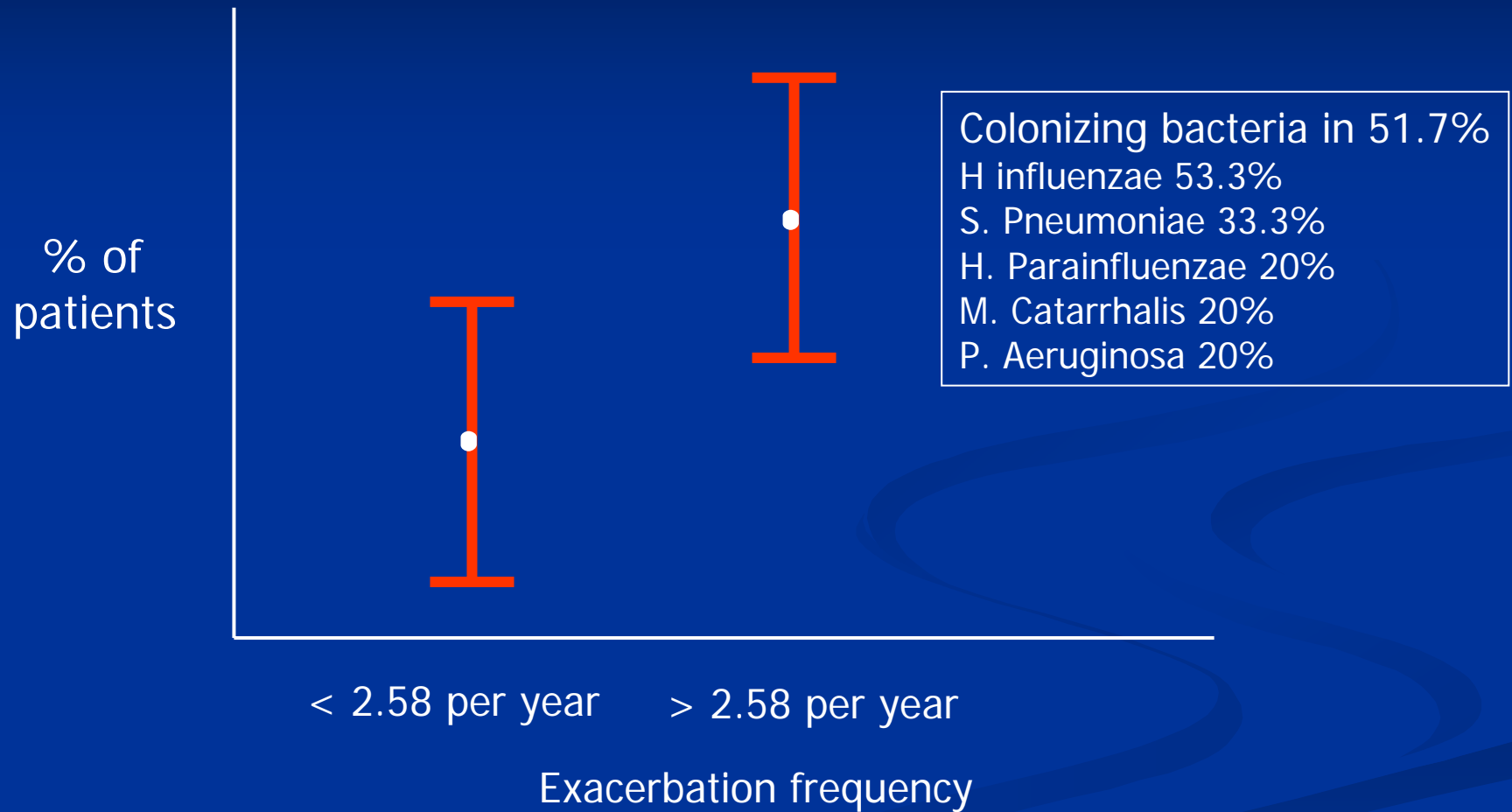


BPCO stabile: correlazione tra colonizzazione da microrganismi potenzialmente patogeni e gravità dell'ostruzione bronchiale

Coltura
positiva
per PPM

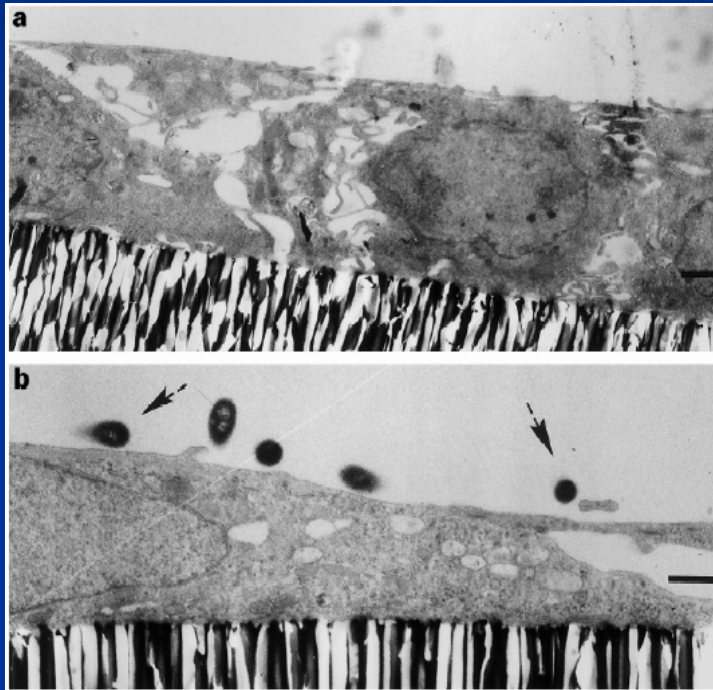


Frequenza di esacerbazione e colonizzazione batterica delle vie aeree



H. Influenzae: Penetration in lung epithelial cell layers

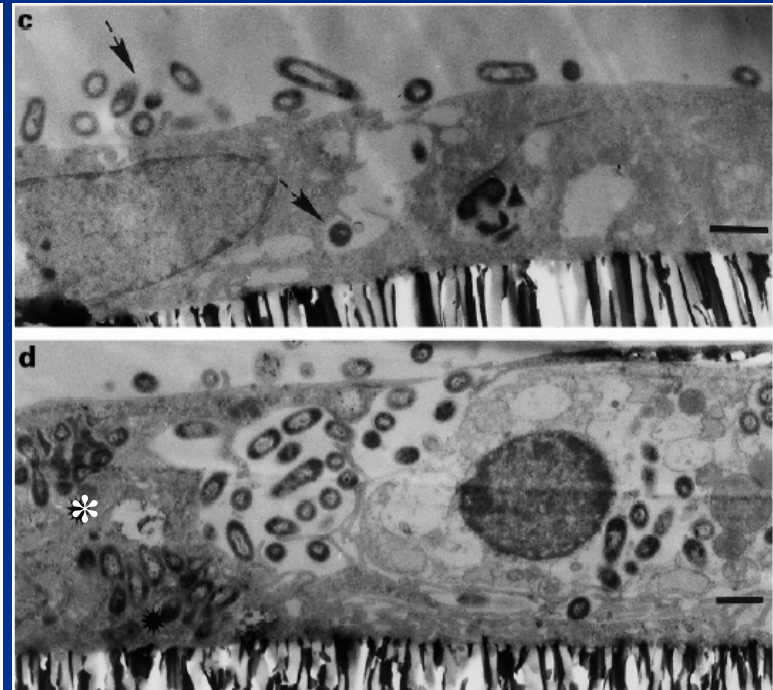
Control



Infected 2h

→ *H. influenzae* bacteria — 1 μ m
* degraded bacteria

Infected 6h



Infected 24h

Definizione di riacutizzazione di BPCO

Peggioramento improvviso da un giorno all'altro dei sintomi sufficiente a giustificare un cambiamento terapeutico (tosse, maggiore espettorazione, più o meno purulenta, dispnea)

...per la diagnosi **si fa riferimento al quadro clinico, non esistendo alcun parametro biologico, funzionale o morfologico che possa assumere il carattere di "gold standard"**

Celli B.R., MacNee W. and Committee Members (ATS-ERS): Eur. Respir. J 2004; 23: 932-946

Riacutizzazione e reperti

- ✱ L'elevata temperatura corporea non è un parametro predittivo di riacutizzazione grave :

pazienti ospedalizzati per grave AECB :

Temperatura Corporea all'ammissione: 36.4° C.

