

# TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE CON MACROLIDI PER LA PREVENZIONE DELLE RIACUTIZZAZIONI POLMONARI IN PAZIENTI CON BPCO

*A cura del Dott. Ludovico Petrone*

## INTRODUZIONE

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una condizione patologica dell'apparato respiratorio, caratterizzata da ostruzione cronica, persistente e progressiva al flusso d'aria nelle vie aeree (1). La riacutizzazione di BPCO (AECOPD) è definita come un peggioramento della sintomatologia (tosse, dispnea, variazioni qualitative e/o quantitative dell'espettorato) presente nella fase di stabilità, tale da comportare una modifica della terapia medica. L'incidenza della BPCO è in aumento, si stima che circa l'11.7 % della popolazione sia affetta da tale patologia (2). Le esacerbazioni sono principalmente innescate da infezioni respiratorie virali e batteriche, ma anche l'inquinamento atmosferico, il fumo e la temperatura ambientale possono essere individuati come fattori di rischio. Al momento, la prevenzione per AECOPD si basa su due principali opzioni: trattamenti farmacologici con broncodilatatori a lunga durata d'azione, corticosteroidi inalatori (ICS), inibitori della fosfodiesterasi-4 e mucoregolatori e trattamenti non farmacologici quali vaccini, cessazione dal fumo e riabilitazione polmonare (1). L'infiammazione cronica svolge un ruolo importante nella patogenesi della BPCO e il trattamento di elezione prevede l'inalazione di corticosteroidi ad alte dosi, il cui utilizzo cronico si associa ad effetti collaterali. È importante quindi identificare nuove ed efficaci terapie farmacologiche anti-infiammatorie. Secondo studi eseguiti ed analizzati dalla Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Executive Committee (1) l'uso preventivo di antibiotici non è stato indicato come terapia standard per i pazienti con BPCO a causa di risultati insufficienti nella riduzione delle AECOPD, di possibili effetti collaterali e di sviluppo di farmacoresistenza. Nel 2017, per la prima volta le linee guida GOLD hanno supportato il ricorso ad azitromicina o eritromicina per 1 anno in pazienti a rischio di riacutizzazioni bronchiali. Azitromicina ed eritromicina oltre a possedere attività antibatterica e antivirale, svolgono anche un'azione anti-infiammatoria e attività immunomodulante, proprietà che possono contribuire a ridurre la progressione della malattia. A tal proposito, questa metanalisi cumulativa si propone di valutare l'efficacia del trattamento a lungo termine con macrolidi per la prevenzione delle riacutizzazioni polmonari in pazienti affetti da BPCO.

## MATERIALI E METODI

La metanalisi è stata condotta analizzando i database Cochrane Library, PubMed, Embase e Web of Science. Sono stati inclusi studi clinici randomizzati controllati (RCT) o studi comparativi retrospettivi su soggetti con diagnosi di BPCO stabile ma non di AECOPD; soggetti che avevano assunto macrolidi per via orale a scopo preventivo almeno una volta alla settimana per un periodo minimo di 3 mesi. Sono stati esclusi studi su pazienti con asma, bronchiectasie, fibrosi cistica o altre malattie genetiche; studi con dati limitati sulle esacerbazioni e tutti gli abstract o studi sperimentali su animali, editoriali e casi clinici. Gli Outcome primari hanno valutato il numero totale di pazienti con una o più riacutizzazioni e il tasso di esacerbazioni per paziente all'anno. Gli Outcome secondari hanno valutato il numero di pazienti che richiedevano il ricovero in ospedale, la qualità della vita sulla base del punteggio SGRQ (St George Respiratory Questionnaire) e il numero totale di pazienti con eventi avversi.

