

Macrolidi a lungo termine

Long-term macrolides

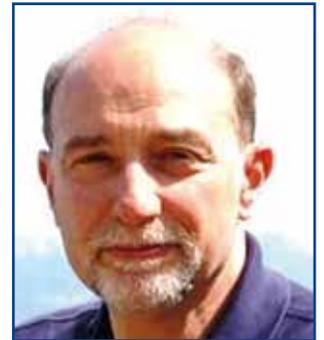
Inizia in questo numero di *Rassegna* una “serie” di articoli che verterà sull’uso “non antibiotico” dei macrolidi. I macrolidi (azitromicina e claritromicina in primis) sono antibiotici comunemente usati in tutto il mondo per trattare le infezioni respiratorie e in particolare le polmoniti acquisite in comunità (CAP). Negli ultimi anni molti studi hanno evidenziato alcuni effetti dei macrolidi non solo come farmaci “antibatterici”, ma anche come “immunomodulatori” dei processi infiammatori a livello delle vie aeree inferiori. Questo effetto “multidimensionale” dei macrolidi, cioè l’azione antibiotica associata a quella antinfiammatoria, apre nuovi scenari nell’uso di questi farmaci in molte patologie respiratorie croniche come la BPCO (Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva), l’asma, le bronchiectasie e le pneumopatie infiltrative diffuse.

Negli ultimi anni molti studi hanno evidenziato alcuni effetti dei macrolidi non solo come farmaci “antibatterici”, ma anche come “immunomodulatori” dei processi infiammatori a livello delle vie aeree inferiori.

La Serie apre con una “overview” sulle evidenze scientifiche che sottendono al

loro effetto immunomodulatore associato a quello antinfettivo. Importante è sottolineare come questa attività di “blocco” dei meccanismi di infiammazione a livello delle vie aeree contro insulti infettivi e non, venga attuata senza alterare la normale risposta immune contro le infezioni mediante meccanismi che bloccano in particolare l’ipersecrezione mucosa e la virulenza di alcuni ceppi batterici patologici (*P. aeruginosa spp*). Si creano i presupposti per un ripristino della normale comunità microbica polmonare (il cosiddetto microbiota polmonare) laddove è palesemente alterata.

Proseguiremo con un importante contributo sul ruolo dei macrolidi nelle bronchiectasie non Fibrosi Cistica (CF). Le bronchiectasie non CF da alcuni anni, anche in relazione alla introduzione della tomografia computerizzata del torace ad alta risoluzione (HRCT), sono assurde da “malattia rara e negletta” a un importante problema di sanità pubblica. Tutti i pazienti bronchiectasici e soprattutto quelli affetti da altre concomitanti patologie respiratorie croniche come la BPCO e l’asma hanno le vie respiratorie cronicamente infettate da germi patogeni e in particolare da *Haemophilus influenzae* e *Pseudomonas aeruginosa*. L’attività antibatterica, antiinfiammatoria e immunomodulante dei macrolidi può essere usata in



Bruno del Prato

UOSC di Pneumologia
Interventistica AORN “A. Cardarelli”,
Napoli



Bruno del Prato
UOSC di Pneumologia
Interventistica
AORN “A. Cardarelli”, 9
Via Antonio Cardarelli, 9
80131 Napoli
bdelprat1@gmail.com

questi pazienti per ridurre il numero delle riacutizzazioni e migliorare la qualità della vita. Nel paziente con BPCO l'uso dei macrolidi (argomento del terzo articolo di questa Serie) contrasta il meccanismo alla base del processo infiammatorio cronico, il cosiddetto "circolo vizioso". L'ipotesi del circolo vizioso si basa sul concetto che l'evento riacutizzazione (spesso da infezione batterica) generi un aumento della flogosi a livello delle vie aeree con successivo danno delle stesse, che a sua volta porta a un maggior rischio di una nuova riacutizzazione con il risultato finale di una progressione della malattia. In molti *trial* clinici l'uso a "lungo termine" dei macrolidi, e in particolare della azitromicina, riduce il numero delle riacutizzazioni, soprattutto in pazienti con BPCO e asma e concomitante presenza di bronchiectasie. In effetti molti studi su pazienti BPCO e frequenti riacutizzatori, sottoposti ad HRCT, hanno dimostrato l'alta incidenza (60%) di bronchiectasie in questi pazienti.

Infine parleremo del ruolo dei macrolidi nelle Pneu-mopatie Infiltrative Diffuse (PID). Nelle PID il rimodel-lamento della architettura polmonare, insieme a una inappropriata rigenerazione epiteliale, rappresenta il fattore chiave nella genesi della fibrosi polmonare. Oltre che un effetto batteriostatico e immunomodulatore, sembra che i macrolidi abbiano un effetto riparativo sull'epitelio dell'apparato respiratorio che ha subito un insulto. Altri importanti aspetti che caratterizzano le fasi di riacutizzazione e progressione della Fibrosi Polmo-nare Idiopatica o IPF (tra le PID quella con prognosi infausta a breve-medio termine) sono collegati al ri-scontro di una maggiore carica batterica e una minore diversità tassonomica rispetto ai controlli.

L'aggiunta di macrolidi alla terapia convenzionale dell'IPF sembra ridurre l'incidenza delle riacutizzazioni e rallentare la progressione della malattia.

Alterazioni del microbiota polmonare con la presen-za di particolari specie batteriche come lo *Streptococ-*

cus e lo *Staphylococcus* indicano probabile progres-sione della malattia. L'aggiunta di macrolidi alla terapia convenzionale dell'IPF sembra ridurre l'incidenza delle riacutizzazioni e rallentare la progressione della malat-tia. Questi dati, anche se da prendere con cautela per-ché riferiti a una popolazione particolare e sottoposta a terapie attualmente non considerate il "gold standard" (vedi primo articolo in questo numero), devono comun-que portare inequivocabilmente alla necessità di imple-mentare *trial* farmacologici tesi alla comprensione della reale utilità dei macrolidi nelle PID e in particolare nella IPF.

Bibliografia di riferimento

- Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. *Azithromycin for preven-tion of exacerbations of COPD*. N Engl J Med 2011;365:689-98.
- Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, et al. *The mi-crobiome and the respiratory tract*. Annu Rev Physiol 2016;78:481-504.
- Kanoh S, Rubin BK. *Mechanisms of action and clinical applica-tion of macrolides as immunomodulatory medications*. Clin Microbiol Rev 2010;23:590-615.
- Kobayashi, H. *Biofilm disease: its clinical manifestation and ther-apeutic possibilities of macrolides*. Am J Med 1995;99(Sup- pl 6A):26S-30S.
- Kuse N, Abe S, Hayashi H, et al. *Long-term efficacy of macrolide treatment in idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective analysis*. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2016;33:242-6.
- Maher TM, Wells AU, Laurent GJ. *Idiopathic pulmonary fibro-sis: multiple causes and multiple mechanisms?* Eur Respir J 2007;30:835-9.
- Molyneux PI, Cox MJ, Willis-Owen SAG, et al. *The role of bacte-ria in the pathogenesis and progression of idiopathic pulmo-nary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med 2014;190:906-13.
- 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.
- Slater M, Rivett DW, Williams L, et al. *The impact of azithro-mycin therapy on the airway microbiota in asthma*. Thorax 2014;69:673-4.
- Steel HC, Theron AJ, Cockeran R, et al. *Pathogen- and host-directed anti-inflammatory activities of macrolide antibiotics*. Mediators Inflamm 2012;2012:584262.