- ✱ Radiografia del torace non aiuta a diagnosticare una AECB

- ✱ Esame batteriologico e colturale ruolo limitato :

frequenti riacutizzazioni

escreato purulento (ceppi resistenti)

- ✱ La misurazione del FEV₁ non serve in corso di AECB

Gold standard predittivo di gravità in fase stabile

Una BPCO si riacutizza quando...

- La dispnea si aggrava
- L'espettorato aumenta in quantità
- L'espettorato vira verso (o accentua) la purulenza

Caratteristiche cliniche della riacutizzazione della BPCO *(da: Anthonisen)*

Tipo 1: Incremento della dispnea, aumento di volume dell'escreato, purulenza dell'escreato

Tipo 2 : Due dei tre sintomi sopra citati

Tipo 3 : Uno dei sintomi precedenti + uno dei seguenti:

- incremento della tosse
- infezione vie aeree sup. nei 5 giorni precedenti
- incremento del wheezing (respiro sibilante)
- frequenza respiratoria e/o cardiaca aumentate del 20% rispetto alle condizioni di base

BPCO

Diagnosi clinica di riacutizzazione

Per almeno 2 gg. consecutivi

Presenza di 2 dei 3
sintomi maggiori

- peggioramento dispnea
- purulenza escreato
- aumento quantità escreato

Presenza di 1 sintomo maggiore +
1 sintomo minore

- wheeze
- tosse
- faringodinia
- congestione nasale

Seemungal TAR et al: AJRCCM 2000; 161: 1608-1613
Wilkinson TMA et al: AJRCCM 2003; 167: 1090-1095
Donaldson GC et al: Eur Respir J 2003; 22: 932-936

Quali i parametri clinici che possono consentire di risalire alla causa della riacutizzazione?

**Caratteristiche dell'espettorato:
mucoso/mucopurulento
come fattore
predittivo di infezione***

**Riacutizzazione
di BPCO**

**Grado di ostruzione delle vie
aeree come predittivo
delle specie
di batteri infettanti****

**Associazione tra sintomi delle
alte e basse vie aeree: rinorrea,
faringodinia, tosse, come f. predittivo
per una infezione virale*****

* Stokley R et al: Thorax 2001

** Miravittles M et al: Chest 1999

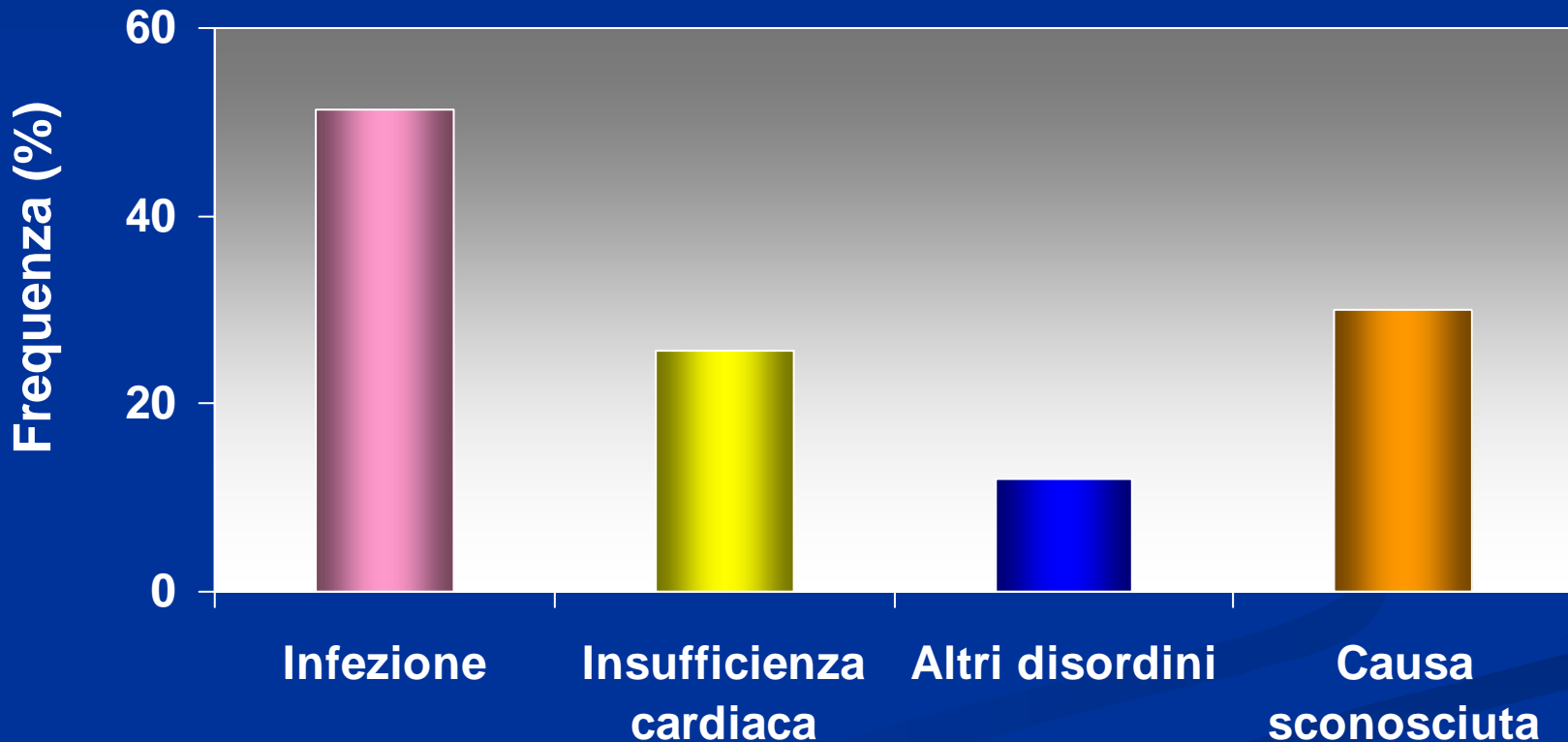
*** Seemungal T et al: AJRCCM 2001

Riacutizzazione BPCO: fattori di rischio

- Processi infettivi: virali (Rhinovirus spp., influenza; batteri: (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Enterobacteriaceae* spp., *Pseudomonas* spp.);
- Condizioni ambientali
- Inquinamento atmosferico
- Mancanza di compliance con l'Ossigenoterapia a lungo termine
- Fallimento nel programma di riabilitazione respiratoria

Cause di riacutizzazione di BPCO severa in uno studio osservazionale di 1016 pazienti adulti

Connors Jr. et al AJRCCM 1996; 154:959-67



Cause di riacutizzazione della BPCO

Primitive:

