

Macrolidi nelle bronchiectasie non-fibrocistiche

Macrolides in non-cystic fibrosis bronchiectasis

Riassunto

La broncopneumopatia bronchiectasica non-fibrocistica (non-FC) rappresenta uno stato morboso caratterizzato dall'infiammazione persistente delle vie aeree con conseguente alterazione strutturale del sistema bronchiale a decorso cronico, la cui storia clinica si caratterizza per l'alternanza di fasi di attenuazione ad episodi di riacutizzazione con peggioramento dei sintomi respiratori. Abbiamo esaminato le più recenti evidenze sulla terapia a lungo termine con macrolidi per valutare quale sia la reale efficacia di un trattamento con basse dosi di farmaco adottato in pazienti affetti da bronchiectasie non-FC. La letteratura dimostra la concreta attività di questo regime terapeutico nel ridurre il numero di riacutizzazioni ed il volume dell'espettorato nelle 24 ore, con effettivo miglioramento della qualità della vita e del grado di dispnea.

Summary

Non-cystic fibrosis (non-FC) bronchiectasis represents a condition characterized by persistent inflammation of the airways with consequent structural alteration of the bronchial system, a chronic course and a clinical history characterized by the alternation of attenuation phases to exacerbation episodes with worsening of respiratory symptoms. We reviewed the current evidence on long-term macrolides in order to assess the real effectiveness of low-dose maintenance therapy in patients with non-FC bronchiectasis, demonstrating their actual pharmacological activity in reducing the number of exacerbations with an effective improvement in quality of life and dyspnea, as well as a significant reduction in the volume of the expectoration in 24 hours.

Introduzione

Le bronchiectasie sono definite come una alterazione strutturale del sistema bronchiale a vario livello della sua complessiva canalizzazione, che si estrinseca con dilatazione del lume e compromissione strutturale della parete bronchiale, quale conseguenza di ripetute infezioni e susseguenti episodi infiammatori, in grado di ripercuotersi anche sul circostante parenchima polmonare¹.

Tali condizioni stabiliscono uno stato morboso persistente responsabile di forme più o meno spiccate di invalidità e creano i presupposti di una vera e propria broncopneumopatia cronica con tutte le sue sequele. Numerosi sono infatti gli studi che suggeriscono che le vie respiratorie di quasi tutti i pazienti con bronchiectasie, anche quelle di coloro che sono clinicamente stabili, risultano cronicamente infettate da batteri patogeni. Quelli di più

frequente riscontro sono: *Haemophilus influenzae* (47-55%) e *Pseudomonas aeruginosa* (12-26%)².

Patogenesi

Alla base di questa condizione possono esserci stati patologici (su base *malformativa*, legati cioè a eventi etiopatogenetici occorsi nel periodo embrio-fetale, o *acquisita*, che possono avere carattere *primitivo* o *secondario* ad altre situazioni morbose o ad anomalie del tutto *estrinseche* al sistema bronchiale) che compromettendo la *clearance* mucociliare, determinano ristagno del muco ed espongono l'epitelio bronchiale a ripetute colonizzazioni batteriche³. L'infezione cronica promuove processi infiammatori su base neutrofilica inducendo un circolo vizioso di infezione e infiammazione che esita nel rimodellamento della parete dei bronchi⁴.



Marco Mosella (foto)
Mariasofia Accardo
Alessandro Sanduzzi Zamparelli

Dipartimento di Medicina Clinica
e Chirurgia, Divisione di Malattie
Respiratorie, Università degli Studi
di Napoli Federico II, Napoli

Parole chiave

Macrolidi • Bronchiectasie non-fibrocistiche • Terapia a lungo termine

Key words

Macrolides • Non-cystic fibrosis bronchiectasis • Long-term therapy

Ricevuto il 20-7-2017.

Accettato il 22-8-2017.



Marco Mosella
Dipartimento di Medicina Clinica
e Chirurgia
Divisione di Malattie Respiratorie,
Università degli Studi di Napoli
Federico II
via Pansini, 5
80131 Napoli
moselladmarco@gmail.com

Bronchiectasie

L'alterazione bronchiectasica rappresenta una situazione anatomopatologica irreversibile che può assumere un peso variabile sul piano clinico in relazione alla sua estensione e in rapporto ai fenomeni da essa suscitati.

