Terapia prolungata con eritromicina riduce le esacerbazioni nella BPCO

Data 29 agosto 2009
Categoria pneumologia

In pazienti con BPCO di grado moderato-severo, l'eritromicina, 250 mg 2 volte/die, è associata ad una riduzione statisticamente significativa delle esacerbazioni moderate e severe.

I pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) sono predisposti a frequenti esacerbazioni che determinano ricovero in ospedale, mortalità, visite mediche e alterazioni dello stato di salute, con notevoli conseguenze economiche. I pazienti con frequenti esacerbazioni presentano un'aumentata infiammazione delle vie aeree con riduzione più rapida della funzionalità polmonare. La terapia steroidea, pur rallentando la progressione della malattia, ha un effetto relativamente limitato sull'infiammazione delle vie aeree.
I macrolidi hanno dimostrato di avere proprietà antibatteriche e antinfiammatorie, probabilmente non correlate tra loro. Poichè tale classe di farmaci è in grado di ridurre la produzione di citochine nelle vie aeree, indotta da infezione da Rinovirus umano (HRV), che determina esacerbazioni severe della BPCO, ne consegue che i macrolidi potrebbero ridurre la frequenza di esacerbazioni e quindi la progressione della patologia (Seemungal TAR et al. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 1618–23. Suzuki T et al. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 1113–8).
Questo RCT vs placebo è stato condotto per valutare l'ipotesi che una terapia continuativa con macrolidi possa ridurre la frequenza delle esacerbazioni, prendendo in considerazione in particolare l'eritromicina (250 mg 2 volte/die) in pazienti con BPCO di grado moderato-severo. Dopo un periodo di un mese di run-in, è stato effettuato un periodo di trattamento di 1 anno.
Gli outcome primari erano rappresentati dalla frequenza delle esacerbazioni e dall'infiammazione delle vie aeree.

I pazienti con BPCO sono stati vaccinati contro l'influenza. Tutti hanno compilato un diario giornaliero per riferire i cambiamenti nei sintomi respiratori; tutti i pazienti dovevano segnalare le esacerbazioni, appena possibile dopo l'insorgenza dei sintomi e prima che la terapia fosse iniziata.
I pazienti erano inclusi nello studio se erano affetti da BPCO di grado moderato-severo con FEV1 compreso tra 30 e 70% di quello previsto, se la reversibilità del FEV1 ai beta2-agonisti era <15% e/o <200 ml, se erano fumatori o ex-fumatori e se durante il periodo di run-in non avevano assunto antibiotici o steroidi per via orale.
I pazienti sono stati esclusi se avevano una storia di asma, bronchiectasie, neoplasia o di altre patologie respiratorie significative, una situazione cardiaca instabile (es. insufficienza cardiaca, prolungamento dell'intervallo QTc, aritmia cardiaca), una storia di allergia ai macrolidi, una storia di epatopatia, definita come alterazione dei test di funzionalità epatica. Inoltre, sono stati esclusi i pazienti che assumevano farmaci che potevano interagire con i macrolidi e che non potevano essere sottoposti a monitoraggio terapeutico. La maggior parte dei pazienti stava assumendo steroidi per via inalatoria al momento dell'arruolamento. Nel periodo in studio non era consentita alcuna terapia con antinfiammatori a meno che fosse indispensabile; in questo caso, il paziente veniva escluso dallo studio.
Ad ogni visita di follow-up sono stati effettuati la spirometria, il test batteriologico dello sputo, i test dei marker infiammatori nello sputo spontaneo e nel sangue. Tutte le misurazioni iniziali sono state ripetute alla visita finale a 12 mesi. Tutti i pazienti sono stati seguiti, anche se hanno abbandonato lo studio o hanno interrotto prematuramente il trattamento e sono tornati nel follow-up della coorte. Per la durata dello studio (1 anno) è stata monitorata anche la mortalità.
In qualsiasi caso di esacerbazione, il paziente doveva ricevere una terapia con penicillina o ciprofloxacina. I pazienti sono stati esclusi dallo studio se era indicato un macrolide o un fluorochinolone diverso dalla ciprofloxacina o se manifestavano tossicità da macrolidi.
Per moderata esacerbazione si intendeva un notevole peggioramento dei sintomi respiratori di base per almeno due giorni e che richiedeva un trattamento con corticosteroidi per via orale e/o antibiotici, mentre il grado severo era definito come la necessità di ricovero ospedaliero. La frequenza di esacerbazioni era definita come il numero di esacerbazioni moderate-severe nell'arco di un periodo di 12 mesi di follow-up. Per monitorare gli eventi avversi, al momento dell'arruolamento tutti i pazienti sono stati sottoposti a monitoraggio di ECG, della funzionalità epatica e renale e ad un emocromocompleto.

