

Serie "Macrolidi a lungo termine" a cura di Bruno del Prato

Macrolidi a lungo termine: effetti collaterali, controindicazioni e prospettive future

Long-term macrolides: side effects, contraindications and future perspectives

Sabrina Martinello¹, Luca Bilucaglia², Alessandro Scartabellati², Paola Faverio³, Francesco Bini⁴, Bruno del Prato⁵

¹ U.O. Pneumologia, Ospedale G. B. Morgagni - L. Pierantoni, Forlì; ² UOC Pneumologia e UTIR, ASST Crema, Ospedale Maggiore Crema, Crema; ³ Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, Università Milano-Bicocca, Clinica Pneumologica, Ospedale San Gerardo, ASST di Monza, Monza; ⁴ ASST-Rhodense, UOC Pneumologia, Garbagnate Milanese (MI); ⁵ Clinica Mediterranea Struttura Ospedaliera ad Alta Specialità, Napoli

Riassunto

Negli ultimi anni vi è stata una crescente evidenza scientifica sull'efficacia dei macrolidi a lungo termine (eritromicina, claritromicina, azitromicina e roxitromicina) nella riduzione del numero di esacerbazioni in molte patologie polmonari croniche, con conseguente diffusione del loro utilizzo nella pratica clinica. Bisogna pertanto valutare i possibili effetti collaterali, l'eventuale insorgenza di ceppi batterici farmaco-resistenti e le controindicazioni. Gli effetti collaterali descritti nei principali studi sui macrolidi a lungo termine sono sostanzialmente sovrapponibili a quelli descritti per i cicli di breve durata; i più frequenti sono quelli gastrointestinali, tra gli altri ricordiamo ototossicità, epatotossicità, effetti cardiovascolari, cefalea e rash cutanei. Spesso l'incidenza di eventi avversi non mostra differenze significative tra gruppi attivi e placebo e non necessita di interruzione della terapia. Lo sviluppo di ceppi batterici con resistenza ai macrolidi è rilevato in molti studi con percentuali differenti, anche se non è ancora chiaro l'impatto clinico. Nelle precedenti review di questa serie abbiamo focalizzato la nostra attenzione sull'utilizzo dei macrolidi a lungo termine e a basso dosaggio nei pazienti con pneumopatie infettivo-infiammatorie (broncopneumopatia cronica ostruttiva e bronchiectasie), vogliamo tuttavia ricordare che il loro utilizzo è stato testato anche nelle pneumopatie infiltrative diffuse, seppur in piccole case series. In particolare ricordiamo l'utilizzo come agenti *steroid sparing* nella polmonite organizzativa e come agenti "immunomodulatori" nelle fasi accelerate della fibrosi polmonare idiopatica.

Parole chiave: macrolidi, patologie polmonari croniche, controindicazioni, effetti avversi, farmacoresistenza

Summary

In recent years there has been increasing scientific evidence on the efficacy of long-term macrolides (erythromycin, clarithromycin, azithromycin and roxithromycin) in reducing the number of exacerbations in many chronic lung diseases, with consequent diffusion of their use in clinical practice. It is therefore necessary to evaluate the possible side effects, the possible onset of drug-resistant bacterial strains and the contraindications to this therapy. The side effects described in the main studies on long-term macrolides are substantially similar to those described for short-term cycles; the most frequent are the gastrointestinal ones, followed by ototoxicity, hepatotoxicity, cardiovascular effects, headache and skin rash. In many cases the incidence of adverse events does not show significant differences between active and placebo groups and does not require therapy interruption. The development of macrolide resistant bacterial strains are variably reported with different frequencies, although the clinical impact is not yet clear. In the previous reviews of this series we focused the attention on the use of long-term low-dose macrolides in patients with infectious and/or inflammatory lung diseases (chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis), however their use has also been tested in diffuse interstitial lung diseases, even if in small case series. In particular, long-term macrolides have been used as steroid sparing agents in organizing pneumonia and as "immunomodulatory" agents in acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis.

Key words: macrolides, chronic lung diseases, contraindications, side-effects, drug-resistance

Ricevuto il 2-10-2020
Accettato il 7-10-2020

Corrispondenza

Sabrina Martinello
U.O. Pneumologia,
Ospedale G. B. Morgagni - L. Pierantoni,
via Carlo Forlanini 34, 47121 Forlì
sabinamartinello@hotmail.it

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere nessun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: Martinello S, Bilucaglia L, Scartabellati A, et al. Macrolidi a lungo termine: effetti collaterali, controindicazioni e prospettive future. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2020;35:179-187. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-A038>

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri - Italian Thoracic Society (AIPO - ITS)



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Introduzione

Da quando Kudoh et al.^{1,2} notarono in pazienti con panbronchiolite diffusa trattati con eritromicina a lungo termine una netta diminuzione dei sintomi e un aumento dell'aspettativa di vita, vi è stato rinnovato interesse riguardo a terapie con macrolidi a lungo termine anche in altre patologie polmonari infiammatorie croniche.