- Infezioni delle vie respiratorie (virali e/o batteriche)

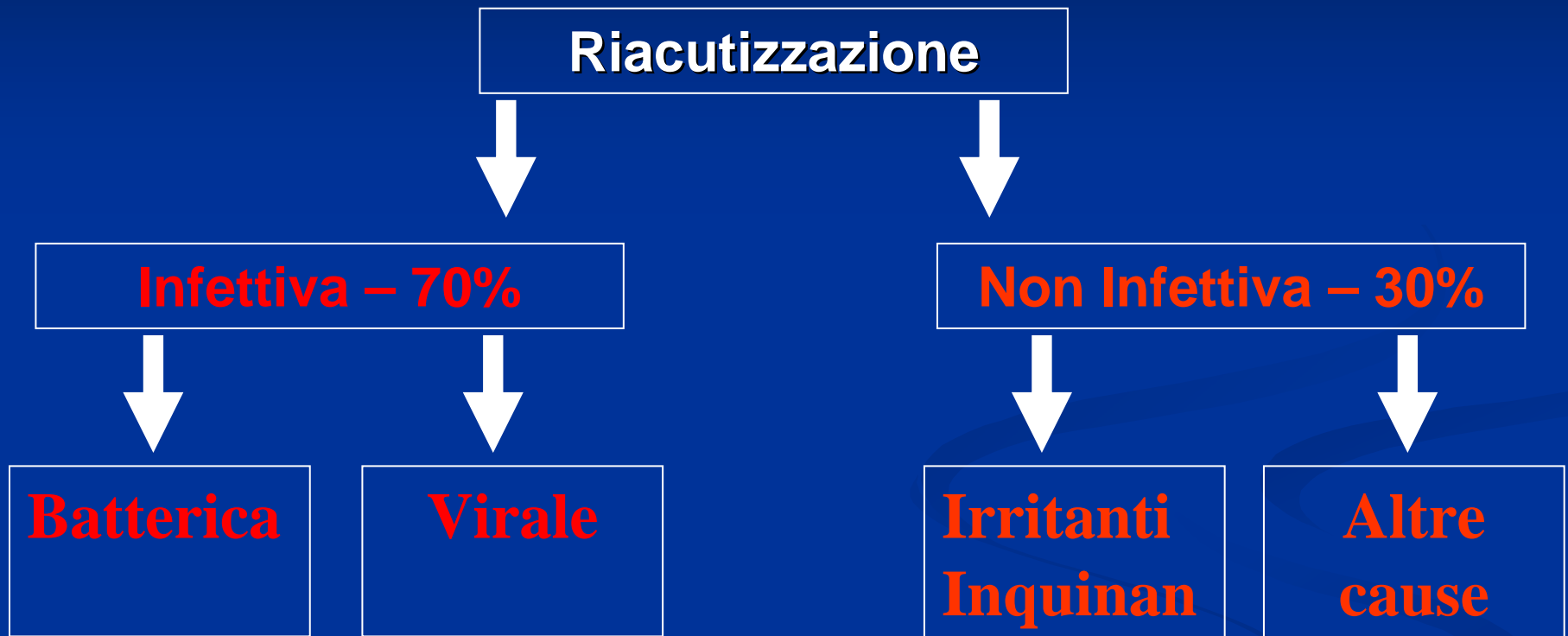
Secondarie:

- Polmonite
- Scompenso cardiaco Dx o Sn o aritmie
- Embolia polmonare
- Pneumotorace spontaneo
- Somministrazione di O₂ inappropriata
- Farmaci (ipnoinduttori, tranquillanti, diuretici, ecc.)
- Malattie del metabolismo (diabete mellito, alteraz. idroelettrolitiche)
- Condizioni di scarsa nutrizione
- Miopatia e/o fatica dei muscoli respiratori
- Altre pat. (emorragia digestiva, ecc.)
- Pat respiratorie terminali (fatica dei muscoli respiratori ecc.)
- Malattia in fase terminale

Riacutizzazione BPCO: ricadute

- Incidenza: 21-24%
- Fattori di rischio di ricadute includono:
 - trattamento disostruttivo non adeguato;
 - necessità di incrementare l'uso di broncodilatatori e cortisonici;
 - **precedenti riacutizzazioni** (più di tre negli ultimi due anni)
 - precedente trattamento antibiotico (principalmente ampicillina);
 - presenza di **condizioni di comorbidità** (insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica, insufficienza renale o epatica)

Eziologia delle riacutizzazioni di BPCO



CORTISONICI

- riducono lo stato infiammatorio e determinano un miglioramento protratto della funzione respiratoria
- il trattamento cronico per via sistemica deve essere evitato a causa di uno sfavorevole rapporto costo/beneficio
- l'uso inalatorio è indicato negli stadi III e IV o in pazienti che non rispondono ai broncodilatatori
- nei primi giorni di riacutizzazione, per via generale, sono in grado di favorire un più rapido miglioramento della insuffic. respirat. ed un conseguente accorciamento dei tempi di degenza.

Dose: fino a 1mg/kg/die di metilprednisolone

- *la loro associazione con i broncodilatatori a lunga durata d'azione mostra maggiore efficacia del trattamento rispetto all'uso dei singoli componenti*

Riacutizzazioni di BPCO: il ruolo dei virus

- I virus possono scatenare una “**primitiva infezione**” a carico delle vie aeree superiori: *rinorrea, faringodinia, tosse* che peggiorando la flogosi facilitano la sovrainfezione
- I **Rhinovirus** sono i maggiori responsabili e utilizzano ICAM1 come recettore per penetrare nella cellula ospite. Altri: RSV, Coronavirus, V. influenza B e V. parainfluenza
- **Gli Adenovirus** sono meno coinvolti

Le riacutizzazioni indotte da agenti virali hanno un tempo di guarigione più lungo

Riacutizzazione della BPCO

LE INFEZIONI VIRALI

- Ruolo non completamente conosciuto
- E' ipotizzabile un'incidenza intorno al 20–30 %
- (Seemungal et al, Eur Respir J, 2000)
- Più frequentemente in causa: VRS, Influenza A2 e B, Adenovirus, Parainfluenza 1,2 e 3, Rhinovirus

Riacutizzazione della BPCO

LE INFEZIONI BATTERICHE

Effetto di uno squilibrio fra i batteri colonizzanti e le difese immunitarie dell'ospite legato a:

- Modificazioni antigeniche dei ceppi esistenti (elevata virulenza)
- Diminuzione delle difese immunitarie locali o generali
- Acquisizione di nuovi batteri