L'alterazione bronchiectasica rappresenta una situazione anatomopatologica irreversibile che può assumere un peso variabile sul piano clinico in relazione alla sua estensione e in rapporto ai fenomeni da essa suscitati.

In senso *topografico* le bronchiectasie possono riguardare uno o più segmenti, un intero lobo, un intero polmone, oppure essere dislocate bilateralmente su territori segmentari o lobari; sotto l'aspetto *morfologico* possono essere cilindriche, fusiformi, sacciformi, ampollari, moniliformi, miste. Dal punto di vista istologico la mucosa presenta iperplasia delle cellule caliciformi e degli acini ghiandolari, notevole è l'infiltrazione granulocitaria da flogosi purulenta del corion e della sottomucosa, e vivace è la presenza di capillari neofornati a parete esilissima appartenenti al sistema delle arterie bronchiali ¹.

Manifestazioni cliniche

I pazienti affetti da malattia bronchiectasica non-fibrocistica manifestano quotidiana emissione di volumi aumentati di secrezioni bronchiali, agevolata sovente da determinati decubiti (sino a quadri di disprotidemia secondaria a marcata dispersione proteica da broncorrea mucopurulenta), tosse, manifestazioni emoftoiche, talora emottisi, dispnea, cianosi, astenia e febbre, che disegnano un quadro patologico ad impronta cronicizzante tale da determinare un progressivo depauperamento della funzione polmonare, peggioramento dello stato di salute generale, della qualità di vita e precoce mortalità ⁵.

Da quanto detto, emerge chiaramente che la malattia bronchiectasica, il cui decorso cronico alterna fasi di relativa attenuazione a episodi di recrudescenza, rappresenta un rilevante problema di sanità pubblica anche in considerazione del fatto che colpisce sia soggetti in giovane età, riducendone notevolmente l'attività scolare, che quelli in età adulta compromettendone la capacità lavorativa ².

Macrolidi nelle bronchiectasie non fibrocistiche (non-FC)

Numerosi sono stati negli anni gli approcci terapeutici posti in essere nel tentativo di limitare le se-

quele derivanti dalla naturale evoluzione della malattia bronchiectasica. Nota è l'azione svolta dai patogeni responsabili della colonizzazione o delle ricorrenti infezioni bronchiali nei pazienti con bronchiectasie ed il loro ruolo nella cronicizzazione della patologia; riteniamo pertanto importante la valutazione del ruolo svolto dall'adozione di una terapia a basso dosaggio e a lungo termine con molecole che offrano, a corollario della primaria attività antibiotica, azioni che rinforzino il risultato terapeutico raggiungibile. È ormai noto che i macrolidi sono dotati di proprietà antibatteriche, antinfiammatorie ed immunomodulanti ^{6,7} e dalle evidenze disponibili si è cercato di capire se queste loro proprietà potessero determinare degli effettivi giovamenti sia in termini di riduzione del numero di esacerbazioni che di attenuazione del declino della funzione respiratoria e dunque di miglioramento della qualità di vita anche nei pazienti affetti da bronchiectasie non-FC.

La terapia a lungo termine con macrolidi viene sempre più frequentemente prescritta nei pazienti con bronchiectasie non-FC.

La terapia antibiotica infatti rappresenta una pietra miliare nel trattamento delle bronchiectasie, ma la terapia a lungo termine con macrolidi viene sempre più frequentemente prescritta nei pazienti con bronchiectasie non-FC, ancora solo come empirica estensione della loro provata efficacia nel *management* di alcune patologie croniche delle vie aeree come la fibrosi cistica e la panbronchiolite diffusa ^{7,8}.

La buona diffusione ed elevata concentrazione intracellulare dei macrolidi li rende idonei al trattamento di varie infezioni da germi intracellulari.