Negli ultimi anni una sempre crescente evidenza scientifica, compresi diversi studi randomizzati controllati (RCT), hanno riportato una riduzione del numero di esacerbazioni in molte patologie polmonari croniche, con conseguente diffusione nella pratica clinica dell'uso di macrolidi a lungo termine, il cui razionale di utilizzo è il duplice effetto, immunomodulante ed antibatterico, riconosciuto per eritromicina, claritromicina, azitromicina e roxitromicina.

Il clinico deve quindi considerare con attenzione i possibili benefici e rischi di tale terapia, enumerando tra questi ultimi gli effetti collaterali e le controindicazioni dell'utilizzo di macrolidi a basso dosaggio e a lungo termine, senza tralasciare l'aspetto della possibile insorgenza di farmaco-resistenze.

Effetti collaterali

Nell'ordinario utilizzo dei macrolidi in cicli di breve durata, l'eritromicina sembrerebbe il macrolide con maggiori effetti collaterali^{3,4} la cui incidenza generalmente aumenta con l'incremento della dose e dei contestuali livelli sierici^{3,5,6}.

Di seguito si propone un elenco degli effetti collaterali descritti nei principali studi effettuati per testare l'efficacia dei macrolidi a lungo termine in patologie respiratorie croniche (Tab. I).

Effetti collaterali gastrointestinali

I più comuni effetti collaterali dei macrolidi, quando utilizzati in terapie di breve durata, sono quelli gastrointestinali, maggiori per eritromicina (15-20% dei pazienti trattati) rispetto a claritromicina (8,7%), azitromicina (9,6%) e roxitromicina³. Gli studi riportati in Tabella I mostrano come anche in terapie a lungo termine i disturbi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea, gastralgie, coliche addominali) siano i più frequenti. Tuttavia, solo in alcuni studi la differenza di incidenza degli eventi avversi gastrointestinali è statisticamente differente tra braccio attivo e placebo⁷⁻¹⁰, mentre in altri, pur rimanendo gli eventi avversi più frequenti, la differenza con il placebo non è significativa¹¹⁻¹⁴. Gli eventi avversi gastrointestinali si presentano per lo più nelle prime settimane di trattamento riducendosi successivamente, spesso non necessitando di interruzione della terapia¹⁵. Sembrerebbe che anche gli effetti gastrointestinali si-

ano correlati alla dose assunta e in massima parte legati all'azione procinetica di questi farmaci⁶. Da non tralasciare la possibilità di colite pseudomembranosa sostenuta da *Clostridium difficile*, anche se negli studi analizzati tale evento non è mai stato segnalato.

Cefalea

In corso di terapia di breve durata con macrolidi la comparsa di cefalea è frequente; negli studi con macrolidi a lungo termine si presenta invece come evento avverso non frequente e in misura non differente rispetto ai bracci placebo^{7,12}.

Epatotossicità

Fatta eccezione per l'eritromicina somministrata ad alte dosi e per lungo tempo, il rischio di epatotossicità da macrolidi in cicli di breve durata è basso o trascurabile³. Ciò si conferma anche nelle somministrazioni a lungo termine, ove, quando tale effetto è registrato, solitamente si manifesta con un incremento transitorio degli indici di necrosi epatica che si risolve anche senza l'interruzione della terapia¹⁶.

Rash cutanei

Sono rari nelle somministrazioni sia a breve che a lungo termine^{9,13,15}.

Ototossicità

Uno dei più discussi effetti collaterali dei macrolidi è l'ototossicità, descritta come neurosensoriale, bilaterale, spesso reversibile, che coinvolge le basse frequenze (quelle del parlato). In uno studio condotto su pazienti con polmonite trattati con eritromicina, il 21% dei pazienti ha sviluppato ipoacusia. Tale effetto si è manifestato però solo in pazienti con ridotta *clearance* renale, con un danno dose dipendente¹⁷. Gli studi sui macrolidi a lungo termine non concordano riguardo ad incidenza ed entità dell'ipoacusia: uno studio condotto su pazienti asmatici trattati con azitromicina 250 mg 3 volte a settimana per 26 settimane non ha mai mostrato tale evento¹⁸. Al contrario, in un altro grosso studio con azitromicina 250 mg/die somministrata per un anno in pazienti affetti da Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), è emersa un'incidenza elevata di deficit uditivi documentati con audiometria (25% dei pazienti nel braccio attivo), significativamente maggiore rispetto al gruppo placebo; l'ipoacusia si è dimostrata reversibile solo nel 34% dei pazienti dopo l'interruzione del farmaco¹⁹. Negli altri studi i deficit uditivi, quando riportati, hanno presentato un'incidenza bassa e non dissimile da placebo^{8,15}. In alcuni studi, tuttavia, non vi è oggettivizzazione del danno tramite audiometria, ma la sua valutazione è affidata al solo giudizio del paziente.

Tabella I. Tavola sinottica degli studi analizzati e citati nel testo.