Riacutizzazioni di BPCO: ruolo dei batteri

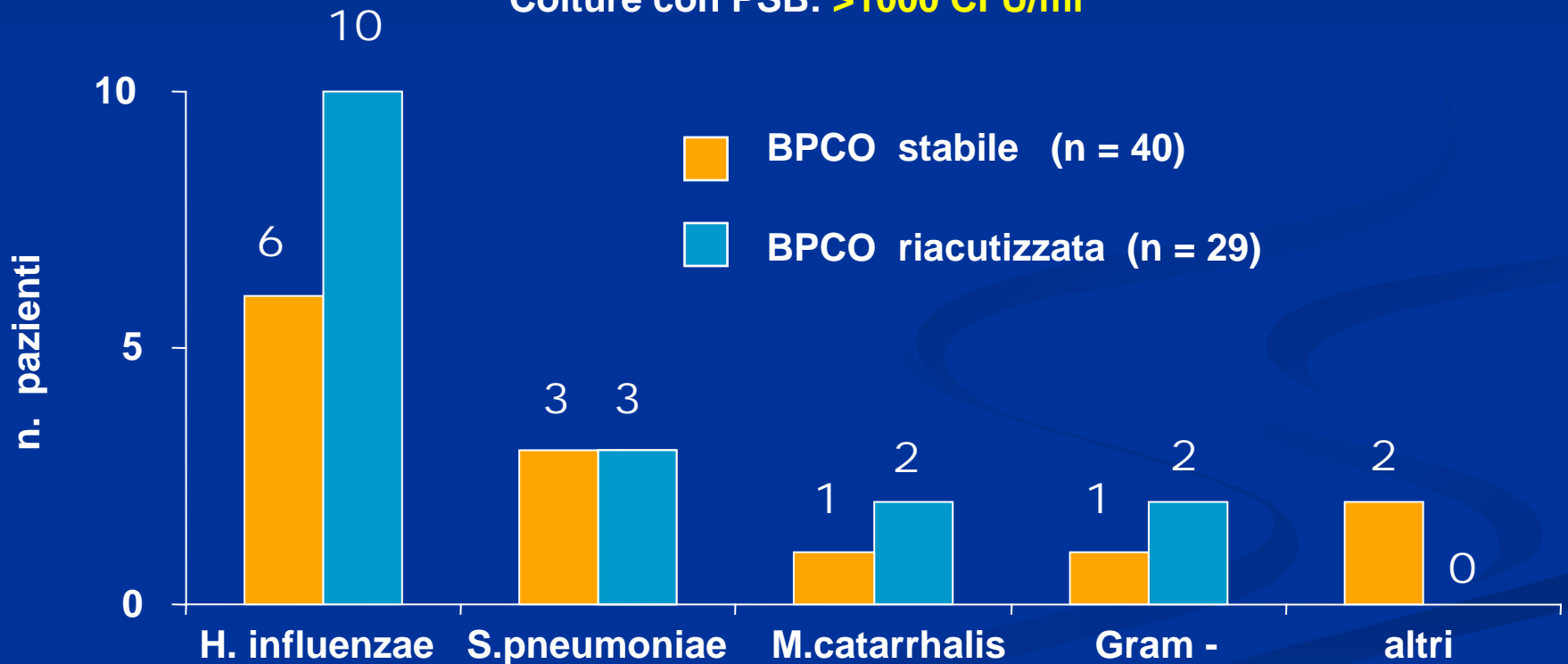
Le evidenze sull'importanza dei batteri
come causa delle riacutizzazioni

- A. Studi fibrobroncoscopici** con prelievi protetti
- B. Studi** che evidenziano un maggiore rilascio di mediatori durante la riacutizzazione
- C. Studi immunologici** che riguardano la risposta anticorpale vs i batteri in corso di riacutizzazione
- D. Studi** sull'efficacia della terapia antibiotica

Importanza dei batteri come causa delle riacutizzazioni

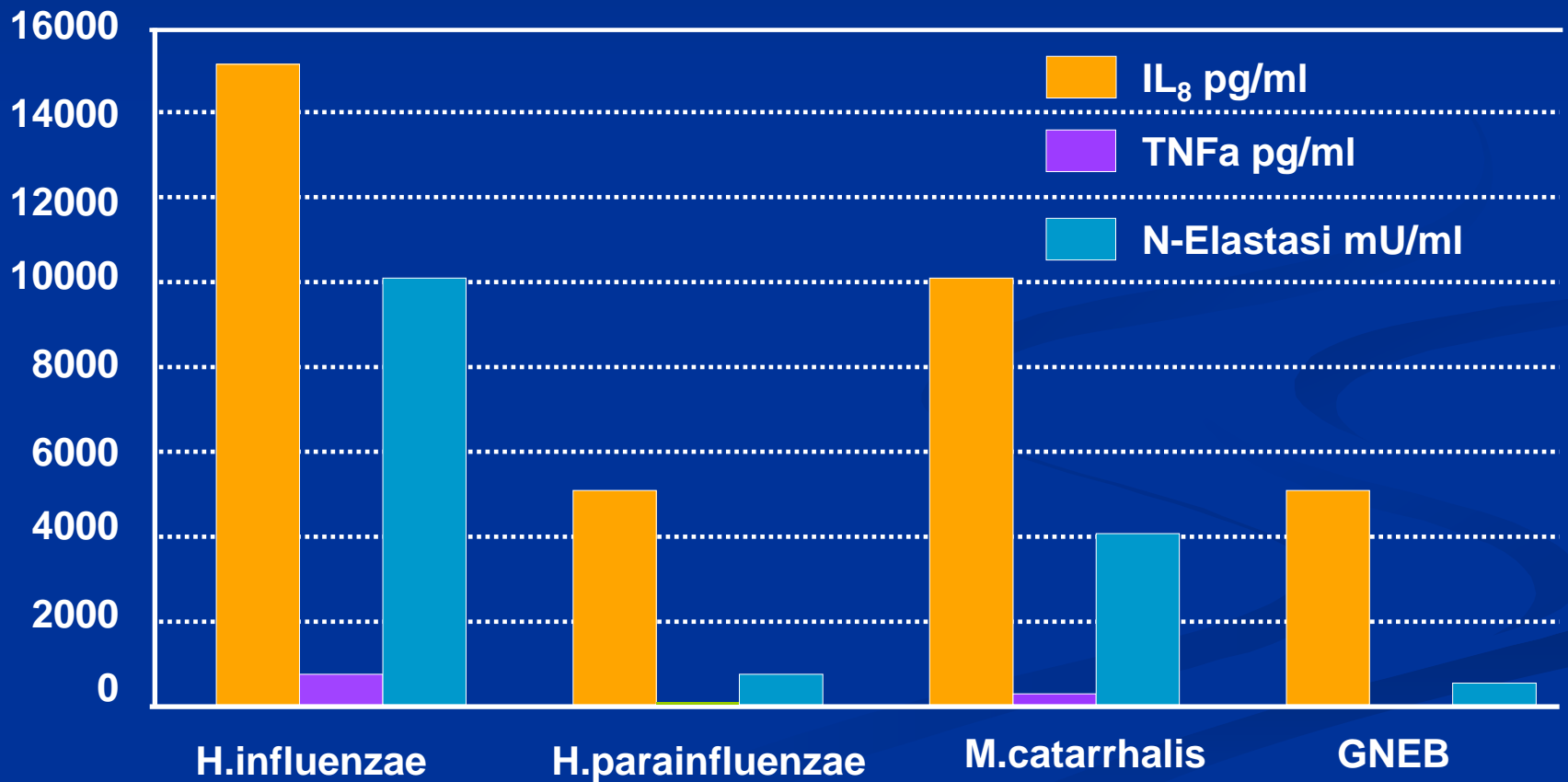
Studi broncoscopici con catetere protetto confermano la crescita batterica durante una riacutizzazione

Colture con PSB: >1000 CFU/ml



Importanza dei batteri come causa delle riacutizzazioni

Studi sulle riacutizzazioni infettive di BPCO confermano un incremento dei mediatori flogogeni