I macrolidi costituiscono una famiglia di antibiotici molto utilizzata per vari motivi: il loro ampio spettro d'azione si adatta bene a varie infezioni batteriche delle vie respiratorie; la loro buona diffusione ed elevata concentrazione intracellulare li rende idonei al trattamento di varie infezioni da germi intracellulari; la semplice posologia, soprattutto per i nuovi macrolidi con lunga emivita che permette la monosomministrazione giornaliera. Alla buona tollerabilità tuttavia possono associarsi effetti collaterali di una certa rilevanza quali episodi occasionali di disturbi gastrici dose-dipendenti, aritmie, ototossicità e sordità transitoria favorite in caso di insufficienza renale o epatica, nonché forme di colestasi epato-canalicolare per dosi elevate; segnaliamo inoltre che i macrolidi a 14 atomi (eritromicina) essendo antagonisti della motilina (ormone peptidico prodotto dalle cellule del duodeno e della prima porzione del digiuno che stimola le fibre colinergiche pre- e postgangliari del parasimpatico liberando acetilcolina, che interagendo con il sistema nervoso enterico stimola la

funzionalità muscolare del tratto interessato), possono modificare, nei pazienti in politerapia, l'assorbimento di alcuni farmaci⁹. I macrolidi sono chimicamente caratterizzati da un anello lattonico macrociclico contenente 14, 15 o 16 atomi di carbonio al quale sono legate una o più molecole di deossizuccheri e deossiamminozuccheri⁶. Sono agenti batteriostatici il cui spettro d'azione comprende vari cocchi (Stafilococchi e Streptococchi), bacilli ed anaerobi sia Gram positivi che Gram negativi, *Rickettsie*, *Clamydie*, *Mycoplasma pneumoniae*, spirochete, micobatteri atipici e *Toxoplasma gondii*; non hanno azione battericida nei confronti dello *Pseudomonas aeruginosa*, ma sono in grado di inibirne la formazione del biofilm e la produzione di tossine¹⁰. Il meccanismo d'azione si fonda sulla capacità di inibire la sintesi proteica legandosi alla subunità ribosomiale 50s bloccando così lo stato di traslocazione durante il quale una molecola di tRNA si muove sul ribosoma dal sito accettore al sito donatore, provocando in tal modo l'arresto della riproduzione batterica⁶.

I macrolidi sono in grado di downregolare l'infiammazione e accrescere o ridurre l'attivazione del sistema immunitario in misura tempo e dose dipendente.

Accanto alla classica azione antimicrobica questa classe di antibiotici possiede anche proprietà immunomodulanti: i macrolidi infatti sono in grado di downregolare l'infiammazione e accrescere o ridurre l'attivazione del sistema immunitario in misura tempo e dose dipendente; la loro azione include l'inibizione della sintesi di agenti pro-infiammatori da parte di batteri, eosinofili, neutrofili e cellule epiteliali, e la stimolazione dell'azione fagocitica dei macrofagi alveolari. Si è osservato inoltre, sia *in vitro* che *in vivo*, che sono in grado di ridurre il numero e la migrazione dei linfociti T all'epitelio delle vie aeree, di inibire l'attivazione e la mobilitazione dei neutrofili, accelerarne l'apoptosi e ridurre la produzione di specie reattive dell'ossigeno⁷.

La revisione sistematica della letteratura degli ultimi dieci anni evidenzia il crescente interesse della comunità scientifica circa la possibilità di ottenere evidenze sulla reale efficacia di regimi terapeutici con macrolidi a basso dosaggio e a lungo termine nel trattamento delle bronchiectasie non-FC. Ciò in considerazione del fatto che la broncopneumopatia cronica bronchiectasica porta a considerare quali "*loci minoris resistentiae*" la cronica infiammazione della mucosa bronchiale, la eterogeneità dei batteri che possono colonizzare i bronchi malacici, nonché la produzione di biofilm da parte di *Pseudomonas aeruginosa*. Tuttavia l'impiego dei macrolidi a tale scopo è stato oggetto solo di un ristretto numero di studi clinici randomizzati controllati (RCTs) che comparavano tali antibiotici a placebo. La popolazione target inclusa in questi studi comprendeva soggetti con diagnosi provata di bronchiectasie non-FC alla TC ad alta risoluzione, clinicamente stabili