Autore/ anno	Patologia	Macrolide/ posologia/ numerosità campione	Eventi avversi (in gruppo macrolide se non diversamente specificato)	Valutazione resistenze/ colonizzazioni	Esclusioni da studio
Wong ⁷ 2012 (EMBRACE)	Bronchiectasie non FC	Azitromicina 500 mg 3 giorni a settimana per 6 mesi 71 pazienti macrolide 71 pazienti placebo	19 pazienti con effetti gastrointestinali* Diarrea 13 (18%) Nausea-vomito 9 (13%) Discomfort epigastrico 5 (7%) Stipsi 2 (3%) Mal di testa 3 Sinusite 3 Tosse 3	Streptococchi resistenti a macrolide: 2 pazienti (4%) in gruppo macrolide; 0 in gruppo placebo	Aritmie instabili
Altenbur ¹⁵ 2013 (BAT)	Bronchiectasie non FC	Azitromicina 250 mg/die per 12 mesi 43 pazienti macrolide 40 pazienti placebo	Effetti gastrointestinali 40% (macrolide) vs 5% (placebo) Nausea e vomito 13 Diarrea 9 (21%) Dolore addominale 8 (19%) Rash 8 (19%) Problemi uditivi 5 (12%) Palpitazioni 1 (2%)	Resistenze 88% (gruppo macrolide) vs 26% (gruppo placebo)	Alterata funzione epatica
Serisier ²⁵ 2013 (BLESS)	Bronchiectasie non FC	Eritromicina 400 mg 2 volte/die per 12 mesi 59 pazienti macrolide 58 pazienti placebo	Nessuna differenza nei due gruppi per allungamento QT o aritmogenicità Cancro colon-retto 1 Sinusite 1	Incremento streptococchi orofaringei resistenti a macrolidi in gruppo eritromicina (27% vs 0,04%)*	Farmaci o comorbidità con possibili interazioni con eritromicina
Saiman ⁸ 2003	Fibrosi cistica	Azitromicina 250 mg (se peso < 40 kg) o 500 mg (se peso > 40 kg) 3 volte/settimana per 168 giorni 87 pazienti macrolide 98 pazienti placebo	Mal di testa 28 Tosse 64 Wheezing 13%* Nausea 29 (17%)* Vomito 14 Diarrea 20 (15%)* Dolori addominali 26 Problemi uditivi 1 Tinnito 1 Sinusite 1		Alterata funzione epatica
Clement ¹¹ 2006	Fibrosi cistica	Azitromicina 250 mg (< 40 kg) oppure 500 mg (> 40 kg) 3 volte/settimana per 12 mesi 40 pazienti macrolide 42 pazienti placebo	No differenza nei due gruppi Febbre 2 Mal di testa 2 Dolori addominali 11 Diarrea 3 Vomito 2	Non differenza nei due gruppi per la resistenza a macrolidi	Alterata funzione renale; alterata funzione epatica
McCormack ⁶ 2007	Fibrosi cistica	Azitromicina 250 mg/die (A) vs azitromicina 1.200 mg/settimana (B) per 6 mesi 103 pazienti (A) 105 pazienti (B)	Nausea 2 (A); 11 (B) Diarrea 3 (A); 8 (B) Vomito 0 (A); 5 (B)	5 pazienti hanno sviluppato una nuova resistenza a macrolidi	Alterata funzione epatica; farmaci controindicati
Saiman ¹² 2010	Fibrosi cistica	Azitromicina 250 mg (se peso < 40 kg) o 500 mg (se peso > 40 kg) 3 volte/settimana per 168 giorni 131 pazienti macrolide 129 pazienti placebo	No differenza nei due gruppi Nausea 11 (8%) Diarrea 6 (5%) Dolori addominali 17 Vomito 22 Wheezing 10 (8%) Tosse 63 Mal di testa 30	Nuove resistenze: 27% nel gruppo macrolidi; 7% nel gruppo placebo	Alterata funzione epatica

(continua)

Tabella I. Tavola sinottica degli studi analizzati e citati nel testo (*segue*).

Autore/ anno	Patologia	Macrolide/ posologia/ numerosità campione	Eventi avversi (in gruppo macrolide se non diversamente specificato)	Valutazione resistenze/ colonizzazioni	Esclusioni da studio
Seemungal ¹³ 2008	BPCO	Eritromicina 250 mg x 2/die per un anno 53 pazienti macrolide 53 pazienti placebo	No differenze nei 2 gruppi 5 nausea, vomito, diarrea 3 diarrea-crampi 3 rash 1 tinnito	Profilo microbiologico non influenzato da eritromicina	SCC; aritmie; QT allungato; funzione epatica anormale; farmaci con interazioni avverse
Albert ¹⁹ 2011	BPCO	Azitromicina 250 mg/die per un anno 570 pazienti macrolide 572 pazienti placebo	Mortalità generale: 3% (macrolidi); 4% (placebo) Mortalità cause respiratorie: 2% (macrolidi); 1% (placebo) Mortalità causa cardiaca: 0,2% in entrambi i gruppi Calo dell'udito: 142 (25%) in macrolidi 110 (20%) in placebo*	Nuove resistenze a macrolidi sviluppate durante studio: 81% (gruppo attivo)*; 41% (placebo)	FC > 100 bpm; QTc > 450 msec; farmaci ↑QT; deficit uditivi
Black ¹⁶ 2001	Asma	Roxitromicina 150 mg x 2/die per 6 settimane 105 pazienti macrolide 124 pazienti placebo	Diarrea 10 Nausea 13 Alterazione transaminasi 6		Patologie gravi; alterata funzione renale o epatica; farmaci
Hahn ⁴⁸ 2006	Asma	Azitromicina 600 mg/die per 3 giorni, poi 600 mg una volta a settimana per 5 settimane 24 pazienti macrolide 21 pazienti placebo	Effetti gastrointestinali 5		Farmaci
Sutherland ¹⁴ 2010	Asma	Claritromicina 500 mg x 2/die per 16 settimane 47 pazienti macrolide 45 pazienti placebo	Eventi avversi gastrointestinali uguali nei due gruppi		
Hahn ⁹ 2012	Asma	Azitromicina 600 mg per 3 giorni, a seguire 600 mg/settimana per 11 settimane 38 pazienti macrolide in cieco 22 pazienti macrolide non in cieco 37 pazienti placebo	(Azitromicina in cieco) Nausea 10 (29%)* Vomito 2 (6%) Mal di stomaco 11 (32%) Diarrea 12 (35%) Rash 3 (9%) Riduzione udito 1 (3%)		Epatite; insufficienza renale; QT lungo; storia torsione punta; farmaci
Brusselle ¹⁸ 2013	Asma	Azitromicina 250 mg/die per 5 gg, poi 3 vv/settimana per 26 settimane 55 pazienti macrolide 54 pazienti placebo	No perdita udito Non differenze tra i 2 gruppi per altri eventi avversi	Incremento streptococchi resistenti a macrolidi in gruppo azitromicina	Incremento QT; farmaci

