

Macrolidi a basso dosaggio e a lungo termine: applicazioni pratiche nelle patologie respiratorie croniche

Davide Negri
Alessandro Tagliabue
Fabrizio Luppi
Paola Faverio

Introduzione e meccanismo immunoregolatore dei macrolidi

L'importante sintomatologia e l'alto tasso di riacutizzazioni nelle malattie respiratorie croniche hanno favorito ricerche focalizzate allo sviluppo di terapie efficaci, che permettano di prevenire le esacerbazioni acute, e alla diminuzione del danno polmonare per migliorare la prognosi e la qualità della vita dei pazienti.

I macrolidi sono una classe di antibiotici batteriostatici che agiscono prevalentemente contro batteri Gram-positivi e atipici.

I primi studi sull'utilizzo dei macrolidi a basso dosaggio e a lungo termine furono effettuati dopo aver osservato una notevole riduzione del tasso di mortalità nei pazienti con polmonite acquisita in comunità empiricamente trattati con macrolidi, nonostante successivo isolamento agli esami colturali di batteri Gram-negativi (come

Pseudomonas aeruginosa), teoricamente non sensibili all'attività del macrolide. Studi successivi dimostrarono che i macrolidi, anche utilizzati a dosaggi inferiori rispetto alla soglia antibatterica necessaria nell'infezione acuta, possiedono un notevole effetto antinfiammatorio: le esacerbazioni di malattia risultavano diminuite del 30-60% soprattutto nelle patologie caratterizzate da infiammazione neutrofila.

I principali effetti del macrolide a basso dosaggio e a lungo termine che sono stati osservati sono: attività immunomodulante, miglioramento della funzionalità di *clearance* bronchiale e riduzione della virulenza batterica¹.

L'azione immunomodulante è quella che a oggi è stata maggiormente studiata. Attraverso la regolazione dell'attività citochinica che coinvolge le funzioni leucocitarie e i meccanismi apoptotici si ottiene una più efficiente risposta all'infezione con riduzione dei meccanismi di iperinfiammazione e iperimmunità, responsabili di danno polmonare, senza alterare l'attività

U.O.C. Pneumologia, Ospedale "San Gerardo", ASST Monza; Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi Milano Bicocca, Milano
paola.faverio@gmail.com

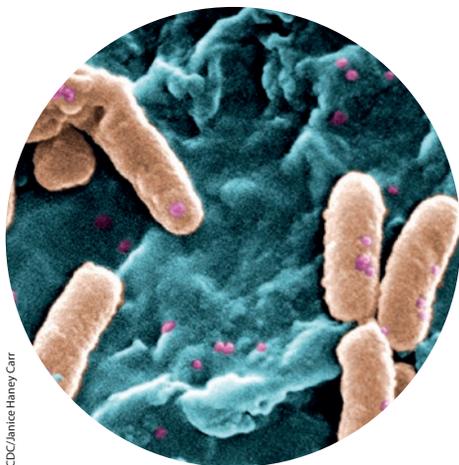
antimicrobica. Le linee cellulari più coinvolte sono soprattutto quelle di macrofagi, neutrofilo e linfociti. Nei neutrofilo si è osservata una riduzione importante della produzione di IL-8, coinvolta nell'amplificazione dell'attività infiammatoria dei neutrofilo stessi e nella promozione dell'attività chemotattica: questo effetto riduce la mobilitazione delle cellule infiammatorie e la sintesi di molecole di adesione delle cellule epiteliali, inibendo la traslocazione leucocitaria. Nei macrofagi risulta ridotta la secrezione di IL-1 β , IL-6 e di TNF- α che, congiuntamente alla riduzione di produzione di metalloproteinasi, ROS ed elastasi da parte di fibroblasti, promuove un'azione anti-elastotica riducendo danni e rimodellamenti polmonari tipici delle malattie infiammatorie croniche. Sono stati dimostrati, inoltre, un incremento dell'attività fagocitica dei macrofagi e l'induzione di apoptosi di neutrofilo e linfociti CD8+. Recentemente, durante l'emergenza COVID-19, è stato testato l'effetto immunomodulante anche dal punto di vista dell'infezione virale analizzando l'associazione tra azitromicina e idrossiclorochina, in assenza tuttavia di evidenze di beneficio.



galactate

Ad accompagnare gli effetti dell'immunomodulazione sui bronchi si è dimostrata la riduzione del volume di secrezioni e il miglioramento dell'attività mucociliare: la claritromicina migliora il trasporto ciliare delle secrezioni durante l'infezione batterica, mentre l'eritromicina riduce la quantità di muco anche in assenza di infezione. I meccanismi fisiologici che garantiscono la pulizia bronchiale rimangono inalterati ma l'ottimizzazione della secrezione e del trasporto garantiscono una miglior *clearance* polmonare e riducono quindi la formazione di terreni di coltura per la proliferazione batterica.

Oltre alle azioni esercitate nel paziente, sono state mostrate attività anche nella riduzione della virulenza batterica. Studi *in vitro* hanno mostrato come in *P. aeruginosa* si abbia inibizione della motilità dei flagelli, della capacità adesiva alla membrana basale e della formazione del *biofilm*, un meccanismo protettivo del batterio che ne garantisce l'isolamento meccanico nei confronti di molti antibiotici. Studi condotti in pazienti con bronchiectasie non da fibrosi cistica hanno mostrato, inoltre, una minor efficacia del *quorum sensing*, un pro-



CDC/Janice Haney Carr



cesso di comunicazione interbatterica che intensifica la densità cellulare e permette la genesi del *biofilm*.