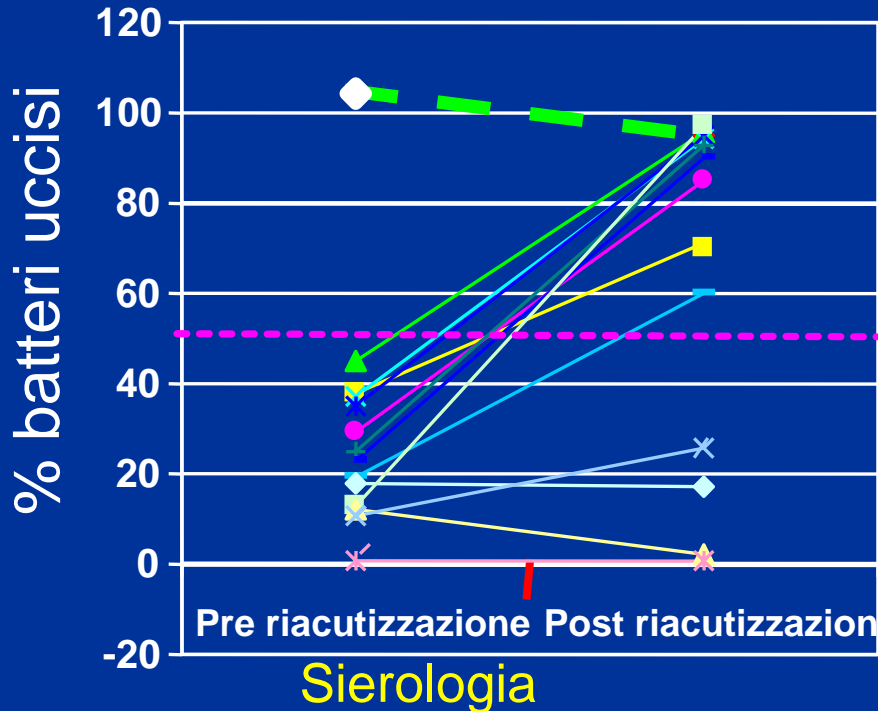
Riacutizzazione BPCO: risposta anticorpale verso ceppi di *H. influenzae*

Comparsa di anticorpi specifici battericidi

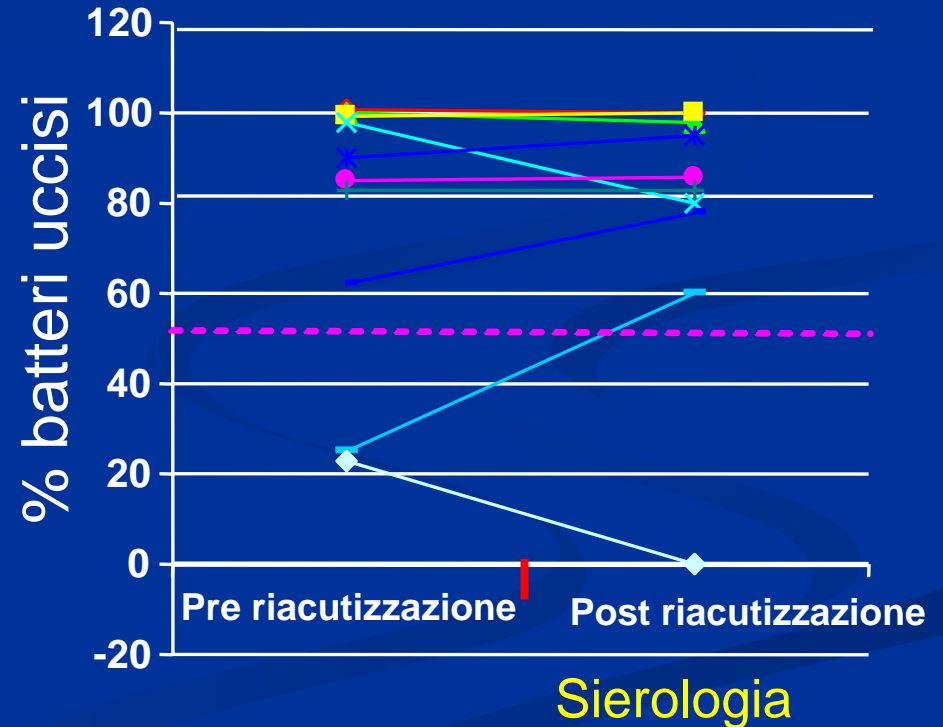
61% dei soggetti riacutizzati con nuovi ceppi

21% dei soggetti riacutizzati con vecchi ceppi

H. Influenzae: nuovi ceppi



H. Influenzae: ceppi preesistenti

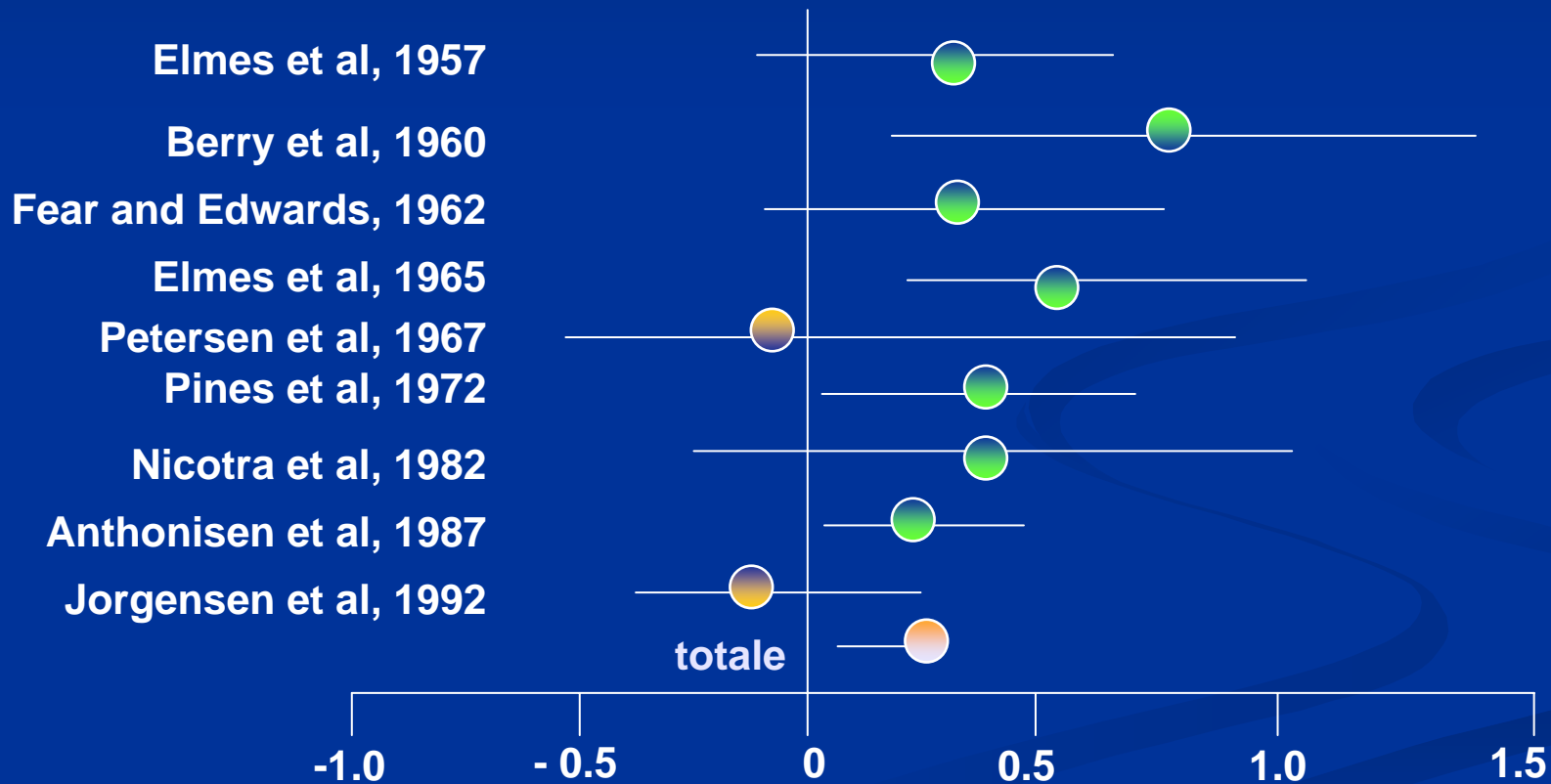


Importanza dei batteri come causa delle riacutizzazioni

Efficacia degli antibiotici in corso di riacutizzazione di BPCO

placebo

antibiotici



Eziologia della riacutizzazione della BPCO

BATTERI

Haemophilus influenzae
Streptococcus Pneumoniae
Moraxella catarrhalis
Staphylococcus aureus
Pseudomonas aerug.
Gram - opportunisti
Mycoplasma pneum.