(continua)

Tabella I. Tavola sinottica degli studi analizzati e citati nel testo (segue).

Autore/ anno	Patologia	Macrolide/ posologia/ numerosità campione	Eventi avversi (in gruppo macrolide se non diversamente specificato)	Valutazione resistenze/ colonizzazioni	Esclusioni da studio
Gibson ¹⁰ 2017	Asma	Azitromicina 500 mg 3 giorni a settimana per 48 settimane 213 pazienti macrolide 207 pazienti placebo	Diarrea 72 (34%)*		Deficit uditivi; QTc prolungato
Varvanskaya ²⁸ 2014	Rinosinusite cronica	Claritromicina 250 mg/die 22 pazienti per 24 settimane; 22 pazienti per 12 settimane; 22 pazienti placebo	Dolori addominali 1 Incubi 1	No incremento resistenze	

*differenza statisticamente significativa ($p < 0,05$) da placebo.

Effetti collaterali cardiovascolari

L'effetto collaterale più grave legato all'utilizzo dei macrolidi è l'allungamento dell'intervallo QT con possibile comparsa di aritmie (la più grave, la torsione di punta) ed incremento di mortalità cardiovascolare. Non è descritta una prevalenza certa di tale problematica per la sua rarità. I macrolidi hanno due effetti potenziali sull'intervallo QT: 1) prolungamento intrinseco, ovvero il prolungamento della ripolarizzazione tramite il blocco del canale del potassio HERG; 2) inibizione del metabolismo di altri farmaci proaritmogeni mediato dal citocromo P450 nel fegato. Non vi è concordanza, tra i vari studi, su quali sarebbero i macrolidi più a rischio: in una metanalisi²⁰, l'eritromicina e la claritromicina sembrerebbero i più coinvolti, mentre, in uno studio retrospettivo comprendente una vasta popolazione, lo era l'azitromicina e non la claritromicina²¹. Generalmente gli effetti avversi cardiovascolari hanno maggiore incidenza, se non esclusiva, nei pazienti con fattori di rischio quali: assunzione contemporanea di farmaci proaritmogeni, genere femminile, età avanzata, cardiopatie strutturali, predisposizione genetica, alterazioni elettrolitiche, QT lungo (prima dell'inizio del macrolide), bradicardia, ridotta eliminazione del farmaco^{20,22,23}. Il rischio proaritmogeno associato a macrolidi sembra maggiore quando vi sono alti valori sierici del farmaco^{20,24}. In uno studio, l'uso dell'azitromicina è stato associato a modesto ma significativo incremento del rischio di aritmie ventricolari anche in assenza di noti fattori di rischio²¹. Negli studi con terapia a lungo termine non si sono verificati eventi avversi cardiologici in misura differente dal placebo¹⁹ e neppure si è notata una differenza nell'allungamento del QT²⁵. La cardiotossicità sembrerebbe

quindi un evento avverso raro; bisogna, tuttavia, individuare i pazienti con i fattori di rischio sopra enunciati, considerando la possibilità di effettuare ECG di controllo durante la terapia per il monitoraggio dell'intervallo QT. Una recente *review* condotta su 33 studi riguardo il profilo di sicurezza dei macrolidi ha evidenziato come il loro utilizzo a lungo termine, pur non essendo associato a comprovato aumento del rischio aritmogeno né ad una maggiore mortalità cardiovascolare, potrebbe associarsi ad un maggior rischio di infarto del miocardio (in maggior misura eritromicina e claritromicina, rispetto ad azitromicina)²³.

Da questi studi si evidenzia quindi come gli eventi avversi delle terapie a lungo termine con macrolidi ricalchino quelli descritti per i cicli di breve durata e soprattutto come spesso l'incidenza di eventi avversi, compresi quelli gastrointestinali, non mostri differenze significative tra gruppi attivi e placebo^{11-13,18,25}, se non per un possibile aumentato rischio di infarto del miocardio²³.

