

# Uso degli antibiotici guidato dalla procalcitonina nelle riacutizzazioni di BPCO

## Procalcitonin-guided treatment on antibiotic use in COPD exacerbations

### Introduzione

La storia naturale della Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è caratterizzata da episodi ricorrenti di peggioramento della sintomatologia denominati riacutizzazioni. Le riacutizzazioni ricoprono un ruolo rilevante nella manifestazione clinica della BPCO in quanto impattano in maniera negativa sull'accelerato declino funzionale, sul peggioramento della qualità di vita e sulla mortalità a breve e lungo termine. Inoltre sono legate alla maggior parte dei costi socio-sanitari per tale patologia<sup>1</sup>. Dal punto di vista eziologico le principali cause di riacutizzazione della BPCO sono le infezioni delle vie respiratorie<sup>2</sup>.

**Le principali cause di riacutizzazione della BPCO sono le infezioni delle vie respiratorie.**

Uno studio condotto su pazienti ospedalizzati per riacutizzazione di BPCO ha identificato nel 75% circa dei casi di riacutizzazione una eziologia infettiva così ripartita: in un quarto dei casi circa una eziologia esclusivamente batterica, in un quarto esclusivamente virale ed in un quarto una coinfezione virale e batterica<sup>3</sup>. È stato dimostrato che le riacutizzazioni ad eziologia infettiva, soprattutto in caso di coinfezioni virali/batteriche, tendono ad avere una manifestazione clinica più severa<sup>3,4</sup>. A tale proposito è interessante evidenziare come uno studio recente, utilizzando un modello sperimentale in vivo di riacutizzazione di BPCO virus-indotta, abbia dimostrato che l'infezione virale porta a successivo aumento della carica batterica a livello delle vie aeree<sup>5</sup>, suggerendo che l'infezione virale stessa faciliti una successiva infezione batterica. Nel loro insieme questi dati dimostrano il ruolo cardine delle infezioni respiratorie nel promuovere e/o scatenare eventi di riacutizzazione. L'identificazione del ruolo delle infe-

zioni a carico delle vie respiratorie nella eziologia delle riacutizzazioni di BPCO ha posto il problema della gestione farmacologica e soprattutto antimicrobica di tali episodi.

**Strumenti diagnostici e/o biomarcatori in grado di identificare un'eziologia infettiva delle riacutizzazioni consentirebbero di ottimizzare l'uso della terapia antibiotica.**

Avere a disposizione strumenti diagnostici e/o biomarcatori in grado di identificare un'eziologia infettiva, ed in particolare batterica, delle riacutizzazioni consentirebbe di ottimizzare l'uso della terapia antibiotica evitandone usi inappropriati e limitandone il sovrautilizzo.

### Antibiotici in riacutizzazione di BPCO

Secondo le attuali linee guida, gli antibiotici dovrebbero essere somministrati in corso di riacutizzazione di BPCO a quei pazienti che presentino aumento della dispnea, aumento della quantità di escreato e della purulenza dell'espettorato (Evidenza B) oppure che abbiano due su tre dei sopracitati sintomi, se uno dei due è l'aumentata purulenza dell'espettorato (Evidenza C) oppure soggetti ospedalizzati e che richiedano ventilazione meccanica (invasiva o non invasiva) (Evidenza B). La durata raccomandata della terapia antibiotica è solitamente di 5-10 giorni (Evidenza D)<sup>1</sup>.