Studi più recenti stanno, inoltre, analizzando l'influenza dei macrolidi sul microbioma polmonare e sulla selezione da parte di questi antibiotici dei batteri normalmente residenti a livello polmonare dei soggetti sani.

Applicazioni pratiche nelle patologie croniche

Nei pazienti asmatici, l'utilizzo dei macrolidi può essere preso in considerazione per i pazienti adulti con asma sintomatico-persistente nonostante la terapia massimalizzata con ICS-LABA ad alte dosi. Lo studio AMAZES² ha mostrato come nei pazienti in trattamento con azitromicina 3 volte a settimana per 48 settimane il numero di riacutizzazioni diminuiva e migliorava la qualità di vita in entrambi i principali fenotipi asmatici, eosinofilo e non eosinofilo. L'effetto immunomodulatore coinvolge, infatti, anche eosinofili e basofili che riducono la trascrizione del gene IL-5 e l'attività di mTOR, coinvolto nella differenziazione eosinofila e nell'infiammazione allergica.

Le riacutizzazioni bronchitiche sono eventi cruciali nella gestione della Broncop-

neumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) che hanno un impatto negativo sulla prognosi e sul decorso naturale della malattia. Nello studio COLUMBUS³, nei pazienti BPCO frequenti riacutizzatori, il trattamento di mantenimento con azitromicina 3 volte a settimana per 12 mesi ha ridotto, rispetto a placebo, il tasso di esacerbazione e negli studi sull'escreato si sono osservati riduzione della colonizzazione batterica e minor probabilità di isolamento di patogeni macrolide-resistenti.

Nei pazienti con bronchiectasie la permanente dilatazione di bronchi e bronchioli porta a danno epiteliale, disfunzione ciliare e accumulo di secrezioni. La colonizzazione batterica associata predispone lo sviluppo di infiammazione e infezione cronica delle basse vie aeree, con progressivo decadimento della funzionalità polmonare, riduzione della qualità di vita e aumento della mortalità. Da una *review* sistematica⁴ dei maggiori studi in merito si evince come il trattamento con macrolidi per almeno 6 mesi sia efficace nel ridurre in maniera significativa l'incidenza di esacerbazioni. Questo traguardo può migliorare significativamente la funzione polmonare e la qualità di vita. Si è ottenuta inoltre una riduzione di produzione di espettorato, senza una differenza statisticamente signifi-

ficativa nel numero di pazienti con esame colturale dell'escreato positivo per *P. aeruginosa* a fine trattamento. D'altro canto si è osservata una significativa diminuzione del tasso di riacutizzazioni anche nei pazienti con esame colturale dell'espettorato positivo per *P. aeruginosa* all'arruolamento.

Negli studi sulle interstiziopatie, la ricerca si è principalmente focalizzata su tre aree, come riportato dalla *review* di Faverio e coll.⁵. I macrolidi hanno mostrato alcuni risultati promettenti nei modelli cellulari e come agenti antifibrotici, promuovendo l'autofagia e la *clearance* degli aggregati proteici intracellulari e agendo come regolatori dell'omeostasi del surfactante. L'effetto immunomodulatore dei macrolidi è stato sfruttato come agente risparmiatore di corticosteroidi sistemici nel trattamento dei casi di polmonite organizzativa sia nei casi lievi che come seconda linea nei pazienti con scarsa tolleranza agli steroidi o in caso di fallimento terapeutico. Sono, inoltre, oggetto di studio il possibile ruolo dei macrolidi come modulatori del microbiota polmonare e l'interazione ospite-microbiota: nei pazienti con fibrosi polmonare idiopatica è stato dimostrato che i cambiamenti nel microbiota sono associati alla progressione di malattia, evento ridotto dal trattamento con macrolidi. Tuttavia, sono ancora pochi gli studi randomizzati controllati significativi sull'efficacia dei macrolidi nelle pneumopatie infiltrative diffuse.

Complicanze e conclusioni

Risulta evidente come gli effetti dei macrolidi in pazienti con patologie polmonari croniche accuratamente selezionati porti a un beneficio clinico maggiore rispetto al placebo. Nonostante le grandi potenzialità di questi farmaci, non è ancora tuttavia pos-

sibile utilizzare i macrolidi a oggi esistenti in tutti i pazienti. Tra gli effetti collaterali sono presenti, infatti, compromissioni uditive, disturbi gastrointestinali, nonché allungamento del QT cardiaco con possibile genesi di aritmie. È importante ricordare, inoltre, che il trattamento con macrolidi a lungo termine potrebbe facilitare lo sviluppo di antibiotico resistenza, ma non sono ancora disponibili sufficienti studi per definire la reale entità del problema in tutti i sottogruppi di pazienti con patologie polmonari croniche.

Bibliografia

- 1) DEL PRATO B. *Macrolidi: tra effetto immunomodulatore e antibatterico*. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2017;32:236-41.
- 2) GIBSON PG, YANG IA, UPHAM JW, ET AL. *Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet 2017;390:659-68.
- 3) UZUN S, DJAMIN RS, KLUYTMANS JA, ET AL. *Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet Respir Med 2014;2:361-8.
- 4) SHI Z-L, PENG H, HU XW, HU JG. *Effectiveness and safety of macrolides in bronchiectasis patients: a meta-analysis and systematic review*. Pulm Pharmacol Ther 2014;28:171-8.
- 5) FAVERIO P, BINI F, VAGHI A, PESCI A. *Long-term macrolides in diffuse interstitial lung diseases*. Eur Respir Rev 2017;26:170082.