Antibioticoresistenze

L'aumento globale delle antibioticoresistenze e la fragilità dei pazienti sottoposti a terapie a lungo termine con macrolidi rendono necessaria la valutazione dell'effetto di tali terapie sullo sviluppo di ceppi batterici macrolide-resistenti e il loro impatto sul paziente.

Studi ampi e della durata anche maggiore di 3 anni sono stati condotti in pazienti con Fibrosi Cistica (FC)²⁶, con evidenze solide che la terapia a lungo termine con macrolidi favorisca lo sviluppo di resistenze. Per esempio, l'incremento di resistenza a macrolidi in ceppi di *S. aureus* dopo poco più di un anno di terapia con azitromicina saliva da 6,9% a 53,8%²⁷ ed addirittura al

100% dopo 3,5 anni ²⁶, senza che tuttavia l'emergenza di tali ceppi fosse legata a declino del Volume Espiratorio Forzato nel 1° secondo (VEMS) o a peggioramento della qualità di vita. Similarmente, per quanto riguarda *S. pneumoniae*, dopo 4 anni di terapia con macrolidi, il 98% dei ceppi mostrava resistenza alla classe.

Negli studi effettuati per patologie non FC, non sempre sono analizzati i profili microbici e la farmaco-resistenza. Tra gli studi analizzati, in quattro si conferma un incremento di macrolide resistenza dopo la terapia a lungo termine, senza però fornire uno studio dell'impatto che questo ha sul paziente ^{15,18,19,25} confermando quindi sostanzialmente i dati degli studi sulla FC. In 3 studi invece non si rilevano differenze di farmacoresistenza tra il gruppo placebo e quello attivo ^{7,13,28}.

Tra gli studi analizzati, quello con più alta numerosità di campione e maggiore durata di trattamento, ha mostrato che nel corso dello studio nel gruppo attivo vi è stata una significativa minor incidenza di nuove colonizzazioni rispetto al gruppo placebo (12% di pazienti con nuove colonizzazioni vs 31%); tuttavia, i pazienti del gruppo attivo avevano percentuali di resistenza a macrolidi significativamente maggiori rispetto al gruppo di controllo per quanto riguarda le nuove colonizzazioni (81 vs 41%) ¹⁹.

Una sezione a parte merita la valutazione di pazienti colonizzati da o affetti da malattia polmonare da micobatteri non tubercolari (NTM). In questo tipo di patologia infatti i macrolidi, in particolare claritromicina ed azitromicina, rappresentano il caposaldo della terapia antibiotica, costituita di solito da almeno 3 agenti antibatterici diversi somministrati contemporaneamente per periodi prolungati ^{29,30}. In caso di colonizzazione o infezione con questo tipo di batteri pertanto l'assunzione prolungata di macrolidi come unico agente potrebbe promuovere l'insorgenza di farmaco-resistenza, evenienza particolarmente grave data l'assenza di altri regimi terapeutici altrettanto efficaci ²⁹.

Controindicazioni

Innanzitutto bisogna attenersi alle controindicazioni riportate sui fogli illustrativi dei singoli farmaci. Inoltre si potrebbero ampliare tali controindicazioni comprendendo i criteri di esclusione dei RCT citati precedentemente, tanto più che gli eventi avversi in tali studi sono stati pochi e di modesta gravità, spesso sovrapponibili a quelli del gruppo placebo (Tab. II).

Prospettive future: le pneumopatie infiltrative diffuse

Se in tutte le review finora proposte si è focalizzata l'attenzione sull'utilizzo dei macrolidi in patologie ad

Tabella II. Controindicazioni suggerite per l'utilizzo di macrolidi a lungo termine.

• Ipsensibilità a principio attivo o ad uno qualsiasi degli antibiotici macrolidi o ketolidi o eccipienti
• Colonizzazione o infezione polmonare da micobatteri non tubercolari
• Gravidanza e allattamento
• Prima infanzia
• Alterata funzione epatica ^{8,9,11-13,15,16}
• Alterata funzione renale ^{6,18,48}
• Patologie sistemiche gravi ¹⁶
• Ipopotassiemia, ipomagnesemia
• QT allungato ^{9,10,13,18,19}
• Aritmie instabili ^{7,13} ; FC > 100 bpm/min ¹⁹ ; FC < 50 bpm/min
• Scompenso cardiaco cronico ¹³
• Storia di torsione di punta ⁹
• Deficit uditivi ^{10,19}
• Cosomministrazione di: derivati ergotamina*, amisulpride*, astemizolo*, cisapride*, domperidone*, lovastatina*, mizolastina*, pimozi- de*, simvastatina*, terfenadina*, tolterodina*, alprazolam, aminoglicosidi, amiodarone, amlodipina, atazanavir, carba- mazepina, chinidina, ciclosporina, cimetidina, colchicina, contraccettivi orali, digossina, diltiazem, disopiramide, do- fetilide, efavirenz, fenitoina, fluconazolo, itraconazolo, me- tilprednisolone, midazolam, nevirapina, omeprazolo, pro- cainamide, ranolazina, rifabutina, rifampicina, rifapentina, ritonavir, sildenafil, sirolimus, sotalolo, tacrolimus, tadalafil, teofillina, ticagrelor, triazolam, valproato, vardenafil, verapa- mil, warfarin, zidovudina ^{9,16,48} .
NB1: si consiglia, per ogni macrolide che si vuole somministrare, di verificare in scheda tecnica i farmaci espressamente controindicati e le interazioni farmacologiche. La lista sopra si riferisce a tutti i macrolidi e non è esaustiva.
NB2: i farmaci contrassegnati da * sono quelli maggiormente controindicati.
NB3: i farmaci sopra indicati, se utilizzati, potrebbero aumentare/diminuire le concentrazioni di macrolide, oppure avere la loro concentrazione aumentata/diminuita dal macrolide. Se somministrati vanno dosati quando possibile i livelli ematici e comunque si consiglia attento monitoraggio dei segni e sintomi di sovradosaggio o effetti collaterali.