Tuttavia, l'evidenza di efficacia della terapia antibiotica nelle riacutizzazioni a gestione domiciliare (meno severe) è alquanto dibattuta. Una recente metanalisi ha infatti evidenziato come la terapia antibiotica abbia dimostrato effetti statisticamente positivi



Giacomo Forini  
Francesca Torsani  
Laura Aspidistria  
Federico Bellini  
Marco Contoli (foto)

Centro Interdipartimentale per lo Studio delle Malattie Infiammatorie delle Vie Aeree e Patologie Fumo-Correlate (CEMICEF), Sezione di Medicina Interna e Cardio-Respiratoria, Università di Ferrara

#### Parole chiave

BPCO • Infezioni • Riacutizzazioni • Antibiotici • Procalcitonina

#### Key words

COPD • Infections • Exacerbations • Antibiotics • Procalcitonin



Marco Contoli  
Centro Interdipartimentale per lo Studio delle Malattie Infiammatorie delle Vie Aeree e Patologie Fumo-Correlate (CEMICEF), Sezione di Medicina Interna e Cardio-Respiratoria  
Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Ferrara  
via Ariosto  
44121 Ferrara  
ctm@unife.it

per tutti gli *outcome* clinici esaminati nei pazienti ricoverati in terapia intensiva per riacutizzazione di BPCO.

**L'evidenza di efficacia della terapia antibiotica nelle riacutizzazioni a gestione domiciliare è alquanto dibattuta.**

Tuttavia, per i pazienti ambulatoriali o ricoverati senza necessità di supporto ventilatorio, i risultati sono contrastanti e non conclusivi<sup>6</sup>. La metanalisi ha infatti evidenziato come la terapia antibiotica non dimostri una riduzione significativa del rischio di fallimento terapeutico se l'analisi viene ristretta ai pazienti ambulatoriali e per gli antibiotici attualmente in uso corrente.

**L'uso indiscriminato della terapia antibiotica in situazioni cliniche per le quali non vi è un'evidenza documentata rappresenta uno dei principali problemi della sanità moderna.**

L'uso indiscriminato/sovrautilizzo della terapia antibiotica in situazioni cliniche per le quali non vi è un'evidenza documentata rappresenta uno dei principali problemi della sanità moderna.

È necessario pertanto individuare dei biomarcatori che aiutino ad identificare quei pazienti che possano beneficiare o meno di terapia antibiotica. Questo consentirebbe di limitare il rischio di insuccesso terapeutico, ma anche di utilizzo improprio che può portare ad un aumento ingiustificato di possibili effetti collaterali e rischio di isolamento di farmaco resistenza.

## Utilizzo di antibiotico terapia per riacutizzazione di BPCO guidato da biomarcatori di eziologia infettiva

Precedenti studi hanno indagato il ruolo della procalcitonina (PCT) come biomarcatore di infezione batterica per guidare il trattamento antibiotico nelle infezioni respiratorie, ovvero sulla possibilità di sospendere o non intraprendere terapia antibiotica in caso di bassi valori di PCT. La Tabella I riporta i principali studi che hanno valutato la validità dei livelli sierici di PCT nella scelta.

**La PCT è una piccola molecola normalmente non rilevabile nel plasma che aumenta marcatamente nelle infezioni batteriche, ma non in quelle virali.**

La PCT è una piccola molecola che normalmente non è rilevabile nel plasma e che aumenta marcatamente nelle infezioni batteriche, specialmente quelle associate a sepsi, mentre non aumenta in quelle virali o nelle flogosi di origine autoimmune.

Uno studio condotto in pazienti ospedalizzati per sospetta infezione a carico delle vie aeree inferiori ha dimostrato come una terapia antibiotica guidata dai livelli di PCT permetta di ridurre con sicurezza il sovrautilizzo di antibiotici nei pazienti affetti da infezioni del tratto respiratorio inferiore<sup>7</sup>.

**Uno studio ha dimostrato come una terapia antibiotica guidata dai livelli di PCT permetta di ridurre con sicurezza il sovrautilizzo di antibiotici nei pazienti affetti da infezioni del tratto respiratorio inferiore.**

Sulla base dei dati raccolti da tale studio, bassi livelli sierici di PCT da 0,1 µg/L fino a meno di 0,25 µg/L sarebbero in grado di identificare quei pazienti senza infezione batterica clinicamente rilevante, per i quali quindi può non essere intrapresa una terapia antimicrobica in modo sicuro.

