

Terapie antibiotiche inalatorie nelle bronchiectasie non da fibrosi cistica: una nuova frontiera terapeutica?

Anna Stainer¹
Alberto Pesci¹
Paola Faverio¹

Le bronchiectasie non da fibrosi cistica (NCFBE) sono una malattia cronica polmonare caratterizzata dalla presenza di dilatazione irreversibile dei bronchi e da sintomi respiratori cronici come tosse persistente, espettorazione abbondante ed esacerbazioni infettive ricorrenti. La prevalenza della patologia, in aumento negli ultimi anni, è di circa 500 casi ogni 100.000 abitanti con una frequenza maggiore nelle donne e negli anziani¹.

L'evoluzione progressiva della patologia è caratterizzata da cicli ripetuti di infezioni bronchiali batteriche con robusta attivazione della risposta immune e conseguente ulteriore danno alle vie aeree associato a perdita di funzione polmonare che a sua volta, nei casi più severi, conduce a frequenti ospedalizzazioni, ridotta qualità di vita e aumento della mortalità².

La diagnosi è basata sulla presenza di dilatazione del diametro interno dei bronchi alla TC torace ad alta risoluzione.

I più comuni patogeni identificati nei pazienti affetti da bronchiectasie sono *H.*

influenzae, *P. aeruginosa* e *M. catarrhalis*. Inoltre possono essere isolati anche organismi Gram positivi, come *S. aureus* o *S. pneumoniae*, e micobatteri non tubercolari (NTM). Spesso le infezioni respiratorie in questi pazienti sono difficili da trattare, poiché causate da patogeni multiresistenti (MDR)².

Il tipo di microorganismo identificato attraverso gli esami colturali, inoltre, è assai rilevante ai fini prognostici. Le infezioni da *P. aeruginosa* sono associate alle forme più severe di bronchiectasie. Il batterio, infatti, possiede numerosi fattori di virulenza, tra cui la capacità di sopravvivere nonostante fluttuazioni del pH o carenza di nutrienti, oltre alla capacità dei ceppi mucoidi di formare un *biofilm* polisaccaridico che aderisce alla mucosa delle vie aeree e rende difficile la penetrazione antibiotica. Inoltre, concentrazioni di antibiotico subottimali a livello del tessuto polmonare possono causare un aumento delle mutazioni nel batterio stesso³.

Per questi motivi, numerosi studi hanno mostrato come i pazienti colonizzati da *P. aeruginosa* abbiano un *outcome* peggiore con funzionalità polmonare più compromessa, maggior declino funzionale nel tempo, maggior rischio di riacutizzazioni e ospedalizzazioni.

¹ Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Clinica Pneumologica, Ospedale San Gerardo, ASST Monza, Monza, annetta.stainer@gmail.com

zioni con conseguente peggiore qualità di vita e maggiore mortalità^{2,3}.

La terapia antibiotica continua a giocare un ruolo centrale nella gestione dei pazienti con bronchiectasie sia durante le esacerbazioni sia per quanto riguarda le infezioni croniche. L'emergenza di nuovi ceppi resistenti ai comuni antibiotici e la mancanza di sviluppo di nuove terapie, associata agli elevati costi, fanno della gestione di questi pazienti una sfida. Gli antibiotici sistemici spesso presentano un profilo di tossicità elevata e non sempre sono in grado di penetrare in maniera ottimale nel tessuto polmonare. Inoltre, possono richiedere somministrazione parenterale e conseguentemente personale sanitario dedicato.

In questo contesto gli antibiotici inalatori stanno emergendo come una possibile alternativa. L'obiettivo di queste terapie è quello di ottenere elevate concentrazioni di principio attivo nel sito dell'infezione con la possibilità di superare l'antibiotico resistenza, senza il rischio di tossicità sistemica o di impatto sul microbioma intestinale.

Gli antibiotici inalatori studiati nelle NCFBE sono primariamente diretti contro *P. aeruginosa*. Numerose classi tra cui aminoglicosidi, cefalosporine, colistina, fluorochinoloni e aztreonam sono state utilizzate con l'obiettivo di ridurre la densità batterica nelle vie aeree; poiché l'infiammazione sistemica e delle vie aeree è legata alla carica batterica, la riduzione di quest'ultima potrebbe ridurre il danno al tessuto polmonare migliorando l'*outcome* dei pazienti^{1,3}.