## RISULTATI

Gli studi (3-14) pubblicati tra il 2001 e il 2018, sono stati per lo più condotti nel Regno Unito. La maggior parte dei pazienti (età compresa tra 65 e 73 anni) presentava una BPCO da moderata a grave. Un totale di 1.078 pazienti è stato assegnato al gruppo di trattamento con macrolidi (sette studi sull'azitromicina, tre studi sull'eritromicina, uno studio sulla claritromicina e uno studio sulla roxitromicina) e 1.023 sono stati assegnati al gruppo di controllo. La durata della terapia con macrolidi era compresa tra 3 mesi ed 1 anno (Tabella 1). Gli Outcome primari sono stati raggiunti in undici studi (3-9,11-14), 1.910 casi hanno dimostrato l'efficacia del trattamento con macrolidi a lungo termine nella riduzione di AECOPD in pazienti con una o più riacutizzazioni rispetto al gruppo di controllo (OR = 0.40; P = 0.0003). Le esacerbazioni bronchiali sono state ridotte sia nel gruppo trattato con azitromicina (OR = 0.48; P = 0.002) che in quello con eritromicina (OR = 0.22; P = 0.0008); la terapia con claritromicina analizzata in uno studio condotto da Bajernee et al. (4) non ha mostrato differenze statistiche tra i gruppi trattati e di controllo. Nove studi (3,4,6-9,11-13) hanno dimostrato che la terapia con macrolidi ha determinato una significativa riduzione del tasso di riacutizzazione. Per quanto riguarda gli outcome secondari, l'analisi di quattro trial clinici (5,6,9,12) che hanno coinvolto 324 pazienti, non ha messo in evidenza alcuna differenza significativa tra il gruppo trattato con macrolidi e il gruppo di controllo per i pazienti che necessitavano ospedalizzazione (OR = 0.60; P = 0.50) (4,8,11). Tutti gli studi(3,4,6,7,8-11,12,14) hanno riportato un aumento di eventi avversi nei pazienti trattati con macrolidi rispetto al gruppo di controllo (OR = 1.63; P, 0.01) specialmente nei gruppi trattati con azitromicina e roxitromicina (OR = 1.51, P = 0.002, e OR = 3.21; P = 0.002,

rispettivamente); non sono state trovate differenze significative in seguito a trattamento con eritromicina e claritromicina (4,8,9,12) ( $P = 0.60$  e  $0.18$ ). I disturbi gastrointestinali sono stati gli eventi avversi più frequenti nei gruppi di trattamento, seguiti dai disturbi uditivi.

## **DISCUSSIONE**

Controllare l'infiammazione cronica nella BPCO può ridurre il numero di AECOPD. Un'attenzione particolare è rivolta ai macrolidi per gli effetti antimicrobici, antinfiammatori, immunomodulatori e inibitori della secrezione di muco. Le linee guida GOLD 2017 hanno proposto l'uso di azitromicina (250 mg/die o 500 mg tre volte alla settimana) o eritromicina (500 mg due volte al giorno) per 1 anno in pazienti inclini a riacutizzazioni; la metanalisi, comprendente 11 studi randomizzati e uno studio osservazionale retrospettivo di 2.151 pazienti, ha confrontato l'efficacia e la sicurezza del trattamento antibiotico, dimostrando che il trattamento con macrolidi riduce significativamente il rischio di esacerbazioni e migliora il punteggio totale di SGRQ nei pazienti con BPCO; invece non si sono avute differenze significative nei ricoveri correlati ad AECOPD. Ni W. Shao X. et al. (15) hanno riscontrato che i trattamenti con azitromicina ed eritromicina potrebbero ridurre l'insorgenza di AECOPD; Banerjee et al. (4) non hanno riscontrato differenze nel confronto tra claritromicina e gruppo placebo, ciò potrebbe essere dovuto alla bassa dose e alla breve durata del trattamento con claritromicina. Nello studio condotto da Poletti et al. (17) è stato evidenziato un notevole miglioramento nella prognosi della panbronchiolite diffusa in seguito a terapia a lungo termine con macrolide (non meno di 6 mesi), con effetti anche antinfiammatori e immunoregolatori. Anche lo studio condotto da Naderi et al. (14), periodo di follow-up di  $32 \pm 22$  mesi, ha riportato i benefici del trattamento a lungo termine con azitromicina persistenti oltre 1 anno. La meta-analisi di questo studio mette in evidenza che il trattamento con macrolidi non riduce il tasso di ospedalizzazione. In letteratura, la differenza minima clinicamente significativa (MCID) nel punteggio SGRQ è di 4 unità (18). Sebbene lo studio abbia mostrato un miglioramento di SGRQ nel gruppo di trattamento (attribuibile alla riduzione delle riacutizzazioni), questo cambiamento non è stato clinicamente significativo. L'analisi post-hoc condotta da Han et al. (16) ha dimostrato che la terapia è più efficace nei pazienti più anziani e negli stadi GOLD più lievi mentre è meno efficace nei fumatori attivi. Gli effetti collaterali comuni comprendono disturbi gastrointestinali, compromissione della funzionalità epatica, compromissione dell'udito ed effetti tossici cardiovascolari, compreso il prolungamento dell'intervallo QT; eventi avversi importanti che devono essere considerati. Murray et al. (21) attraverso uno studio retrospettivo osservazionale hanno riscontrato un aumento del rischio di morte cardiovascolare entro 5 giorni dall'inizio della terapia con azitromicina rispetto alla terapia con amoxicillina o ciprofloxacina. Albert et al. (23) mettendo a confronto pazienti in trattamento con azitromicina rispetto al controllo hanno

riscontrato che i soggetti in terapia hanno meno probabilità di essere attaccati da agenti patogeni respiratori ma hanno al tempo stesso più possibilità di sviluppare farmaco-resistenza.