In un altro studio condotto da Stolz e collaboratori<sup>8</sup>, i pazienti con riacutizzazione di BPCO che accedevano al pronto soccorso erano randomizzati in 2 gruppi: un gruppo che riceveva la terapia standard con antibiotici iniziati in base alle attuali linee guida ed un altro gruppo in cui la terapia era scelta in base ai livelli di PCT. A livelli di PCT < 0,1 µg/L non venivano utilizzati antibiotici, in quanto l'infezione non veniva considerata batterica; se la PCT era tra 0,1 e 0,25 µg/L l'infezione batterica era considerata possibile e l'utilizzo degli antibiotici veniva deciso in base alla stabilità delle condizioni cliniche del paziente; se invece la PCT superava 0,25 µg/L questo valore era considerato indicativo di infezione batterica e veniva intrapresa una terapia antibiotica. I risultati di questo studio dimostrano che l'utilizzo dei livelli di PCT come guida alla terapia riduce l'esposizione dei pazienti ad antibiotici nei casi di riacutizzazione di BPCO.

**Secondo alcuni autori i livelli di PCT come guida alla terapia ridurrebbero l'esposizione dei pazienti ad antibiotici nei casi di riacutizzazione di BPCO.**

Inoltre questa differenza di trattamento iniziale non ha avuto conseguenze nell'utilizzo di antibiotici nei 6 mesi successivi all'ospedalizzazione, che è risultato uguale nei 2 gruppi, né sul tempo alla successiva riacutizzazione.

Infine, uno studio multicentrico nazionale italiano patrocinato dall'AIFA<sup>9</sup>, seppur non conclusivo dal punto di vista statistico riguardo la non inferiorità della terapia antibiotica guidata dalla PCT sierica nei confronti della terapia standard, ha suggerito che la terapia antibiotica può essere interrotta 3 giorni dopo l'inizio in maniera sicura in termini di rischio a lungo termine di ricaduta in caso di bassi livelli di PCT. È interessante notare che i pazienti arruolati nello studio erano stati ospedalizzati per riacutizzazione di BPCO

**Tabella I.** Principali studi che hanno valutato l'impegno dei valori sierici di PCT nel guidare l'utilizzo o la sospensione della terapia antibiotica in corso di riacutizzazione di BPCO e/o infezione a carico delle vie aeree inferiori.