Tuttavia, va segnalato che la somministrazione inalatoria è più complessa rispetto alla somministrazione orale poiché necessita di maggior *compliance* da parte del paziente, di *device* adatti, di formulazioni in grado di raggiungere e penetrare adeguatamente il tessuto polmonare.



Per quanto riguarda la somministrazione, l'antibiotico inalatorio ottimale dovrebbe essere sterile, non contenere conservanti e dovrebbe essere adatto alle caratteristiche di pH, osmolarità e tonicità del tessuto polmonare. Inoltre, dovrebbe garantire minimi effetti collaterali in termini di irritazione delle vie aeree mantenendo nel contempo una buona biodisponibilità.

Inizialmente farmaci a uso intravenoso sono stati utilizzati anche per uso inalatorio (*off-label*) e solo successivamente sono state create formulazioni apposite per le vie aeree, fino all'introduzione delle più recenti formulazioni liposomiali che appaiono molto promettenti in termini di biodisponibilità².

Per quanto riguarda, invece, le modalità di inalazione, fino a poco tempo fa, solo i nebulizzatori permettevano un'adeguata somministrazione inalatoria e non tutte le categorie risultavano in grado di ottenere un adeguato trasporto del principio attivo alle vie aeree. Ad

esempio, i nebulizzatori ultrasonici non sono adatti per la nebulizzazione di antibiotici, mentre i nebulizzatori mesh sono più efficienti rispetto ai nebulizzatori jet, ma più costosi. Inoltre tutti i nebulizzatori richiedono regolare e attenta manutenzione per evitare rischi di contaminazione batterica e mantenere *performance* ottimali¹.

Più recentemente, studi sui *device* per l'inalazione di polveri antibiotiche (*Dry Powder Inhalers*, DPI) hanno mostrato risultati promettenti grazie alla loro capacità di fornire dosaggi efficaci di antibiotico indipendentemente dal flusso inspiratorio del paziente. Inoltre, la possibilità di inalare il farmaco a flussi inspiratori bassi, senza compromettere la deposizione tissutale del farmaco, potrebbe ridurre l'incidenza di effetti collaterali come tosse e broncospasmo².

Numerosi sono gli antibiotici inalatori che sono stati studiati nei pazienti con NCFBE con risultati variabili:

Tobramicina

Uno studio randomizzato controllato (RCT), in doppio cieco multicentrico, ha valutato l'efficacia e la sicurezza di tobramicina inalatoria in 74 pazienti con NCFBE e *P. aeruginosa*. I pazienti nel braccio di trattamento hanno avuto una significativa riduzione delle unità di colonie (CFU) di *P. aeruginosa* misurate su escreato rispetto al gruppo di controllo. Inoltre, *P. aeruginosa* è stato eradicato nel 35% dei pazienti con significativo miglioramento della sintomatologia clinica. Gli effetti collaterali principali sono stati: peggioramento della dispnea, tosse, comparsa di *wheezing* e *discomfort* toracico⁴.

Scheinberg e coll. hanno invece valutato gli effetti di tre cicli di 14 giorni di tobramicina inalatoria alternati a 14 giorni di pausa tra un ciclo e il successivo in pazienti con colonizzazione delle vie aeree da *P. aeruginosa*

osservando un miglioramento della sintomatologia clinica in termini di questionari sulla qualità di vita, come il St. George Respiratory Questionnaire. I principali effetti collaterali riportati sono stati simili (tosse, dispnea, incremento dell'espettorazione) e hanno indotto il 22% dei pazienti ad abbandonare lo studio⁵.