Responsabili di più del
70% delle esacerbazioni
batteriche nella BPCO

VIRUS

Virus influenzale/parainfl.
Virus respiratorio sinciziale
Rhinovirus
Coronavirus

Responsabili di circa il 30%
delle esacerbazioni infettive
nelle BPCO

Riacutizzazione della BPCO

E' stata dimostrata l'esistenza di una correlazione tra il deterioramento della funzione respiratoria (valutato attraverso il **FEV₁**) ed i batteri isolati in corso di riacutizzazione.

Riacutizzazione della BPCO

**Prassi ordinaria è prescrivere una terapia antibiotica e
Nel 70% dei casi la terapia antibiotica viene utilizzata
su base empirica in quanto:**

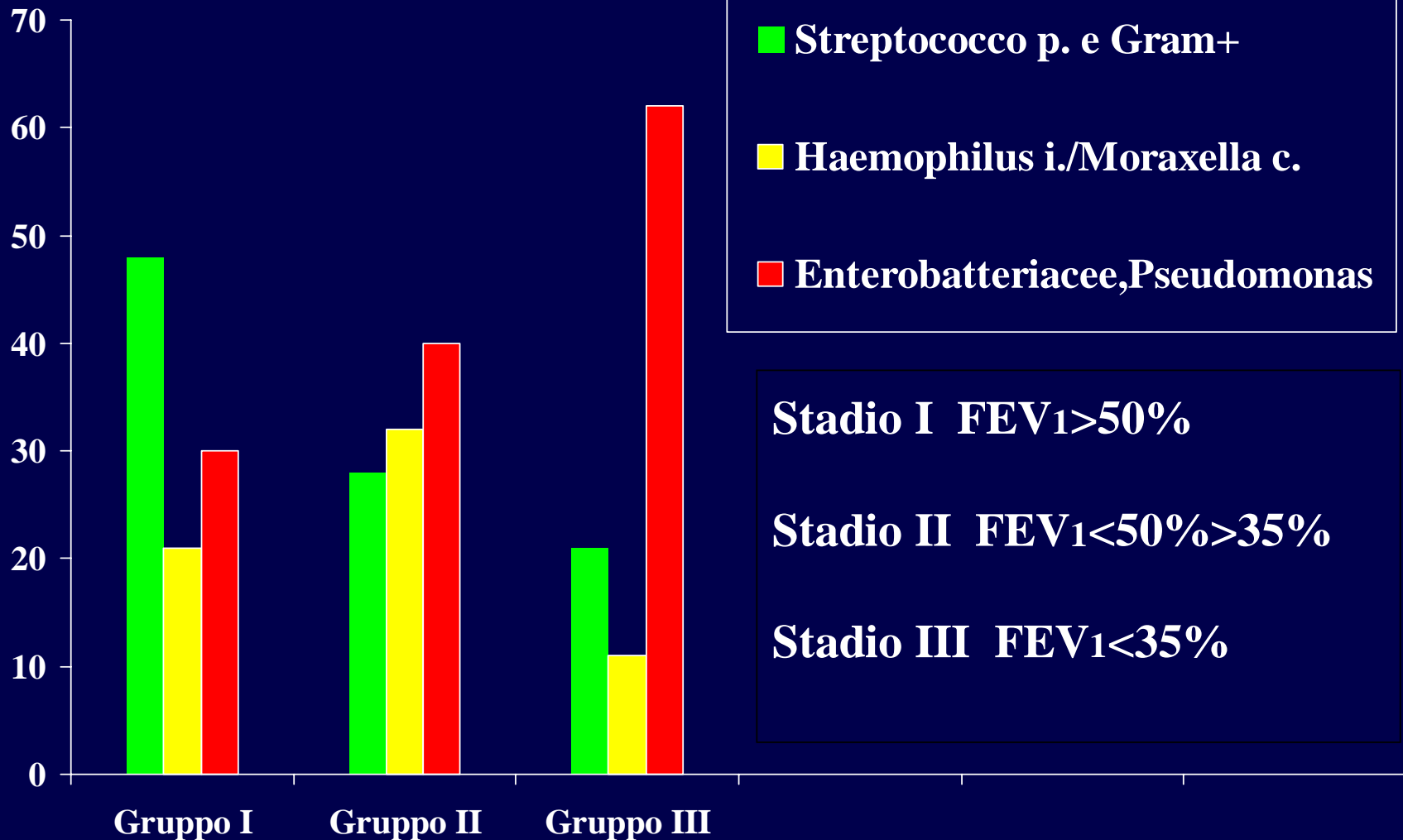
- **L'urgenza del quadro clinico impone una terapia antibatterica prima dell'esame dell'espettorato**
- **Il paziente non riesce ad espettorare**
- **Il paziente non intende sottoporsi a manovre invasive**

Effetti dell'antibioticoterapia nel trattamento della BPCO riacutizzata

- ❑ Riduzione nella durata dei sintomi
- ❑ Prevenzione di polmonite secondaria
- ❑ Prolungamento dell'intervallo di tempo tra gli episodi di riacutizzazione

Riacutizzazione della BPCO

Differente distribuzione in % dei batteri patogeni in rapporto allo stadio di gravità del paziente



Antibioticoterapia nella riacutizzazione della BPCO

(Grossman, Chest 1997)

<u>Stato clinico di base</u>	<u>Fattori di rischio</u>	<u>Patogeni</u>	<u>Trattamento</u>
1 – Tracheobronchite acuta se sintomi persistenti	Assenti	Virus <i>Mycoplasma p.</i> <i>Chlamydia p.</i>	Nessuno o macrolide o tetraciclina
2 – Bronchite cronica semplice	FEV1 > 50% Aumento di volume dell'espirt. + espirt. purul.	<i>Haemophilus infl.</i> <i>Moraxella catarrh.</i> <i>Streptococcus pn.</i>	Aminopenicilline
3 – Bronchite cronica complicata	Tipo 2 + FEV1 < 50% - con età avanz. - o con comorb. oppure Tipo 2 + 4 esacerbaz.	<i>Haemophilus infl.</i> <i>Moraxella catarrh.</i> <i>Streptococcus pn.</i> (frequente resist. alle betalattamine)	Chinolone o aminopenicil.+ inibitori delle betalattamasi o cefalosporine di 2 [^] o 3 [^] gener. o macrolide di 2 [^] generazione
4 – Infezione bronchiale cronica	Tipo 3+cron. broncorrea	Idem tipo 3+enter. + <i>Pseudomonas ae.</i>	Ciprofloxacina