Studio	Popolazione inclusa nello studio	Valori di procalcitonina utilizzati	Outcome
<ul style="list-style-type: none"> <li>Christ-Crain M, et al. <i>Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial.</i> Lancet 2004;363:600-7.</li> </ul>	243 pazienti con sospetta infezione delle basse vie respiratorie randomizzati in due gruppi: <ul style="list-style-type: none"> <li>gruppo standard (119) a cui veniva assegnata una terapia antibiotica standardizzata</li> <li>gruppo PCT (124), trattato con una terapia guidata dai valori di PCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PCT &lt; 0,25 µg/L l'infezione non è considerata batterica</li> </ul>	La terapia guidata dalla PCT ha ridotto sostanzialmente l'uso di antibiotici nelle infezioni delle basse vie respiratorie, senza compromettere l' <i>outcome</i> clinico.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Christ-Crain M, et al. <i>Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial.</i> Am J Respir Crit Care Med 2006;174:84-93.</li> </ul>	302 pazienti con sospetta polmonite acquisita in comunità randomizzati in due gruppi: <ul style="list-style-type: none"> <li>gruppo controllo (151) che riceveva una terapia antibiotica secondo l'usuale pratica clinica.</li> <li>gruppo PCT (151) in cui il trattamento antibiotico veniva guidato dai livelli sierici di PCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PCT &lt; 0,1 µg/L no terapia antibiotica</li> <li>0,1 µg/L PCT &lt; 0,25 µg/L terapia antibiotica sconsigliata</li> <li>PCT &gt; 0,25 µg/L terapia antibiotica consigliata</li> </ul>	La terapia guidata dai livelli di PCT ha consentito di ridurre sia l'utilizzo totale di antibiotici nelle CAP che la durata della terapia antibiotica stessa, rispetto ai pazienti trattati secondo le attuali linee guida, con <i>outcome</i> simili in entrambi i gruppi.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Schuetz P, et al. <i>Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial.</i> JAMA 2009;302:1059-66.</li> </ul>	Trial multicentrico randomizzato, controllato che ha coinvolto 1359 pazienti con infezioni del tratto respiratorio inferiore, suddivisi in due gruppi: <ul style="list-style-type: none"> <li>gruppo PCT, in cui la somministrazione di antibiotici era guidata dai livelli di PCT (con <i>cutoff</i> predefiniti per iniziare o terminare la terapia)</li> <li>gruppo controllo, trattato secondo le attuali linee guida</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PCT &lt; 0,1 µg/L terapia antibiotica fortemente sconsigliata</li> <li>PCT &lt; 0,25 µg/L terapia antibiotica sconsigliata</li> <li>PCT &gt; 0,25 µg/L terapia antibiotica consigliata</li> <li>PCT &gt; 0,5 µg/L terapia antibiotica fortemente consigliata</li> </ul>	Il tasso di <i>outcome</i> avversi era simile nei due gruppi, mentre la durata della terapia antibiotica e gli eventi avversi associati alla stessa erano minori nel gruppo PCT rispetto al gruppo controllo.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Stolz D, et al. <i>Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy.</i> Chest 2007;131:9-19.</li> </ul>	208 pazienti ospedalizzati per riacutizzazione di BPCO con criteri clinici per assunzione di antibioticotera, randomizzati in due gruppi: <ul style="list-style-type: none"> <li>terapia antibiotica standard</li> <li>terapia guidata dai livelli di procalcitonina sierica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PCT &lt; 0,1 µg/L considerata non batterica: non venivano utilizzati antibiotici</li> <li>0,1 µg/L &lt; PCT &lt; 0,25 µg/L possibile infezione batterica: antibioticotera basata sulla clinica</li> <li>PCT &gt; 0,25 µg/L considerata infezione batterica: somministrata terapia antibiotica</li> </ul>	La terapia guidata dalla PCT ha consentito di ridurre gli antibiotici prescritti e l'esposizione agli antibiotici rispetto alla terapia standard. L' <i>outcome</i> clinico ed il miglioramento del FEV <sub>1</sub> a 14 giorni e a 6 mesi non differivano significativamente nei due gruppi, così come il numero di successive riacutizzazioni, di riospedalizzazioni ed il tempo medio trascorso fino alla successiva riacutizzazione.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Verduri A, et al. <i>Antibiotic treatment of severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with procalcitonin: a randomized noninferiority trial.</i> PLoS ONE 2015; 10:e0118241.</li> </ul>	184 pazienti ospedalizzati per riacutizzazione di BPCO suddivisi in due gruppi: <ul style="list-style-type: none"> <li>gruppo standard che riceveva terapia antibiotica per 10 giorni</li> <li>gruppo PCT che riceveva terapia antibiotica per 3 o 10 giorni in base ai livelli di PCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PCT ≥ 0,25 µg/L nei primi 3 gg di terapia antibiotica: continua terapia per 10 gg</li> <li>0,1 µg/L ≤ PCT &lt; 0,25 µg/L nei primi 3 gg di terapia antibiotica: continua antibiotico solo se il paziente è instabile o è in insufficienza respiratoria</li> <li>PCT &lt; 0,1 µg/L nei primi 3 giorni di terapia antibiotica: stop terapia dopo 3 giorni</li> </ul>	Il tasso di riacutizzazioni di BPCO a 6 mesi non era significativamente differente nei due gruppi. Nel gruppo PCT circa il 50% dei pazienti era stato trattato per 3 giorni, senza differenze nell' <i>outcome</i> rispetto ai pazienti trattati per 10 giorni.

e presentavano (da protocollo di inclusione) tutti e tre i criteri di *Anthonisen* (aumento della dispnea, dell'escreato e della purulenza dell'espettorazione) ovvero avevano indicazione per antibioticotera come suggerito dalle linee guida.