eziologia infettivo-infiammatoria (bronchiectasie, broncopneumopatia cronico ostruttiva), in tempi recenti ci si è posti il quesito di una loro possibile utilità anche nelle pneumopatie infiltrative diffuse. Vi è infatti crescente evidenza di un possibile effetto riparativo svolto dai macrolidi nei confronti dell'epitelio dell'apparato respiratorio che ha subito un insulto ³¹. E proprio nella fibrosi polmonare il rimodellamento dell'architettura polmonare e l'inappropriata rigenerazione epiteliale secondari ad una *noxa patogena* non sempre conosciuta

rappresentano i fattori chiave nella genesi della malattia³². Alcuni studi a livello cellulare ed animale hanno mostrato un ruolo dei macrolidi nel promuovere sia l'autofagismo che la *clearance* degli aggregati proteici intracellulari, meccanismi patologici che hanno mostrato essere coinvolti nell'insorgenza di alcune forme di fibrosi polmonare^{31,33-35}. Inoltre i macrolidi possono presentare un'azione sul metabolismo lipidico e l'omeostasi del surfattante. In un *case report* pubblicato da Thouvenin e collaboratori riguardante un bambino di 6 anni affetto da pneumopatia infiltrativa diffusa secondaria a carenza di surfattante dovuta a mutazione del gene *ABCA3* (*ATP-Binding Cassette transporter of the A subfamily, member 3*), l'utilizzo di azitromicina trisettimanale a lungo termine ha condotto ad un rapido e significativo miglioramento radiologico e funzionale³⁶. La prima patologia studiata in cui l'utilizzo di macrolidi a basso dosaggio e a lungo termine ha mostrato preliminari risultati interessanti è la polmonite organizzativa (OP). La OP è originata da un insulto ai danni del polmone, ignoto (OP criptogenica) o conosciuto (ad esempio infezioni o tossicità da farmaco) a cui l'epitelio alveolare reagisce producendo tessuto di granulazione³⁷. Contrariamente alla fibrosi polmonare idiopatica (IPF), la terapia corticosteroidica rappresenta il trattamento di prima scelta nella OP. Pertanto il razionale dell'utilizzo dei macrolidi in quest'ultima patologia è, ancora una volta, il loro effetto immunomodulatore. In particolare, nella maggior parte degli studi ad oggi disponibili, i macrolidi non sono stati utilizzati da soli come prima scelta, ma in associazione a corticosteroidi per ridurre il dosaggio (azione *steroid-sparing*) o in sostituzione di questi ultimi nel momento in cui si dimostravano inefficaci o comparivano effetti collaterali steroideo-correlati non tollerabili³⁷⁻⁴¹. Solo una minoranza degli autori li ha utilizzati in prima istanza in alternativa ai corticosteroidi nei casi meno gravi^{38,42}. L'evidenza finora riportata fa riferimento a *case report* o piccole *case series* di pazienti selezionati, pertanto il loro utilizzo non può essere estesamente raccomandato. Al momento non esistono RCT che abbiano testato l'utilizzo dei macrolidi né nella OP né nella IPF.

Tuttavia, per quanto riguarda la IPF, recentemente maggior attenzione si sta ponendo all'utilizzo di terapie antibiotiche sia in fase di stabilità per prevenirne l'inesorabile evoluzione, sia durante le fasi accelerate di malattia. Nel primo caso, sono stati effettuati⁴³ e sono in corso alcuni *trial*⁴⁴ (*CleanUp-IPF trial* - NCT02759120) atti a valutare l'impatto dell'utilizzo di doxiciclina e/o cotrimossazolo sulle ospedalizzazioni e la mortalità in pazienti con IPF in fase di stabilità. Un unico lavoro retrospettivo e monocentrico ha indagato il ruolo dei macrolidi nella terapia dell'IPF riportando una riduzione

ne delle fasi accelerate nei pazienti che assumevano la terapia antibiotica⁴⁵. Tuttavia questi risultati devono essere accolti con molta attenzione perché fanno riferimento ad un periodo di tempo (2003-2008) in cui sia la diagnosi stessa di IPF sia la terapia sono profondamente cambiate. In particolare, il 52% dei pazienti inclusi nello studio assumeva terapia corticosteroidica cronica o immunosoppressiva, oggi non più raccomandata⁴⁶, il che aumentava il rischio infettivo e poteva pertanto beneficiare di una terapia antibiotica cronica a scopo "profilattico".