e con storia di riacutizzazioni nell'anno precedente. Gli *outcome* che sono stati valutati sono il numero di esacerbazioni, la funzione polmonare (modifiche del FEV₁ durante lo studio), la qualità di vita (*Saint George's Respiratory Questionnaire-SGRQ* e altre scale della dispnea), il volume dello sputo nelle 24 ore, gli indici di infiammazione delle vie aeree (cambiamento nei livelli dei *marker* infiammatori su liquido di lavaggio bronco-alveolare), l'eradicazione dei patogeni isolati, gli eventi avversi e lo sviluppo di resistenze.

I tre maggiori RCT presenti in letteratura sono: lo studio EMBRACE (*Effectiveness of Macrolids in patients with Bronchiectasis using Azithromycin to Control Exacerbation*), lo studio BAT (*Bronchiectasis and long-term Azithromycin Treatment*) e lo studio BLESS (*Bronchiectasis and Low dose Erythromycin Study*). Si tratta in tutti e tre i casi di studi condotti in doppio cieco che mettono a confronto il trattamento a lungo termine di un macrolide con il placebo.

Il primo in ordine di tempo è lo studio EMBRACE in cui nel 2012 Wong et al. hanno valutato quali *endpoint* principali il numero di esacerbazioni, i cambiamenti nel FEV₁ prima della broncodilatazione ed eventuali cambiamenti della qualità della vita valutata attraverso il SGRQ in 141 pazienti randomizzati tra il trattamento con azitromicina (500 mg tre volte a settimana per sei mesi) e il placebo¹¹. Dopo sei mesi di osservazione è emerso come il trattamento con azitromicina riduca il numero di esacerbazioni richiedenti un trattamento antibiotico ($p < 0,0001$) e aumenti il tempo medio di benessere antecedente la prima esacerbazione di più del 25% ($p < 0,0001$).

Dallo studio EMBRACE è emerso come il trattamento con azitromicina riduca il numero di esacerbazioni richiedenti un trattamento antibiotico e aumenti il tempo medio di benessere antecedente la prima esacerbazione.

Inoltre tale studio ha evidenziato che gli effetti del trattamento sulle esacerbazioni persistevano oltre i sei mesi di trattamento previsto. Per quanto concerne gli altri due *outcome* è emerso come l'azitromicina non abbia effetti statisticamente significativi né sul FEV₁ né sulla qualità della vita valutata con SGRQ.

Lo studio BAT condotto nel 2013 ha dimostrato che il trattamento con azitromicina (250 mg al giorno per 12 mesi) riduce significativamente il numero di riacutizzazioni rispetto al placebo (rispettivamente 0 versus 2 durante il trattamento, $p < 0,001$)¹². Il numero di pazienti infatti, con almeno una riacutizzazione durante lo studio, è stato dell'80% nel gruppo placebo e del 46,5% nel gruppo azitromicina con una riduzione del rischio assoluto del 34%. Diversamente dall'EMBRACE lo studio BAT ha fatto osservare come l'azitromicina sia in grado di ridurre significativamente il declino del FEV₁ e della Capacità Vitale Forzata (CVF) che caratterizzano l'andamento della pneumopatia bronchiectasica ($p = 0,047$ e

$p = 0,020$ vs placebo rispettivamente), di determinare un significativo miglioramento della qualità della vita, evidenziato dall'incremento del punteggio dell'SGRQ, e inoltre di garantire una minore severità del quadro sintomatologico rispetto al gruppo placebo ($p = 0,047$).

Lo studio BAT ha fatto osservare come l'azitromicina sia in grado di ridurre il declino del FEV₁ e della Capacità Vitale Forzata, determinare un miglioramento della qualità della vita e garantire una minore severità del quadro sintomatologico.

Questo studio infine ha mostrato come lo sviluppo delle resistenze batteriche nei confronti dei macrolidi si sviluppasse in misura maggiore in coloro che assumevano azitromicina, presentandosi nell'88% dei patogeni isolati nell'espettorato, rispetto al gruppo placebo nel quale si manifestava nel 26% dei casi ($p < 0,001$).