Una recente metanalisi<sup>10</sup> condotta su 691 pazienti ospedalizzati per riacutizzazione di BPCO ha concluso

che la terapia antibiotica (continuazione vs sospensione) guidata dai livelli di PCT riduce l'eccessivo utilizzo di antibiotici rispetto al trattamento secondo lo *standard care*, senza aumentare la mortalità o l'insuccesso terapeutico. Inoltre non è stata osservata una differenza statisticamente significativa nel tasso di ospedalizzazione e riacutizzazione nei mesi successivi.

## Conclusioni

Il trattamento e la prevenzione delle riacutizzazioni di BPCO rappresentano due degli *outcome* più importanti nella gestione della BPCO. Le infezioni a carico delle vie aeree sono la principale causa di riacutizzazione. L'uso dell'antibioticoterapia nelle riacutizzazioni di BPCO è un argomento molto dibattuto con importanti ripercussioni pratiche in ambito clinico. La disponibilità di un biomarcatore in grado di poter guidare l'uso di antibioticoterapia consentirebbe una ottimizzazione del trattamento delle riacutizzazioni. Inoltre consentirebbe un migliore controllo della spesa sanitaria e del rischio di effetti collaterali, quali soprattutto l'isolamento di farmacoresistenze legate all'uso indiscriminato di antibiotici.

**La disponibilità di un biomarcatore in grado di guidare l'antibioticoterapia consentirebbe l'ottimizzazione del trattamento delle riacutizzazioni e il controllo della spesa sanitaria e del rischio di effetti collaterali.**

Dalle evidenze disponibili in letteratura emerge l'utilità dei livelli sierici di PCT nel guidare la terapia antibiotica (continuazione vs sospensione) in corso di riacutizzazione di BPCO. Purtroppo l'utilizzo della PCT può essere impiegato solo in un *setting* di ricovero ospedaliero, e non nella gestione domiciliare delle riacutizzazioni di BPCO, situazione nella quale l'evidenza di efficacia della antibioticoterapia è limitata. È auspicabile che nuovi studi possano identificare, nell'immediato futuro, biomarcatori di possibile utilizzo routinario anche in *setting* non ospedalieri in grado di fornire strumenti utili nel management delle riacutizzazioni di BPCO.

## Bibliografia

- 1 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global Strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2015)*. Available from: [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)
- 2 Wedzicha JA, Seemungal TA. *COPD exacerbations: defining their cause and prevention*. *Lancet* 2007;370:786-96.
- 3 Papi A, Bellettato C, Braccioni F, et al. *Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations*. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1114-21.
- 4 Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. *Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease*. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1618-23.
- 5 Mallia P, Footitt J, Sotero R, et al. *Rhinovirus infection induces degradation of antimicrobial peptides and secondary bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease*. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:1117-24.
- 6 Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, et al. *Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD010257.
- 7 Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. *Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial*. *Lancet* 2004;363:600-7.
- 8 Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, et al. *Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy*. *Chest* 2007;131:9-19.
- 9 Verduri A, Luppi F, D'Amico R, et al. *Antibiotic treatment of severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with procalcitonin: a randomized noninferiority trial*. *PLoS ONE* 2015;10:e0118241.
- 10 Lin C, Pang Q. *Meta-analysis and systematic review of procalcitonin-guided treatment in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease*. *Clin Respir J* 2016 doi: 10.1111/crj.12519 [Epub ahead of print].

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.