Per quanto riguarda le fasi accelerate di IPF, un recente lavoro retrospettivo ha comparato un regime antibiotico basato su fluorochinoloni con un regime basato su azitromicina 500 mg/die per 5 giorni in pazienti ospedalizzati con diagnosi di fase accelerata di malattia⁴⁷. I pazienti sottoposti al regime con azitromicina manifestavano una mortalità a 60 giorni significativamente più bassa (26 vs 70%). Tuttavia anche questo studio giapponese manifesta tutti i limiti di uno studio retrospettivo pre-post sviluppato su un arco di tempo molto ampio (2005-2016), in cui molti cambiamenti sono avvenuti riguardo la gestione della patologia.

La sempre maggiore attenzione che viene dedicata alla ricerca di nuovi *pathway* patogenetici e alla ricerca sul microbiota polmonare fa presagire che non mancheranno nel breve futuro studi sull'applicabilità dei macrolidi anche nelle pneumopatie infiltrative diffuse.

Bibliografia

- 1 Kudoh S, Uetake T, Hagiwara K, et al. Clinical effects of low-dose long-term erythromycin chemotherapy on diffuse panbronchiolitis. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1987;25:632-42.
- 2 Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, et al. Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1829-32. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.6.9710075>
- 3 Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Adverse effects of macrolide antibacterials. *Drug Saf* 1993;9:346-64. <https://doi.org/10.2165/00002018-199309050-00004>
- 4 Rubinstein E. Comparative safety of the different macrolides. *Int J Antimicrob Agents* 2001;18(Suppl 1):S71-6. [https://doi.org/10.1016/s0924-8579\(01\)00397-1](https://doi.org/10.1016/s0924-8579(01)00397-1)
- 5 Brown BA, Griffith DE, Girard W, et al. Relationship of adverse events to serum drug levels in patients receiving high-dose azithromycin for mycobacterial lung disease. *Clin Infect Dis* 1997;24:958-64. <https://doi.org/10.1093/clinids/24.5.958>
- 6 McCormack J, Bell S, Senini S, et al. Daily versus weekly azithromycin in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2007;30:487-95. <https://doi.org/10.1183/09031936.00163306>
- 7 Wong C, Jayaram L, Karalus N, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:660-7. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)60953-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)60953-2)

- 8 Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:1749-56. <https://doi.org/10.1001/jama.290.13.1749>
- 9 Hahn DL, Grasmick M, Hetzel S, Yale S; AZMATICS (AZithro-Mycin-Asthma Trial In Community Settings) Study Group. Azithromycin for bronchial asthma in adults: an effectiveness trial. *J Am Board Fam Med* 2012;25:442-59. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2012.04.110309>
- 10 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. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31281-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31281-3)
- 11 Clement A, Tamalet A, Leroux E, et al. Long term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: a double blind, placebo controlled trial. *Thorax* 2006;61:895-902. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.057950>
- 12 Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett N, et al. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1707-15. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.563>
- 13 Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, 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. <https://doi.org/10.1164/rccm.200801-145oc>
- 14 Sutherland ER, King TS, Icitovic N, et al; National Heart, Lung and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. A trial of clarithromycin for the treatment of suboptimally controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:747-53. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.07.024>
- 15 Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA* 2013;309:1251-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.1937>
- 16 Black P, Jenkins CR, Scicchitano R, et al. Trial of roxithromycin in subjects with asthma and serological evidence of infection with *Chlamydia pneumoniae*. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:536-41. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.4.2011040>
- 17 Swanson DJ, Sung RJ, Fine MJ, et al. Erythromycin ototoxicity: prospective assessment with serum concentrations and audiograms in a study of patients with pneumonia. *Am J Med* 1992;92:61-8. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(92\)90016-5](https://doi.org/10.1016/0002-9343(92)90016-5)
- 18 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;68:322-9. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202698>
- 19 Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al.; for the COPD Clinical Research Network. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1104623>
- 20 Simkó J, Csilek A, Karászi J, Lorincz I. Proarrhythmic potential of antimicrobial agents. *Infection* 2008;36:194-206. <https://doi.org/10.1007/s15010-007-7211-8>
- 21 Chou HW, Wang JL, Chang CH, et al. Risks of cardiac arrhythmia and mortality among patients using new-generation macrolides, fluoroquinolones, and β -lactam/ β -lactamase inhibitors: a Taiwanese nationwide study. *Clin Infect Dis* 2015;60:566-77. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu914>
- 22 Altenburg J, de Graaff CS, van der Werf TS, et al. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics - part 2: advantages and disadvantages of long term, low dose macrolide therapy. *Respiration* 2011;81:75-87. <https://doi.org/10.1159/000320320>
- 23 Gorelik E, Masarwa R, Perlman A, et al. Systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of the cardiovascular safety of macrolides. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62:e00438-18. <https://doi.org/10.1128/aac.00438-18>
- 24 Ray WA, Murray KT, Hall K, et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012;366:1881-90. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003833>
- 25 Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *JAMA* 2013;309:1260-7. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.2290>
- 26 Tramper-Stranders GA, Wolfs TFW, Fleer A, et al. Maintenance azithromycin treatment in pediatric patients with cystic fibrosis: long-term outcomes related to macrolide resistance and pulmonary function. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:8-12. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000247109.44249.ac>
- 27 Phaff SJ, Tiddens HA, Verbrugh HA, Ott A. Macrolide resistance of *Staphylococcus aureus* and *Haemophilus* species associated with long-term azithromycin use in cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:741-6. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl014>
- 28 Varvyanskaya A, Lopatin A. Efficacy of long-term low-dose macrolide therapy in preventing early recurrence of nasal polyps after endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:533-41. <https://doi.org/10.1002/alr.21318>
- 29 Haworth CS, Banks J, Capstick T, et al. British Thoracic Society Guideline for the management of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *BMJ Open Res* 2017;72:ii1-ii74. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210927>
- 30 Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline: executive summary. *Clin Infect Dis* 2020;71:e1-e36. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa241>
- 31 Guillot L, Tabary O, Nathan N, et al. Macrolides: new therapeutic perspectives in lung diseases. *Int J Biochem Cell Biol* 2011;43:1241-6. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2011.05.009>
- 32 Maher TM, Wells AU, Laurent GJ. Idiopathic pulmonary fibrosis: multiple causes and multiple mechanisms? *Eur Respir J* 2007;30:835-9. <https://doi.org/10.1183/09031936.00069307>
- 33 Monick MM, Powers LS, Walters K, et al. Identification of an autophagy defect in smokers' alveolar macrophages. *J Immunol* 2010;185:5425-35. <https://doi.org/10.4049/immunol.1001603>