Antibioticoterapia nella riacutizzazione della BPCO

(Canadian Thoracic Society recommendations for COPD management, 2003)

Deficit	Stato clinico di base	Sintomi e fattori di rischio	Patogeni probabili	Prima scelta	Trattamento alternativo
I Gruppo Semplice	BPCO senza fattori di rischio	Incremento di tosse ed espettorato, espettorato purulento, e incremento della dispnea	<i>Haemophilus influen.</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Streptococcus pneum.</i>	Amoxicillina, Doxyciclina, trimethoprim/sulfametossazolo, II o III generazione di cefalosporine, macrolidi a spettro esteso, ketolidi	Betalattamici betalattamasi inibitori, fluorochinolonici
II Gruppo Complicato	BPCO con fattori di rischio	Stessa situazione del gruppo precedente + almeno 1 dei seguenti: <ul style="list-style-type: none"> ■ FEV1 < 50% ■ >4 riacutizzazioni /anno ■ Cardiopatia ischemica ■ Ossigenoterapia domiciliare ■ Uso cronico di steroidi orali ■ Uso di antibiotici nei 3 mesi precedenti 	Patogeni precedenti + <i>Klebsiella species</i> E altri Gram neg Probabile incremento di beta lattamasi resistenza	Betalattamici betalattamasi inibitori, fluorochinolonici (Gli antibiotici del primo gruppo possono essere sufficienti se combinati con terapia cortisonica orale)	Può essere richiesta terapia parenterale. Considerare il ricorso allo specialista o all'ospedale

Antibioticoterapia nella riacutizzazione della BPCO

(altre indicazioni)

<p>Riacutizzazione semplice</p>	<p>< 4 episodi/anno Non fattori di comorbidità FEV₁>50%</p>	<p>Macrolidi (Azitromicina) Cefalosporine (Cefuroxime, Cefpodoxime) Tetracicline (Doxiciclina) ketolidi</p>
<p>Riacutizzazione complicata</p>	<p>>65 anni di età o > 4 episodi/anno o fattori di comorbidità o FEV₁ <50% >35%</p>	<p>Amoxicillina/clavunalato Fluorchinoloni con azione sullo Pneumococco</p>
<p>Riacutizzazione complicata a rischio di <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>	<p>Infezione bronchiale cronica necessità di cronica terapia cortisonica frequente ricorso ad antibiotici (>4/anno) o FEV₁ <35%</p>	<p>Ciprofloxacina</p>

Prevenzione delle riacutizzazioni

- Prescrivere annualmente la vaccinazione antinfluenzale
- Cessazione del fumo (riduce le riacutizzazioni, riduce il grado di declino della funzione respiratoria)
- Prescrivere la vaccinazione antipneumococcica
- Dare consigli al paz. sull'autogestione
- Ottimizzare la terapia broncodilatatrice con uno o più broncodilatatori (beta₂-agonisti e/o anticolinergici)
- Aggiungere ICS se il FEV₁ < 50% e 2 o più esacerbazioni nell'arco di 12 mesi

Valutazione di gravità delle riacutizzazioni di BPCO

E' essenzialmente basata sull'anamnesi, sui sintomi, sul livello di compromissione della funzionalità respiratoria, sull'emogasanalisi.

I principali marcatori di gravità in un episodio di esacerbazione sono:

- il peggioramento della sintomatologia di base e la comparsa di nuovi sintomi, in particolare confusione mentale, letargia e coma;
- la presenza di importanti comorbidità;
- l'età avanzata del paziente;
- la gravità del quadro ostruttivo di base;
- la comparsa di ipossiemia, ipercapnia e/o acidosi respiratoria.

OBIETTIVI NELLA RIACUTIZZAZIONE INFETTIVA DELLA B.P.C.O.

- **ERADICAZIONE BATTERICA**
- **RAPIDITA'**
- **EVITARE LA CRONICIZZAZIONE**
- **CONTROLLO DELLE RECIDIVE**

Riacutizzazioni di BPCO

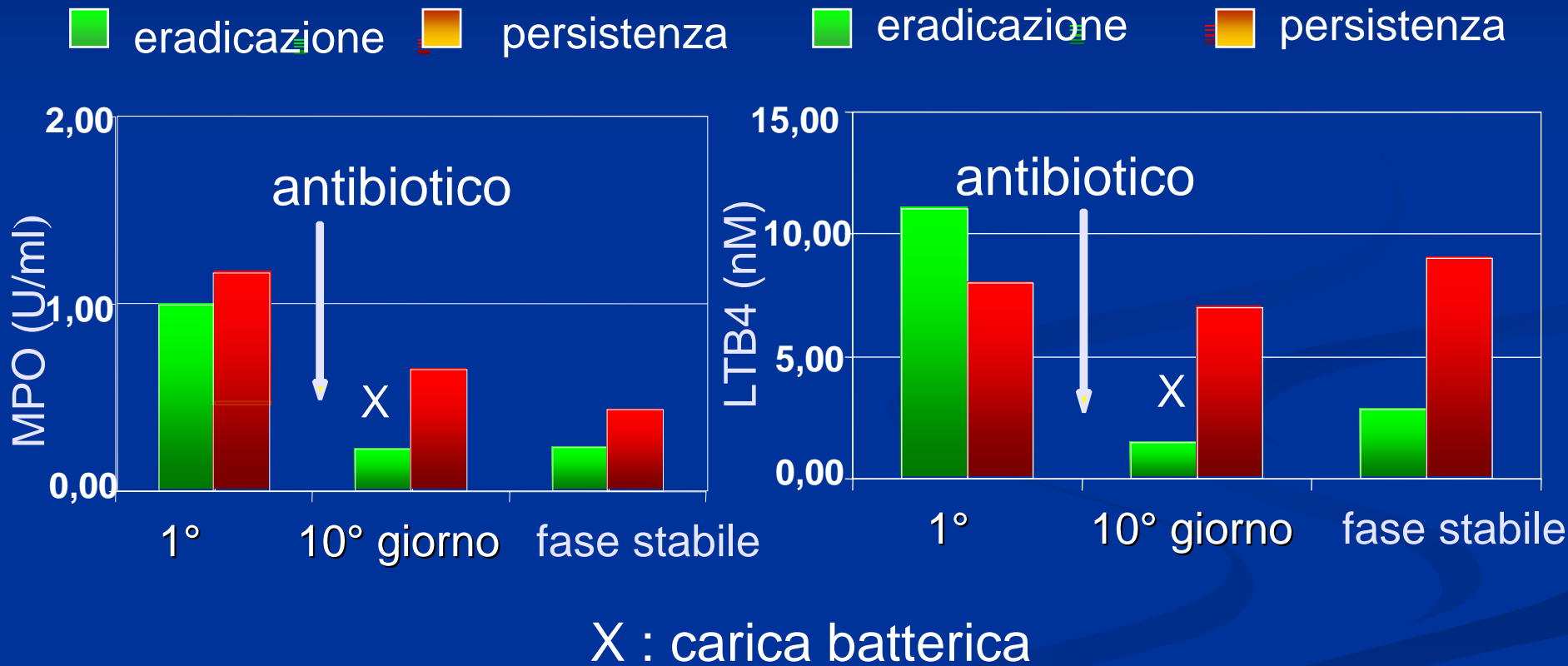
L'outcome primario di un trattamento è eradicare perchè l'eradicazione si associa:

- a maggiore riduzione della flogosi e minore infiammazione in fase stabile*
- aumenta l'intervallo di tempo fra le riacutizzazioni
- minore tendenza a sviluppare resistenza
(**batteri morti, no mutati**)

