

EFFICACIA E SICUREZZA DELL'AZITROMICINA NELL'ASMA: UNA REVIEW

A cura della Dott.ssa Antonia Manti

L'asma è una malattia eterogenea caratterizzata da infiammazione delle vie aeree, ipersecrezione di muco, iperreattività delle vie aeree e rimodellamento (1). L'asma colpisce il 5-16% della popolazione mondiale (2,3). Attualmente, i corticosteroidi inalatori (ICS) in associazione con i β 2 agonisti a lunga durata d'azione (LABA) sono la strategia di prima linea per il trattamento dell'asma. Altri farmaci, tra cui antagonisti dei recettori dei leucotrieni, teofillina, anticolinergici a lunga durata d'azione e anche corticosteroidi orali, sono utilizzati per quei pazienti asmatici in cui la malattia non è ben controllata (4). I macrolidi, come l'azitromicina, oltre agli effetti antimicrobici hanno effetti immunomodulatori e antinfiammatori nelle malattie infiammatorie delle vie aeree, tra cui la fibrosi cistica, le bronchiectasie, l'esacerbazione della malattia polmonare ostruttiva cronica e l'asma grave (5-8). Sebbene alcune sperimentazioni cliniche abbiano testato l'effetto terapeutico dell'azitromicina nell'asma, le conclusioni non sono state coerenti. A tal proposito è stata condotta una revisione volta a fornire una sintesi sull'efficacia e la sicurezza della azitromicina nei pazienti asmatici.

METODI

La revisione è stata condotta analizzando i database PubMed, EMBASE, Cochrane Controlled Trials Register e la banca dati China National Knowledge Internet (CKNI) (9). I criteri di inclusione sono stati: (a) diagnosi di asma; (b) studi randomizzati controllati; (c) azitromicina confrontata al placebo o azitromicina in combinazione con altre terapie confrontata ad altre terapie; e (d) dati sulla funzione polmonare, infiammazione delle vie aeree, esacerbazioni, controllo dei sintomi o eventi avversi. Gli articoli sono stati analizzati da due ricercatori in modo indipendente che hanno preso in considerazione le seguenti informazioni: disegno dello studio, caratteristiche dei pazienti (dimensione del campione, età, sesso, paese), gravità dell'asma, dosaggio terapeutico di azitromicina, durata del follow-up, capacità vitale forzata (FVC), volume espiratorio massimo nel I secondo (FEV_{1}); picco di flusso espiratorio (PEF); percentuale di eosinofili/neutrofili nell'espettorato; tasso di esacerbazione dell'asma, questionario sulla qualità della vita in pazienti asmatici (AQLQ), questionario sul controllo dell'asma (ACQ) ed eventi avversi(ADRs).

CARATTERISTICHE DEGLI STUDI

Da un dato iniziale di 690 studi alla fine sono stati selezionati un totale di sette studi con 1520 partecipanti per la revisione finale e l'analisi quantitativa (10-16). Tutti gli studi inclusi erano progettati come studi clinici

randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo. Solo uno studio è stato condotto su bambini mentre i restanti sei studi su adulti (≥ 18 anni). In particolare, Johnston et al. (15) hanno condotto uno studio su pazienti che richiedevano cure di emergenza per esacerbazioni acute dell'asma, mentre gli altri sei studi hanno analizzato gli effetti dell'azitromicina sull'asma cronica o persistente. Tutti i pazienti asmatici nei gruppi placebo in ogni studio hanno ricevuto corticosteroidi infiammatori (ICS) più broncodilatatori a lunga durata di azione (LABA) come terapia cronica per il controllo dell'asma; gli ICS utilizzati in questi studi sono stati fluticasone o beclometasone dipropionato. Le caratteristiche degli studi sono mostrate nella Tabella 1.

