

## La terapia antibiotica inalatoria nel paziente con fibrosi cistica

Jenny Bua<sup>1</sup>, Federico Marchetti<sup>1</sup>, Furio Poli<sup>1</sup>, Cesare Braggion<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinica Pediatrica e Centro Regionale Fibrosi Cistica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste.

<sup>2</sup>Centro Regionale Fibrosi Cistica, Ospedale Meyer, Firenze.

Indirizzo per corrispondenza: [jennybua@gmail.com](mailto:jennybua@gmail.com)

### INTRODUZIONE

Lo *Pseudomonas Aeruginosa* (PA) è il patogeno più frequentemente isolato nell'escreato o nel liquido di lavaggio broncoalveolare (BAL) dei pazienti affetti da fibrosi cistica (FC), con frequenze che variano dal 30% nei bambini fra i 2-5 anni di vita fino all'95% nei pazienti adulti<sup>1</sup>.

La sua presenza e crescita sarebbero favorite dalla maggiore viscosità delle secrezioni bronchiali e dalla ridotta clearance muco-ciliare conseguenti all'alterazione del regolatore transmembrana della fibrosi cistica (CFTR). Inoltre, l'alterazione del CFTR sarebbe responsabile di una maggiore affinità delle cellule epiteliali dell'albero bronchiale verso il germe, agendo forse attraverso un'alterazione nel numero di recettori specifici (adesine). L'infezione sarebbe inoltre facilitata dalla mancata adesione di un peptide neutralizzante il PA, conseguente alla elevata concentrazione di sali del secreto bronchiale del paziente affetto da FC<sup>2,3</sup>.

Esistono due ceppi di PA, quelli non-mucoidi e quelli mucoidi.

I primi vengono isolati più frequentemente nella prima infezione, mentre l'isolamento dei secondi aumenta con la progressione dell'infezione. I ceppi non mucoidi sono caratterizzati da maggiore responsività alla terapia antibiotica e dalla presenza in basse concentrazioni<sup>4</sup>. La trasformazione dei ceppi non-mucoidi in mucoidi per meccanismi di pressione selettiva, comporta lo sviluppo di un rivestimento di esopolisaccaride alginato, che conferisce maggiore resistenza sia alla penetrazione degli antibiotici che alla fagocitosi<sup>5,6</sup> spiegando così la impossibilità a eradicare lo PA nei colonizzati cronici. La trasformazione dello PA dal fenotipo non-mucoide a mucoide sembra possa già avvenire entro 3 mesi dall'iniziale infezione<sup>7</sup>.

Seppure più raramente, l'acquisizione di ceppi mucoidi può avvenire per contagio fra pazienti<sup>10</sup>.

E' ormai dimostrato come la infezione cronica da PA sia fortemente associata a una progressione del danno polmonare<sup>8</sup>. Essere colonizzati in maniera cronica dallo PA aumenta infatti il rischio di ridotta funzionalità polmonare e di peggioramento dello score radiologico<sup>9</sup>, di ospedalizzazione e necessità di cicli di terapia endovena<sup>10</sup> e soprattutto di mortalità<sup>11,12</sup>.

### Perché la terapia antibiotica inalatoria?

Considerato il ruolo fondamentale dello PA nella progressione del danno polmonare, la terapia antibiotica diretta contro questo patogeno è uno strumento fondamentale nella gestione della FC. Le vie di somministrazione possono essere orale, endovenosa o inalatoria. La terapia antibiotica inalatoria è stata proposta con lo scopo di raggiungere alte concentrazioni nel farmaco a livello polmonare, riducendo così quelle sieriche e di conseguenza gli effetti collaterali sistemici (i.e. nefrotossicità e ototossicità degli aminoglicosidici). La via inalatoria offre inoltre ulteriori vantaggi quali la più facile gestione domiciliare, aspetto di primaria importanza nel migliorare la qualità di vita del paziente con FC. Uno studio inglese di "cost-effectiveness" inoltre ne dimostrerebbe i potenziali benefici in termini di risparmio economico<sup>13</sup>.

### Quando è appropriata la terapia antibiotica inalatoria?

Esistono 3 contesti clinici in cui la terapia inalatoria anti-PA è stata utilizzata nella gestione della FC:

1. la prima infezione da PA, con lo scopo di eradicazione e prevenzione della colonizzazione cronica;
2. l'infezione cronica da PA, con lo scopo di ridurre la progressione del danno polmonare (terapia di mantenimento);
3. le riacutizzazioni di malattia.

Non in tutti questi tre casi però ci sono evidenze circa la sua efficacia. Infatti, ad oggi, la somministrazione di antibiotici anti-PA per via inalatoria in corso di riacutizzazione non ha sortito benefici evidenti, rimanendo la via endovenosa quella con maggior efficacia<sup>14</sup>.

La Figura 1 riassume la storia naturale dell'infezione da PA nei pazienti affetti da FC ed in parallelo le possibili strategie terapeutiche. Di seguito discuteremo in maniera separata il ruolo della terapia inalatoria antibiotica nella prima infezione e nella colonizzazione cronica da PA.