**TABELLA 1. CARATTERISTICHE DEGLI STUDI INCLUSI NELLA METANALISI**

Studi	Caratteristiche popolazione			Bracci di trattamento	Durata (mesi)	Outcome primari	Outcome secondari
	Età media (anni)	Uomini (%)	FEV1 medio %				
Albert et al	65/66	59/59	36/40	Azitromicina 250 mg 1/die; Placebo	12	Tempo alla prima riacutizzazione	Qualità della vita, colonizzazione nasofaringea con patogeni selezionati, aderenza, SGRQ, SF-36, udito
Banerjee et al	65.1/68.1	-----	42.5/43.9	Claritromicina 500mg 1/die; Placebo	3	Stato di salute	Carico quantitative batterico nell'espettorato, tasso di esacerbazione infettiva, prova di passeggiata a "navetta"
Berkhof et al	67/68	74/76	49.8/47.4	Azitromicina 250mg 1/die per 3 giorni /settimana; Placebo	3	Punteggio medio LCQ	SGRQ, SF 36, Fev1, valori ematici, microbiologia
Blasi et al	72/73	91/82	-----	Azitromicina 500mg 1/die per3 giorni/settimana; Standard care	6	Numero di esacerbazioni e ospedalizzazioni	Tempo della prima esacerbazione e prima ospedalizzazione, uso di steroidi e antibiotici, marcatori infiammatori nel condensato dell'aria espirata
Brill et al	67.9/68.7	64/75	44/53	Azitromicina 250 mg 1/die per 3 giorni/settimana; Placebo	3	Variazione della carica batterica nella coltura dell'espettorato basale	Markers infiammatori nell'espettorato, resistenza batterica, stato di salute, aderenza alla terapia, esacerbazioni, eventi avversi, livelli batterici di 165 qPCR, confronto delle misurazioni della carica batterica nelle vie aeree mediante coltura quantitative e 165 qPCR
He et al	68.8/69.3	83.3/88.9	44.3/42.1	Eritromicina 125mg 3/die; Placebo	6	Numero di neutrofili nell'espettorato ; esacerbazioni	Spirometria, qualità della vita, markers infiammatori nell'espettorato, livelli batterici nell'espettorato, aderenza, sicurezza
Naderi et al	67.8/70.8	59.8/47.8	34.8/39.9	Azitromicina 250 mg 1/die 3 volte a settimane; placebo	≥ 6	Esacerbazioni	Variabilità delle riacutizzazioni in base alle caratteristiche del paziente e della malattia, eventi avversi
Seemung al et al	66.5/67.8	62/64	49.3/50.6	Eritromicina 250mg 2/die; placebo	12	Esacerbazioni e infiammazione delle vie aeree	Spirometria, test batterico dell'espettorato, eventi avversi
Shafuddin et al	67.6/66.7	85.6/71.3	33.9/35.8	Roxitromicina 300mg 1/die;placebo	3	Esacerbazioni della BPCO dopo 48 settimane dalla fine del trattamento	Peggioramento della BPCO dopo 12 settimane dalla fine del trattamento, e la prima e l'ultima esacerbazione dopo 24 settimane dalla fine del trattamento, FEV1, FVC, CRQ, eventi avversi
Simpson et al	71.7/69.9	60.0/66.7	56.5/51.1	Azitromicina 250mg 1/die; placebo	3	Carica batterica delle vie aeree, misura di	Esacerbazioni, SGRQ, questionario clinico della BPCO, effetti collaterali

*Macrolidi per le riacutizzazioni nella BPCO*

						neutrofili nell'espettorato, livelli di chemochina 8	
Suzuki et al	69.1/71.7	85.5/81.5	-----	Eritromicina 200-400 1/die; riboflavina 10mg 1/die	12	Frequenza di raffreddore	Frequenza delle successive esacerbazioni
Uzun et al	64.7/64.9	47/40	44.2/45.0	Azitromicina 500mg 1/die 3 a settimana; placebo	12	Tasso di esacerbazioni della BPCO	Tempo per la prima esacerbazione, ammissione in ospedale causa esacerbazioni, fev1, fvc, six minutes walking test, qualità della vita, eventi avversi, micro-organismi resistenti ai macrolide

SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire), CRQ (Questionario sulla malattia respiratoria cronica), LCQ (Leicester Cough Questionnaire) FVC (Capacità vitale forzata), 6-mWT (test del cammino dei 6 minuti), SF 36 (questionario di valutazione della qualità della vita)

**CONCLUSIONE**

*La terapia di mantenimento con azitromicina o eritromicina ha un effetto significativo nel ridurre la frequenza di AECOPD, tuttavia, nonostante l'efficacia del trattamento a lungo termine non bisogna trascurare l'insorgenza di eventi avversi e la farmaco-resistenza. Per confermare e aggiornare i risultati di questa analisi, saranno necessari ulteriori RCT ben progettati su larga scala e con un ampio follow-up.*

## BIBLIOGRAFIA

1. GOLD Executive Committee [homepage on the Internet]. Global strategy for the diagnosis management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease; 2018.
2. Adeloye D, Chua S, Lee C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5(2)
3. Huiart et al: Cardiovascular Morbidity and Mortality in COPD. *Chest* 2005;128:2640-2646
4. Banerjee D, Khair OA, Honeybourne D. The effect of oral clarithromycin on health status and sputum bacteriology in stable COPD. *Respir Med*. 2005;99(2):208–215.
5. Berkhof FF, Doornewaard-Ten Hertog NE, Uil SM, Kerstjens HA, van den Berg JW. Azithromycin and cough-specific health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic cough: a randomised controlled trial. *Respir Res*. 2013;14(1):125.
6. Blasi F, Bonardi D, Aliberti S, et al. Long-term azithromycin use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and tracheostomy. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23(3):200–207.
7. Brill SE, Law M, El-Emir E, et al. Effects of different antibiotic classes on airway bacteria in stable COPD using culture and molecular techniques: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2015;70(10):930–938.
8. He ZY, Ou LM, Zhang JQ, et al. Effect of 6 months of erythromycin treatment on inflammatory cells in induced sputum and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2010;80(6):445–452.
9. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(11):1139–1147.
10. Shafuddin E, Mills GD, Holmes MD, Poole PJ, Mullins PR, Black PN. A double-blind, randomised, placebo-controlled study of roxithromycin and doxycycline combination, roxithromycin alone, or matching placebo for 12 weeks in adults with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Negat Results Biomed*. 2015;14(1):15.
11. Simpson JL, Powell H, Baines KJ, et al. The effect of azithromycin in adults with stable neutrophilic COPD: a double blind randomised, placebo controlled trial. *PLoS One*. 2014;9(8):e105609.
12. Suzuki T, Yanai M, Yamaya M, et al. Erythromycin and common cold in COPD. *Chest*. 2001;120(3):730–733.
13. 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(5):361–368.
14. Naderi N, Assayag D, Mostafavi-Pour-Manshadi SM, et al. Long-term azithromycin therapy to reduce acute exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2018;138:129.
15. Ni W, Shao X, Cai X, et al. Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(3):e0121257.
16. Han MK, Tayob N, Murray S, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(12):1503–1508.
17. Poletti V, Casoni G, Chilosi M, Zompatori M. Diffuse panbronchiolitis. *Eur Respir J*. 2006;28(4):862–871.
18. Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *COPD*. 2005;2(1):75–79.

19. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death. *N Engl J Med Overseas Ed.* 2012;366(20):1881–1890.
20. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for Prevention of Exacerbations of COPD. *N Engl J Med Overseas Ed.* 2011;365(8):689–698.
21. Sugawara A, Shima H, Sueki A, et al. Non-antibiotic 12-membered macrolides: design, synthesis and biological evaluation in a cigarette-smoking model. *J Antibiot.* 2016;69(4):319–326.
22. Balloy V, Deveaux A, Lebeaux D, et al. Azithromycin analogue CSY0073 attenuates lung inflammation induced by LPS challenge. *Br J Pharmacol.* 2014;171(7):1783–1794.
23. Huckle AW, Fairclough LC, Todd I. Prophylactic antibiotic use in COPD and the potential anti-inflammatory activities of antibiotics. *Respir Care.* 2018;63(5):609–619.

*Macrolidi per le riacutizzazioni nella BPCO*

*Dott. Ludovico Petrone*