TABELLA 1. CARATTERISTICHE E DISEGNI DEGLI STUDI INCLUSI

STUDIO	DISEGNO	FEMMINE /PAZIENTI TOTALI	ETA' MEDIA	AZITROMICINA	FOLLOW-UP	OUTCOMES PRIMARI E SECONDARI
Hahn (10)	Randomizzato doppio cieco controllato con placebo	23/45	47.67	600 mg/die per 3 giorni consecutivi, poi 600 mg/settimana per altre 5 settimane	3 mesi	AQLQ, sintomatologia dell'asma, uso di farmaci salvavita
Piacentini (11)	Randomizzato doppio cieco controllato con placebo	4/16	13.37	10 mg / kg di peso corporeo / giorno per tre giorni consecutivi ogni settimana	8 settimane	Funzione polmonare, iper-reattività bronchiale, infiammazione delle vie aeree
Hahn (12)	Randomizzato doppio cieco controllato con placebo	51/75	46.54	600 mg / die per 3 giorni seguiti da 600 mg /settimana per 11 settimane	48 settimane	Punteggi dei sintomi di asma, AQLQ, ACQ, esacerbazioni, altre malattie respiratorie, uso di antibiotici non in studio, eventi avversi, uso di farmaci per il controllo dell'asma, miglioramento auto-riferito dell'asma
Brusselle (13)	Multicentrico randomizzato doppio cieco controllato con placebo	67/109	53.00	250 mg / die per 5 giorni e poi 250 mg tre volte a settimana	26 settimane	Esacerbazioni dell'asma e / o LRTI che richiedono antibiotici, FEV ₁ , PEF, AQLQ, ACQ, eventi avversi, eventi avversi gravi ed eventi avversi che portano alla sospensione
Cameron (14)	Randomizzato doppio cieco parallelo	40/77	44.62	250 mg/die	12 settimane	PEF, PC20, FEV ₁ , FeNO, ACQ, LCQ, AQLQ
Johnston (15)	Multicentrico, randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo	139/199	37.61	500 mg al giorno 1, 5 e 10	10 giorni	Punteggio sintomatologico riportato su diario, AQLQ, PEF, FEV ₁ , FVC, riduzione del 50% del tempo del punteggio dei sintomi
Gibson (16)	Multicentrico, randomizzato, doppio cieco, controllo parallelo con placebo	255/420	60.52	500 mg tre volte a settimana	48 settimane	Esacerbazioni asmatiche, AQLQ, ACQ, funzione polmonare, conta delle cellule nell'espettorato, cicli di antibiotici, valutazioni microbiche, eventi avversi

ACQ= questionario sul controllo dell'asma; **AQLQ**= questionario sulla qualità della vita in pazienti asmatici; **FeNO**= ossido nitrico esalato; **FEV₁**= volume espiratorio massimo nel I secondo; **FVC**= capacità vitale forzata; **LCQ**= questionario sulla tosse di Leicester; **LRTI**= infezione del tratto respiratorio inferiore; **PEF**= picco di flusso espiratorio; **PC20**= concentrazione di metacolina o di istamina che determina una caduta del FEV₁ pari al 20%.

RISULTATI

I sette studi analizzati hanno esaminato la funzionalità polmonare (analizzando il FEV₁ e il PEF) dopo il trattamento con azitromicina o placebo. Gli studi condotti da Brusselle (13), Cameron (14) e Johnston (15), non hanno riportato alcun miglioramento significativo di FEV₁ nei 191 pazienti trattati con azitromicina rispetto ai 194 pazienti trattati con placebo e alla stessa conclusione sono giunti anche Piacentini (11) e Gibson (16). Per quanto riguarda il PEF gli autori non hanno evidenziato un significativo miglioramento dopo trattamento con azitromicina rispetto al trattamento con placebo. Inoltre, gli studi condotti da Piacentini (11), Cameron (14) e Gibson (16) hanno rivelato che l'azitromicina non ha avuto effetti statisticamente significativi sui cambiamenti delle cellule infiammatorie nell'espettorato (IC 95%, -1.26 a 0.31, P = 0.25). Infine, riguardo il punteggio ottenuto nel questionario sul controllo dell'asma (ACQ), gli studi di Hahn (12), Brusselle (13), Cameron (14) e Gibson (16) non hanno indicato alcun effetto statisticamente significativo a favore dell'azitromicina rispetto al placebo (IC 95%; -0.08-0.19; P = 0.44). Per quanto riguarda la qualità della vita (AQLQ) confrontando il gruppo trattato con azitromicina con il gruppo placebo, non è stata evidenziata alcuna differenza nel miglioramento di AQLQ (IC 95%, -0.02 a 0.26, P = 0.10). I risultati aggregati non sono cambiati dopo l'analisi di sensibilità con la rimozione di uno studio. Sebbene i risultati dello studio di Hahn et al., (10) non abbiano riportato variazioni del punteggio AQLQ rispetto al basale dopo il trattamento con azitromicina, hanno rilevato miglioramento di alcuni sintomi dell'asma (tra cui tosse, respiro sibilante, respiro corto e disturbi del sonno) nel gruppo trattato con azitromicina (+0.55) e peggioramento degli stessi nel gruppo trattato con placebo (-0.13), suggerendo una differenza statisticamente significativa (P= 0.04). Tre dei sette studi inclusi descrivono le riacutizzazioni gravi dell'asma nel gruppo trattato con azitromicina (12,13,16). Sia Hahn (12) che Brusselle (13) non hanno riportato differenze significative tra i gruppi sperimentali e di controllo nella frequenza di esacerbazione. Dato che l'asma presenta un fenotipo eterogeneo, Brusselle (13) ha anche valutato l'esacerbazione nei diversi tipi di asma considerando in particolare l'asma eosinofilo e l'asma non-eosinofilo (eosinofilia del sangue ≤ 200/ml). Per l'asma eosinofilo grave, il tasso di esacerbazione grave era significativamente più alto nel gruppo azitromicina rispetto al gruppo placebo (rapporto di frequenza stimato 2.19, IC 95%, 1.01-4.73, P= 0.046). È interessante notare che nei pazienti con asma severo non-eosinofilo, si è osservata una tendenza verso una diminuzione della percentuale di esacerbazione dopo il trattamento con azitromicina (rapporto di frequenza stimato 0.42, IC 95%, 0.17-1.00, P= 0.050). Nello studio condotto da Gibson (16) è stata analizzata l'incidenza di esacerbazione dell'asma nei sottogruppi di asma eosinofilo (eosinofili dell'espettorato ≥3% o conteggio di eosinofili nel sangue ≥ 300 / μL) e asma non-eosinofilo (eosinofili nell'espettorato <3% o conteggio degli eosinofili nel sangue < 300 / μL). Complessivamente, vi è stata una significativa riduzione dell'incidenza delle esacerbazioni asmatiche totali, nel gruppo trattato con azitromicina (tasso di incidenza 0.59, IC 95%, 0.47-0.74, P <0.0001). Inoltre, il numero di pazienti che hanno manifestato almeno una esacerbazione dell'asma era più basso nel gruppo azitromicina (94. 44%) rispetto al gruppo placebo (127.61%) (P<0.0001). Per quanto riguarda gli