Ultimo in ordine di tempo, lo studio BLESS condotto da Rogers et al. nel 2015 che vede come protagonista l'impiego dell'eritromicina somministrata al dosaggio di 400 mg due volte al giorno per 12 mesi¹³. Anche in questo caso risulta evidente la riduzione del numero delle riacutizzazioni che nei soggetti che assumevano il macrolide sono state in numero di 76, mentre nel gruppo placebo di 114, corrispondente rispettivamente ad una media di 1,29 e 1,97 per paziente per anno, con un tasso di incidenza dello 0,57 ($p = 0,003$). Come per l'azitromicina nel BAT, anche l'eritromicina è risultata essere in grado di prevenire significativamente il declino del FEV₁ durante il periodo di studio; al contrario, l'eritromicina non ha mostrato effetti significativi sul quadro sintomatologico e sullo score della qualità della vita. I livelli dei biomarker infiammatori, della proteina C reattiva, e la tolleranza all'esercizio fisico, sono risultati immutati; inoltre, nessuna differenza si evidenzia nei due gruppi di trattamento in relazione all'isolamento di nuovi patogeni nell'espettorato, mentre risulta significativamente aumentato il grado di resistenza ai macrolidi negli streptococchi commensali dell'orofaringe¹³.

Conclusioni

Quanto sopra esposto chiarisce quale sia la reale efficacia della terapia di mantenimento effettuata con macrolidi a basse dosi nei pazienti affetti da bronchiectasie non-FC, dimostrando la loro concreta attività farmacologica nel ridurre il numero delle riacutizzazioni broncopneumoniche pur definite prendendo come riferimento tre diverse classificazioni di esacerbazione dai trial esaminati, in particolare l'EMBRACE utilizza il criterio di Anthonisen (cambiamenti nel volume e nella qualità dello sputo e dispnea, ma non la tosse che è uno dei sintomi predominanti delle bronchiectasie)¹¹; il BAT considera le esacerbazioni come incremento dei sintomi respiratori tale da richiedere trattamento anti-

biotico¹²; infine il BLESS impiega un'altra definizione di Anthonisen (richiesta di antibiotici per incremento del volume dello sputo accompagnata dal peggioramento di almeno due delle seguenti manifestazioni: purulenza dello sputo, tosse, dispnea, dolore toracico o emottisi)¹³. Il miglioramento della qualità della vita emerso dallo studio BAT e non dall'EMBRACE invece potrebbe essere il risultato di una durata di trattamento più lunga (12 vs 6 mesi rispettivamente)¹⁴. D'altronde la durata ottimale del trattamento non è stata stabilita con chiarezza e a suffragare l'ipotesi della validità di un trattamento prolungato sta l'evidenza che i primi risultati tangibili, misurati attraverso l'impiego delle curve di Kaplan-Meier nello studio EMBRACE¹¹ sono apprezzabili solo oltre i tre mesi di terapia e questo risulta evidente anche negli altri due trial ove il numero di pazienti liberi da esacerbazioni aumenta per tempi più lunghi di trattamento.

Un'altra questione aperta resta il dosaggio ottimale e la periodicità del regime terapeutico: il fatto che evidenze scientifiche ottenute in pazienti affetti da Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), Fibrosi Cistica (FC) e bronchiectasie non-FC mostrino una buona tollerabilità nell'assunzione di tale classe di antibiotici per periodi protratti, non ci esime dal tenere ben presente la possibilità di insorgenza di aritmie¹⁵, disturbi gastrointestinali nonché il possibile sviluppo di antibiotico-resistenza. Questo soprattutto a carico sia dei patogeni localizzati a livello broncopolmonare che rappresentano il target specifico della terapia con macrolidi, che dei microrganismi commensali dell'orofaringe¹⁶.

Trial clinici addizionali con un maggior numero di pazienti e con periodi di follow-up più lunghi sono auspicabili nel prossimo futuro per confermare i dati incoraggianti emersi sino ad oggi.