- ³⁴ Wang L, Lyerla T. Histochemical and cellular changes accompanying the appearance of lung fibrosis in an experimental mouse model for Hermansky Pudlak syndrome. *Histochem Cell Biol* 2010;134:205-13. <https://doi.org/10.1007/s00418-010-0724-8>
- ³⁵ Osanai K, Higuchi J, Oikawa R, et al. Altered lung surfactant system in a Rab38-deficient rat model of Hermansky-Pudlak syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2010;298:L243-51. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00242.2009>
- ³⁶ Thouvenin G, Nathan N, Epaud R, et al. Diffuse parenchymal lung disease caused by surfactant deficiency: dramatic improvement by azithromycin. *BMJ Case Rep* 2013;2013:bcr2013009988. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-009988>
- ³⁷ Baque-Juston M, Pellegrin A, Leroy S, et al. Organizing pneumonia: what is it? A conceptual approach and pictorial review. *Diagn Interv Imaging* 2014;95:771-7. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2014.01.004>
- ³⁸ Stover DE, Mangino D. Macrolides: a treatment alternative for bronchiolitis obliterans organizing pneumonia? *Chest* 2005;128:3611-7. <https://doi.org/10.1378/chest.128.5.3611>
- ³⁹ Ding Q-L, Lv D, Wang B-J, et al. Macrolide therapy in cryptogenic organizing pneumonia: a case report and literature review. *Exp Ther Med* 2015;9:829-34. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2183>
- ⁴⁰ Chang WJ, Lee EJ, Lee SY, et al. Successful salvage treatment of steroid-refractory bronchiolar COP with low-dose macrolides. *Pathol Int* 2012;62:144-8. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2011.02766.x>
- ⁴¹ Pathak V, Kuhn JM, Durham C, et al. Macrolide use leads to clinical and radiological improvement in patients with cryptogenic organizing pneumonia. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:87-91. <https://doi.org/10.1513/annalsats.201308-261cr>
- ⁴² Ichikawa Y, Ninomiya H, Katsuki M, et al. Low-dose/long-term erythromycin for treatment of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP). *Kurume Med J* 1993;40:65-7. <https://doi.org/10.2739/kurumemedj.40.65>
- ⁴³ Shulgina L, Cahn AP, Chilvers ER, et al. Treating idiopathic pulmonary fibrosis with the addition of co-trimoxazole: a randomised controlled trial. *Thorax* 2013;68:155-62. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202403>
- ⁴⁴ Anstrom KJ, Noth I, Flaherty KR, et al; CleanUP-IPF Study Team. Design and rationale of a multi-center, pragmatic, open-label randomized trial of antimicrobial therapy - the study of clinical efficacy of antimicrobial therapy strategy using pragmatic design in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (CleanUP-IPF) clinical trial. *Respir Res* 2020;21:68. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-1326-1>
- ⁴⁵ Kuse N, Abe S, Hayashi H, et al. Long-term efficacy of macrolide treatment in idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective analysis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2016;33:242-6
- ⁴⁶ Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:e3-19. <https://doi.org/10.1164/rccm.201506-1063ST>
- ⁴⁷ Kawamura K, Ichikado K, Yasuda Y, et al. Azithromycin for idiopathic acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective single-center study. *BMC Pulm Med* 2017;17:94. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0437-z>
- ⁴⁸ Hahn DL, Plane MB, Mahdi OS, Byrne GI. Secondary outcomes of a pilot randomized trial of azithromycin treatment for asthma. *PLoS Clin Trials* 2006;1:e11. <https://doi.org/10.1371/journal.pctr.0010011>