Drobnic e coll., in uno RCT in doppio cieco, hanno invece somministrato tobramicina inalatoria 300 mg due volte al giorno in due cicli, ciascuno di 6 mesi, intervallati da un periodo di *wash-out* di un mese. I risultati dello studio hanno mostrato una riduzione del numero di accessi in ospedale e dei giorni di degenza nel caso di ricovero nei pazienti nel gruppo di terapia attiva rispetto a coloro che avevano assunto il placebo senza tuttavia cambiamenti per quanto riguarda il numero di terapie antibiotiche, il numero di esacerbazioni, la funzione polmonare o la qualità di vita. Il principale effetto collaterale riportato è stato il broncospasmo (13% dei pazienti) comunque responsivo alla terapia broncodilatatrice⁶.

L'uso della tobramicina è stato valutato anche in associazione ad antibiotici sistemici. Bilton e coll., in uno RCT multicentrico in doppio cieco hanno utilizzato tobramicina inalatoria o placebo in aggiunta a ciprofloxacina sistemica in pazienti con *P. aeruginosa* durante un'esacerbazione acuta. I pazienti in terapia con entrambi gli antibiotici hanno mostrato maggior tasso di eradicazione (37% vs 20%) rispetto al gruppo che aveva assunto solo ciprofloxacina sistemica, ma il tasso di cura e la frequenza di recidiva sono risultati simili nei due gruppi. Gli effetti collaterali respiratori (principalmente *wheezing*), anche in questo caso, sono stati maggiori nei pazienti che avevano assunto l'antibiotico inalatorio⁷.

In base all'evidenza corrente l'uso della tobramicina inalatoria non è raccomandato nei pazienti con NCFBE, né come trattamento di fondo né durante un'esacerbazione

acuta di malattia. Nonostante i miglioramenti di alcuni parametri clinici e microbiologici, tutti questi studi sono stati condotti su piccoli gruppi di pazienti e per brevi periodi; pertanto, rimane da chiarire se un uso più prolungato potrebbe indurre resistenza alla terapia. Gli effetti collaterali respiratori si presentano globalmente in più del 50% dei pazienti e potrebbero limitare l'utilizzo di questa terapia soprattutto in quei pazienti con patologie respiratorie associate a iperreattività bronchiale. Per questi motivi, sarebbero necessari ulteriori studi con campioni di popolazione più ampi e tempi di esposizione più prolungati così da poter identificare i sottogruppi di pazienti che potrebbero beneficiare maggiormente della terapia inalatoria³.

Ciprofloxacina

Numerosi studi di fase II hanno valutato l'utilizzo della ciprofloxacina inalatoria. Wil-

son e coll., in un *trial* clinico di fase II, hanno testato l'efficacia di ciprofloxacina somministrata tramite DPI due volte al giorno osservando una significativa riduzione della carica batterica nell'espettorato del gruppo di trattamento⁸.

I *trial* di fase II ORBIT-1 e ORBIT-2 hanno valutato rispettivamente l'utilizzo di ciprofloxacina inalatoria e di ciprofloxacina liposomiale inalatoria dimostrando una potente attività anti-*Pseudomonas* con una riduzione significativa della carica batterica nell'espettorato e, per quanto riguarda il *trial* ORBIT-2, un aumento del tempo medio alla prima esacerbazione^{2,3}.

Inoltre, sia la formulazione liposomiale (ORBIT-3 e ORBIT-4) che quella in polvere per inalazione (RESPIRE-1 e RESPIRE-2) sono state testate in *trial* di fase III^{2,3}.

Nei *trial* RESPIRE l'utilizzo di ciprofloxacina mediante DPI è stato valutato sia in

XXII Congresso Nazionale SIMRI

PISA, 27-29 settembre 2018

Per maggiori informazioni contatta la Segreteria Organizzativa:

center
comunicazione & congressi

ALBO NAZIONALE AGENSI-PIZZI

Via G. Quagliariello, 27 • 80131 Napoli • tel 081.19578490 • info@centercongressi.com
www.centercongressi.com/simri2018

un regime a cicli di 14 giorni che in un regime a cicli di 28 giorni. Mentre il *trial* RESPIRE-1 aveva mostrato risultati statisticamente significativi per quanto riguarda il regime a cicli di 14 giorni, con riduzione del numero di riacutizzazioni e del tempo alla prima riacutizzazione, il *trial* RESPIRE-2 ha mostrato un *trend* positivo nel ridurre il numero di esacerbazioni e nel prolungare il tempo alla prima esacerbazione in entrambi i regimi, senza tuttavia raggiungere risultati statisticamente significativi^{2,3}.