Su 115 pazienti arruolati prima della data pre-assegnata della chiusura dello studio (marzo 2006), 6 sono stati esclusi per diverse ragioni. Tra i 109 pazienti randomizzati, l'età media era 67,2 anni e il 63% era rappresentato da maschi. I valori medi di FEV1 di FVC erano, rispettivamente, 1,32 L e 2,67 L, mentre la percentuale media di FEV1 era 50%. Nell'anno precedente l'arruolamento, 38 pazienti hanno avuto >3 esacerbazioni.
Tutti i pazienti erano fumatori attuali (n=52) o ex-fumatori; la durata media di esposizione al fumo era pari a 50,5 e 52,8 pacchetti-anno, rispettivamente, nel gruppo randomizzato a ricevere placebo e nel gruppo trattato con il macrolide. Dodici pazienti stavano assumendo compresse di teofillina (4 tra i trattati con l'eritromicina). Il numero di pazienti che si sono presentati alle visite di follow-up ad 1, 3, 6, 9 e 12 mesi era, rispettivamente, 83, 85, 92, 85 e 89.
In totale hanno manifestato esacerbazioni moderate-severe 206 pazienti, di cui 125 nel braccio trattato con placebo e 81 nel gruppo randomizzato con il macrolide.
Nel gruppo placebo, 14 pazienti (11,2%) sono stati ricoverati per le esacerbazioni della BPCO vs 6 (7,4%) tra i trattati con l'eritromicina. L'incidenza di esacerbazioni non era correlata al sesso e al fumo, ma ad una storia di esacerbazioni frequenti al basale e ad una percentuale inferiore di FEV1. L'analisi della sopravvivenza, secondo Kaplan-Meier, mostrava che il tempo medio per la prima esacerbazione era pari a 271 giorni nel gruppo trattato con il macrolide vs 89

giorni con il placebo (p=0,020).
La durata media dell'esacerbazione, calcolata su un totale di 168 casi (97 con placebo, 71 con macrolide), era pari a 13 (CI 95% 6–24) giorni con il placebo vs 9 (6–14) giorni nei pazienti trattati con eritromicina (p=0,036).
Non sono state osservate differenze tra i due bracci in termini di modifiche di FEV1, PCR serica, IL-6 serica o marker infiammatori nello sputo.
Per esaminare le specie batteriche presenti nello sputo prodotto spontaneamente, sono stati analizzati 339 campioni, di cui 73 al momento dell'esacerbazione e gli altri al basale o al follow-up. Tutti i casi di Haemophilus influenzae erano (o si presupponeva che lo fossero) resistenti all'eritromicina. Sono risultati positivi a questo microrganismo il 27% dei campioni nei casi stabili e il 40% dei campioni nelle esacerbazioni. La corrispondente distribuzione dello Streptococcus pneumoniae era rispettivamente pari al 7% e al 10%. In tutte le visite del follow-up, tra i due bracci non sono state osservate differenze d'incidenza per nessun microrganismo.
I test di sensibilità hanno dimostrato che al basale 69 pazienti (placebo=39; macrolide=30) hanno prodotto campioni di sputo, di cui 33 senza crescita significativa. Nei casi in cui è stato riscontrato un batterio patogeno, si trattava di H. influenzae (22, tutti resistenti; placebo=12, macrolide=10), S. pneumoniae (6, tutti sensibili; placebo=5, macrolide=1) e Mycobacterium catarrhalis (3, tutti sensibili; placebo=2, macrolide=1).
Alla visita di follow-up a 12 mesi, sono stati raccolti 43 campioni di sputo (placebo=20, macrolide=23), senza crescita significativa in 26. Nei casi in cui sono stati rilevati patogeni, si trattava di H. influenzae (4; placebo=3, macrolide=1), S. pneumoniae (3; placebo=2, tutti sensibili, macrolide=1, resistente) e M. catarrhalis (3, di cui 2 sensibili e 1 di sensibilità sconosciuta;placebo=2).

Tra i due bracci dello studio, non sono state osservate differenze significative negli effetti collaterali, la cui frequenza si manteneva bassa. In alcuni casi, si è verificato più di un effetto collaterale nello stesso paziente; ad esempio, un paziente con tinnito ha manifestato anche un sintomo a livello del tratto gastrointestinale superiore.
Questo è il primo RCT della durata di 12 mesi che ha valutato l'effetto della terapia con macrolidi nella BPCO. Avendo osservato una riduzione significativa dell'incidenza di esacerbazioni nel braccio trattato con eritromicina vs placebo, questi dati suggeriscono che il macrolide esercita benefici superiori a quelli degli steroidi per via inalatoria, anche se questo non era l'obiettivo dello studio.
In uno studio precedente (Patel SI et al. Thorax 2002; 57: 759–64) era stato dimostrato che in pazienti con BPCO la colonizzazione batterica a livello delle vie aeree inferiori era correlata alla frequenza delle esacerbazioni. La preoccupazione legittima è che si sviluppino resistenze con terapie prolungate di antibiotici. Tuttavia, in questo studio il profilo microbiologico dello sputo non era influenzato dall'uso di eritromicina.
Tutti i pazienti al momento dell'arruolamento avevano un intervallo QTc nella norma all'ECG e durante lo studio non sono state osservate alterazioni di questo parametro cardiologico, nè dei test di funzionalità epatica.
Inoltre, tra i due bracci dello studio non sono state rilevate differenze statisticamente significative in termini di marker infiammatori e di agenti batterici; tuttavia, è importante sottolineare che lo studio non aveva un potere statistico tale da evidenziare differenze in questi parametri. Un ulteriore limite dello studio è che sarebbe stato utile correlare le modifiche osservate nell'arco dell'anno con la qualità della vita, che in questo studio non è stata misurata in modo sistematico.

In pazienti con BPCO di grado moderato-severo, l'eritromicina, 250 mg 2 volte/die, è associata ad una riduzione statisticamente significativa delle esacerbazioni moderate e severe. Non c'era un effetto corrispondente su FEV1 o sui marker infiammatori a livello delle vie aeree o sistemico. Inoltre, durante la terapia con il macrolide, si è verificata una riduzione statisticamente significativa della durata delle esacerbazioni.

Conflitto di interesse

nessuno riportato.

Dottoressa Alessandra Russo

Riferimento bibliografico

Seemungal TA et al. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 1139-47.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]