White et al. AJRCCM 2002;165:A268

**White AJ, Gompertz S et al. Thorax 2003; 58: 680-685*

Eradicazione: calo dei mediatori flogogeni nelle vie aeree e minore infiammazione in fase stabile dopo terapia antibiotica



Riacutizzazione di BPCO: l'importanza di una terapia precoce

E' stato validato che i pazienti che ricevono
“ un trattamento adeguato e tempestivo “
guariscono più rapidamente di altri
che ricevono una terapia inadeguata e tardiva

L'intervento terapeutico precoce:

- ➔ limita la gravità dell'episodio acuto
- ➔ riduce il rischio di ospedalizzazione
- ➔ migliora la qualità di vita
- ➔ rallenta la progressione della malattia

Wilkinson TMA et al: Eur Respir J 2003;;45 (S):237-238
Wilkinson TMA et al: Thorax 2003:58 (SIII):74

La scelta corretta di un antibiotico non può non tener conto

della caratteristica

FARMACOCINETICA

- biodisponibilità dopo la somministrazione
- legame proteico
- metabolismo
- clearance

della sua **attività**

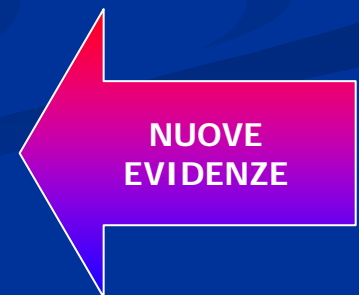
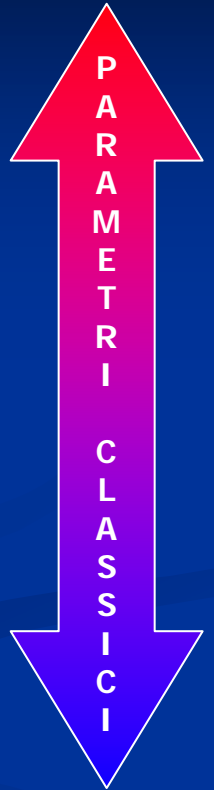
FARMACODINAMICA

cioè la correlazione tra

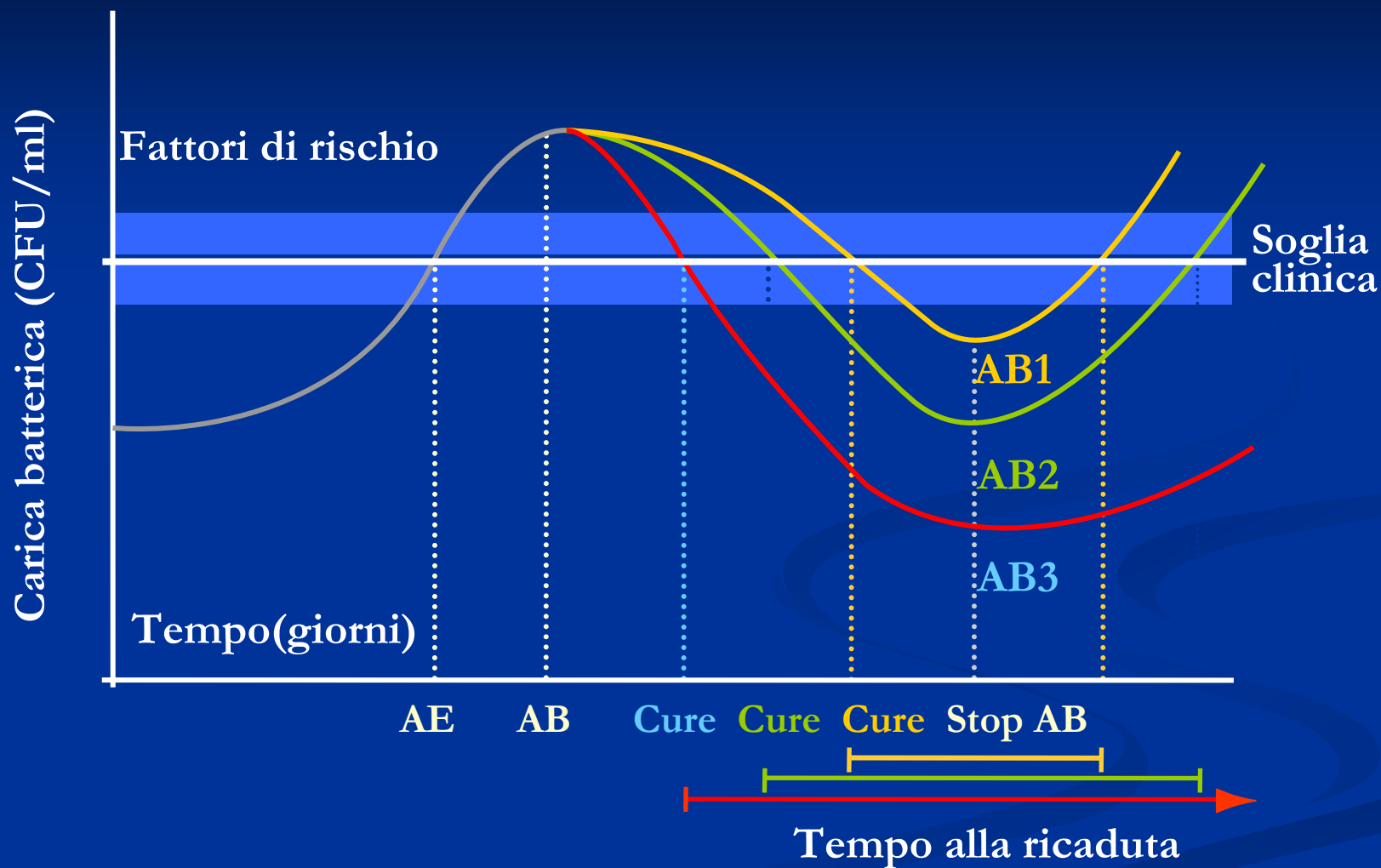
batterio – antibiotico – paziente

della sua **capacità**

a dar luogo ad un maggior o minor numero di ceppi batterici resistenti



Eradicazione e intervallo libero da sintomi: fall & rise



Fallimento del trattamento: fattori di rischio

Frequenza di riacutizzazioni

Ball et al. QJM 1995
Seemungal et al AJRCCM 1998
Dewan et al. Chest 2000
Miravittles et al Eur Respir J 2001

Gravità del danno respiratorio (FEV₁)

Dewan et al. Chest 2000
Miravittles et al Respiration 2000

**Cardiopatía ischemica/
Insufficienza cardiaca congestizia**

Ball et al. QJM 1995
Adams et al Chest 2000
Miravittless et al. Eur. Respir J 2001

**Età avanzata
Frequenza di visite**

Antonelli et al. Eur Respir J 1997
Miravittless et al. Eur Rspir J 2001

**Trattamento stabile con steroidi
Uso di ossigeno domiciliare
Storia di precedenti polmoniti
Ipersecrezione cronica mucosa**

Dewan et al Chest 2000
Dewan et al Chest 2000
Dewan et al Chest 2000

Miravittles et al Respiration 2000

Conclusioni

- **I batteri colonizzano il tratto respiratorio inferiore e causano riacutizzazioni**
- **I batteri stimolano la risposta infiammatoria dell'ospite mediante rilascio di citochine con danneggiamento delle vie aeree**
- **Gli antibiotici migliorano il quadro clinico; il loro impiego deve ispirarsi all'eradicazione batterica e al controllo delle recidive**