Per quanto riguarda invece la ciprofloxacina liposomiale gli studi ORBIT-3 e ORBIT-4 hanno ottenuto buoni risultati con evidenza di aumento del tempo medio alla prima esacerbazione e riduzione del numero di esacerbazioni. Inoltre, l'utilizzo del farmaco è associato a una riduzione della carica batterica di *P. aeruginosa* nell'espettorato dei pazienti senza attenuazione dell'efficacia dell'antibiotico e sviluppo di antibiotico-resistenza (MIC stabile) durante tutto il periodo di trattamento^{2,3}.

In tutti i *trial* citati gli eventi avversi legati all'utilizzo della ciprofloxacina inalatoria erano simili nel gruppo di trattamento e in quello del placebo.

Non tutti gli studi, tuttavia, hanno mostrato risultati così promettenti. Ad esempio, Haworth et coll., in un RCT con colistina inalatoria, non hanno ottenuto risultati significativi nel ridurre il tempo alla prima riacutizzazione. Anche due *trial* di fase III con aztreonam inalatorio non hanno mostrato differenze tra il gruppo di trattamento e il gruppo placebo⁹.

Per fare un bilancio più definitivo sull'utilità degli antibiotici inalatori nei pazienti con NCFBE colonizzati da *P. aeruginosa*, attendiamo l'esito di alcuni *trial* ad oggi in corso, tra cui iBEST (*Dose-finding Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Tobramycin*

Inhalation Powder in Patients With Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis and Pulmonary P. Aeruginosa Infection) e PROMIS I (*Trial in Non-cystic Fibrosis Bronchiectasis Patients With Chronic Lung Infections Treated With Colistimethate Sodium*).

Non dimentichiamo, inoltre, che la terapia antibiotica è solo uno dei multipli presidi terapeutici a disposizione in questi pazienti. Essa, per essere efficace, deve essere presa in considerazione solo dopo l'ottimizzazione di altri trattamenti, tra cui la fisioterapia respiratoria e, all'occorrenza, la broncodilatazione.

Bibliografia

- 1) MELANI AS, LANZARONE N, ROTTOLI P. *The pharmacological treatment of bronchiectasis*. Expert Rev Clin Pharmacol 2018; 11: 245-58.
- 2) DHAND R. *The rationale and evidence for use of inhaled antibiotics to control Pseudomonas aeruginosa infection in non-cystic fibrosis bronchiectasis*. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2018; 31: 121-38.
- 3) MASELLI DJ, KEYT H, RESTREPO MI. *Inhaled antibiotic therapy in chronic respiratory diseases*. Int J Mol Sci 2017; 18: 1062.
- 4) BARKER AF, COUCH L, FIEL SB, ET AL. *Tobramycin solution for inhalation reduces sputum Pseudomonas aeruginosa density in bronchiectasis*. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 481-5.
- 5) SCHEINBERG P, SHORE E. *A pilot study of the safety and efficacy of tobramycin solution for inhalation in patients with severe bronchiectasis*. Chest 2005; 127: 1420-6.
- 6) DROBNIC ME, SUÑÉ P, MONTORO JB, ET AL. *Inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection with Pseudomonas aeruginosa*. Ann Pharmacother 2005; 39: 39-44.
- 7) BILTON D, HENIG N, MORRISSEY B, GOTTFRIED M. *Addition of inhaled tobramycin to ciprofloxacin for acute exacerbations of Pseudomonas aeruginosa infection in adult bronchiectasis*. Chest 2006; 130: 1503-10.
- 8) WILSON R, WELTE T, POLVERINO E, ET AL. *Ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a phase II randomised study*. Eur Respir J 2013; 41: 1107-15.
- 9) HAWORTH CS, FOWERAKER JE, WILKINSON P, ET AL. *Inhaled colistin in patients with bronchiectasis and chronic Pseudomonas aeruginosa infection*. Am J Respir Crit Care Med 2014; 189: 975-82.