Trial clinici addizionali con un maggior numero di pazienti e con periodi di follow-up più lunghi sono auspicabili nel prossimo futuro per confermare i dati incoraggianti emersi dagli studi sino ad oggi condotti e definire con maggiore esattezza la possibilità di ottimizzare il dosaggio ed instaurare una efficace periodicità nella somministrazione di tali medicinali.

Bibliografia

- 1 Blasi A, Bufano M, Chiarioni T, et al. *Trattato di patologia medica e terapia*. Milano: F. Vallardi 1979.
- 2 Pasargiklian M. *Trattato di medicina respiratoria*. Milano: Piccin Nuova Libreria 1983.
- 3 Palop-Cervera M, de Diego Damià A, Martinez-Moragón E, et al. *Estudio de marcadores de inflamación en el aire exhalado de paciente con bronquiectasias no asociadas a fibrosis quística*. Arch Broncopneumol 2009;45:597-602.
- 4 Haworth CS, Bilton D, Elborn JS. *Long-term macrolide maintenance therapy in non-CF bronchiectasis: evidence and questions*. Respir Med 2014;108:1397-408.

- 5 Polverino E, Cilloniz C, Menendez R, et al. *Microbiology and outcomes of community acquired pneumonia in non-cystic-fibrosis bronchiectasis patients*. J Infect 2015;71:28-36.
- 6 Masekela R, Green RJ. *The role of macrolides in childhood non-cystic fibrosis-related bronchiectasis*. Mediat Inflamm 2012;ID:134605.
- 7 Zarogoulis P, Papanas N, Kioumis I, et al. *Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases*. Eur J Clin Pharmacol 2012;68:479-503.
- 8 Yang M, Dong BR, Lu J, et al. *Macrolides for diffuse panbronchiolitis*. Cochrane Database Syst Rev 2010;12:CD007716.
- 9 Cameron EJ, McSharry C, Chaudhuri R, et al. *Long-term macrolide treatment of chronic inflammatory airway diseases: risks, benefits and future developments*. Clin Exp Allergy 2012;42:1302-12.
- 10 Shinkai M, Henke MO, Rubin BK. *Macrolide antibiotics as immunomodulatory medications: proposed mechanisms of action*. Pharmacol Ther 2008;117:393-405.
- 11 Wong C, Jayaram L, Karalus N, et al. *Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet 2012;380:660-7.
- 12 Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, et al. *Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial*. JAMA 2013;309:1251-9.
- 13 Rogers GB, Bruce KD, Martin ML, et al. *The effect of long-term macrolide treatment on respiratory microbiota composition in non-cystic fibrosis bronchiectasis: an analysis from the randomised, double-blind, placebo-controlled BLESS trial*. Lancet Respir Med 2015;1:988-96.
- 14 Haworth CS, Bilton D, Elborn JS. *Long-term macrolide maintenance therapy in non-CF bronchiectasis: evidence and questions*. Respir Med 2014;108:1397-408.
- 15 Ray WA, Murray KT, Hall K, et al. *Azithromycin and the risk of cardiovascular death*. N Engl J Med 2012;366:1881-90.
- 16 Hare KM, Grimwood K, Chang AB, et al. *Nasopharyngeal carriage and macrolide resistance in Indigenous children with bronchiectasis randomized to long-term azithromycin or placebo*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015;34:2275-85.
- 17 Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, et al. *Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations*. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:1139-47.

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

CORSI
TEORICO
PRATICI



ECOGRAFIA TORACICA

FONDAMENTI DI ECOGRAFIA TORACICA E TECNICHE DI
POSIZIONAMENTO DEI DRENAGGI PLEURICI

MILANO
2018



RESPONSABILI
SCIENTIFICI
Pier Aldo Ganessa
Cristina Cinti

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

AIPO
RICERCHE



Via Antonio da Recanate, 2 – 20124 MILANO
Tel. +39 02 36590350 r.a. – Fax +39 02 67382337
segreteria@aiporicerche.it – www.aiporicerche.it

aiponet

Dal 2004 al servizio della Pneumologia Italiana
aiposegreteria@aiporicerche.it
www.aiponet.it

seguici su