eventi avversi (ADRs), Hahn (10) ha rilevato che, rispetto al placebo, i pazienti asmatici che assumevano azitromicina hanno segnalato più nausea ($n = 10$, 29% vs $n = 3.9\%$ per il placebo; $P = 0.016$). Johnston (15) ha rilevato più ADRs gastrointestinali e cardiache nel gruppo trattato con azitromicina rispetto al placebo ma meno ADRs dell'apparto respiratorio (rispettivamente 35 vs 24 e 4 vs 2). Gibson (16) ha riferito che il trattamento con azitromicina porta a una incidenza di diarrea significativamente maggiore ($n = 72.34\%$) rispetto al placebo ($n = 39$, 19%; $P = 0.001$) e inoltre due pazienti sono stati ritirati dallo studio a causa di un prolungamento anormale del QTc, che è un rischio per aritmia cardiaca.

DISCUSSIONI E CONCLUSIONI

Questa revisione ha combinato i dati di 941 pazienti asmatici provenienti da sette studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo per valutare l'efficacia e la sicurezza dell'azitromicina sull'asma. Gli autori hanno riscontrato che l'aggiunta di azitromicina orale alla terapia standard per l'asma non ha comportato alcun beneficio statisticamente significativo per la funzionalità polmonare (FEV_1 , PEF), l'infiammazione delle vie aeree o la qualità della vita (ACQ, AQLQ). Il trattamento è stato per lo più ben tollerato. Tuttavia, in alcuni studi, ci sono stati aumenti di diarrea, nausea e eventi gastrointestinali e cardiaci come effetti collaterali del trattamento. Sebbene siano necessari ulteriori studi meccanicistici per confermare ciò, è stato dimostrato che l'azitromicina ha attività immunomodulatoria sulla funzione delle cellule immunitarie, come macrofagi, neutrofili e cellule Th2; tutti questi tipi di cellule partecipano alla risposta immunitaria nell'asma (17-20). L'azitromicina può ridurre l'attivazione di fattori di trascrizione pro-infiammatori, compresi fattore nucleare-kB (NF-kB) e proteina attivatrice 1 (AP1) in cellule polmonari, e successivamente modulare linfopoietina timica stromale (TSLP), IL-6 e IL-8 (21, 22). Il ruolo centrale di IL-5 nella patogenesi dell'asma è stato ampiamente dimostrato. Pertanto, questi risultati dimostrano le proprietà immunomodulatorie dell'attività antimicrobica dell'azitromicina e suggeriscono che l'azitromicina potrebbe avere effetti benefici nel trattamento dell'asma. Tuttavia, a causa della varia eterogeneità di asma, fenotipi, razza, durata del trattamento, dose e misure di outcome, l'effetto dell'azitromicina negli studi clinici sui pazienti asmatici è incoerente. L'efficacia della terapia con azitromicina sembra essere migliore nei pazienti con asma non eosinofilo rispetto ai pazienti con asma eosinofilo, come riportato da Brusselle (13). In conclusione, questa revisione ha individuato gli studi clinici randomizzati che hanno studiato l'efficacia e la sicurezza del trattamento con azitromicina nei pazienti asmatici. Gli autori non hanno provato alcun beneficio dato dall'utilizzo dell'azitromicina nei pazienti asmatici per quanto riguarda la funzione polmonare, il controllo dei sintomi di asma o esacerbazioni, e si dovrebbe usare molta cautela quando si utilizza l'azitromicina. Sulla base di questi risultati, sono necessari ulteriori studi atti a valutare l'efficacia e gli eventi avversi dell'azitromicina nel controllo dell'asma.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol.* 2015;16(45–5):6;
- 2) Martinez FD, Vercelli D. Asthma. *Lancet.* 2013;382(1360–7):2;
- 3) Chung KF. Targeting the interleukin pathway in the treatment of asthma. *Lancet.* 2015;386:1086-1096;
- 4) GINA. Global strategy for asthma management and prevention (GINA 2017). *Global Initiative Asthma.* 2017;00:147;
- 5) Equi A, Balfour-Lynn IM, Bush A, et al. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo-controlled crossover trial. *Lancet (London, England).* 2002;360:978-984;
- 6) Wilson R, Wells AU. Azithromycin in bronchiectasis: when should it be used? *Lancet.* 2012;380:627-629;
- 7) Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for Prevention of Exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011;365:689-698;
- 8) Coeman M, van Durme YBF. Neomacrolides in the treatment of patients with severe asthma and/or bronchiectasis: a retrospective observational study. *Ther Adv Respir Dis.* 2011;5:377-386;
- 9) Tian BP, Xuan N, Wang Y, Zhang G, Cui W. The efficacy and safety of azithromycin in asthma: A systematic review. *J Cell Mol Med.* 2019
- 10) Hahn DL, Plane MB, Mahdi OS, et al. Secondary outcomes of a pilot randomized trial of azithromycin treatment for asthma. *PLoS Clin Trials.*2006;1:e11;
- 11) Piacentini GL, Peroni DG, Bodini A, et al. Azithromycin reduces bronchial hyperresponsiveness and neutrophilic airway inflammation in asthmatic children: a preliminary report. *Allergy Asthma Proc.* 2007;28:194-198;
- 12) Hahn DL, Grasmick M, Hetzel S, et al. Azithromycin for bronchial asthma in adults: an effectiveness trial. *J Am Board Fam Med.* 2012;25:442-459;
- 13) Brusselle GG, VanderStichele C, Jordens P, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax.* 2013;68:322-329;
- 14) Cameron EJ, Chaudhuri R, Mair F, et al. Randomised controlled trial of azithromycin in smokers with asthma. *Eur Respir J.* 2013;42:1412-1415;
- 15) Johnston SL, Szigeti M, Cross M, et al. Azithromycin for acute exacerbations of asthma: the AZALEA randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2016;176:1630-1637;
- 16) 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, placebocontrolled trial. *Lancet.* 2017;390:659-668;
- 17) Kobayashi Y, Wada H, Rossios C, et al. A novel macrolide solithromycin exerts superior anti-inflammatory effect via NF- κ B inhibition. *J Pharmacol Exp Ther.* 2013;345:76-84;
- 18) Vrančić M, Banjanac M, Nujić K, et al. Azithromycin distinctively modulates classical activation of human monocytes in vitro. *Br J Pharmacol.* 2012;165:1348-1360;
- 19) Marjanović N, Bosnar M, Michielin F, et al. Macrolide antibiotics broadly and distinctively inhibit cytokine and chemokine production by COPD sputum cells in vitro. *Pharmacol Res.* 2011;63:389-397;
- 20) Uli O, Erakovi V, Epelak I, et al. Azithromycin modulates neutrophil function and circulating inflammatory mediators in healthy human subjects. *Eur J Pharmacol.* 2002;450:277-289;
- 21) Xia J-B, Zhu J, Wang Y. Azithromycin inhibits double-stranded RNA-induced thymic stromal lymphopoietin release from human airway epithelial cells. *Exp Biol Med.* 2014;
- 22) Aghai ZH, Kode A, Saslow JG, et al. Azithromycin suppresses activation of nuclear factor-kappa B and synthesis of pro-inflammatory cytokines in tracheal aspirate cells from premature infants. *Pediatr Res.* 2007;62:483-488.