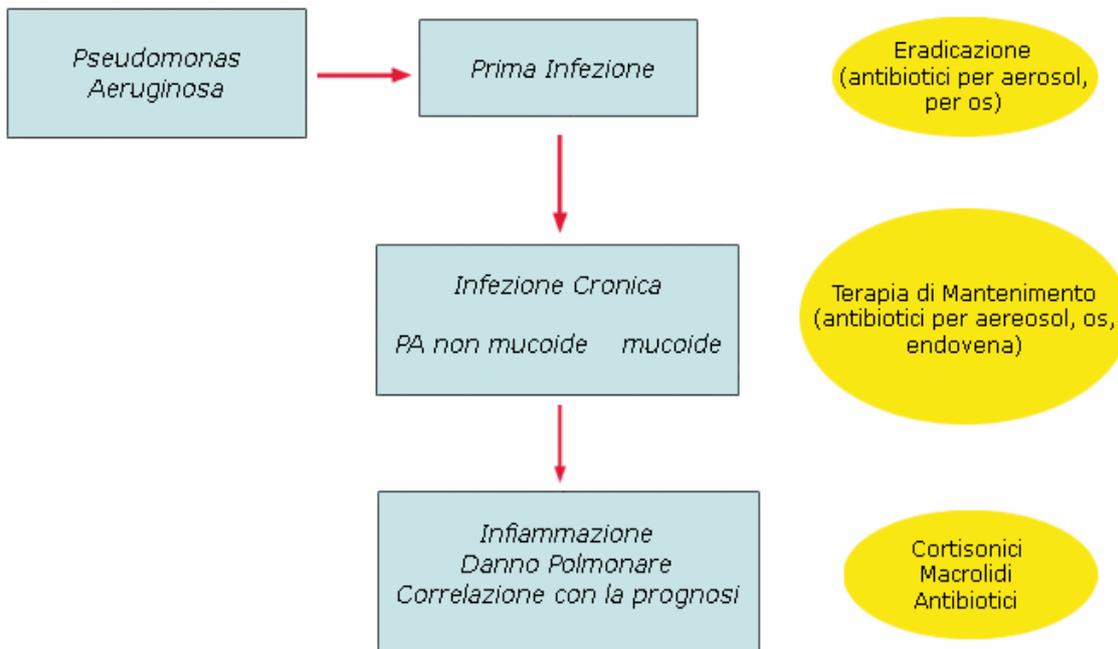


Figura 1. Storia naturale dell'infezione da PA nel paziente fibrocistico e possibili strategie terapeutiche.

## LA PRIMA INFEZIONE

### Perché trattare la prima infezione?

Alla luce della storia naturale dell'infezione da PA, il trattamento precoce della prima infezione da PA è raccomandato come strategia di eradicazione dell'infezione e prevenzione o ritardo della colonizzazione cronica<sup>15</sup>. Si andrebbe ad agire con maggiore probabilità sui ceppi di PA non-mucoide, che possiedono caratteristiche di maggiore suscettibilità alla terapia antibiotica. La prima infezione costituisce così un periodo "finestra" estremamente favorevole alla eradicazione e di conseguenza alla prevenzione della colonizzazione cronica e dei rischi ad essa correlati<sup>16</sup>.

### Chi è il paziente con la prima infezione?

Il paziente con prima infezione è quello in cui abbiamo per la prima volta isolato lo PA. Possiamo ricercare lo PA nel BAL, nell'escreato, o nelle secrezioni orofaringee, preferibilmente dopo fisioterapia respiratoria o inalazione di soluzioni ipertoniche. In ambito pediatrico, l'escreato però non costituisce un'alternativa, vista l'incapacità dei bambini – ad eccezione dei più grandi – ad espettorare. Il BAL rappresenta così il gold standard in questa fascia di età ma presenta dei limiti legati alla sua invasività (i.e. necessità di ricorrere a broncoscopia, e di conseguenza a procedure di sedazione o anestesia) ed al fatto che il prelievo avviene in una specifica zona dell'albero bronchiale rischiando di non essere rappresentativo della reale situazione di colonizzazione delle basse vie aeree. Per tale motivo, il suo utilizzo nell'ambito clinico è poco diffuso.

La coltura delle secrezioni orofaringee rimane così la metodologia più ampiamente utilizzata in pediatria, e si è dimostrata avere un buon valore predittivo positivo<sup>17</sup>. È caratterizzata da un'elevata specificità (fino al 95%)<sup>18</sup>, che però tende a diminuire all'aumentare dell'età, e da una minore sensibilità (fino all'82%)<sup>19</sup>.

Dal punto di vista pratico lo PA può dirsi eradicato solo quando almeno tre colture consecutive dalle vie aeree sono negative in un periodo di sei mesi. Quando il germe ricompare nell'espettorato entro un intervallo di tempo inferiore a 6 mesi dalla fine del trattamento è ipotizzabile che non si sia verificata eradicazione, ma piuttosto una ricrescita dello stesso ceppo, soppresso ma non eradicato dall'antibiotico. Se la ricomparsa avviene in un lasso di tempo superiore a 6 mesi dalla fine del trattamento, si ritiene in genere che il paziente sia colonizzato da un nuovo ceppo batterico. Solo studi microbiologici condotti con tecniche molecolari, difficilmente eseguibili nella pratica clinica routinaria, sono in grado di distinguere tra ricrescita dello stesso ceppo e nuova ulteriore colonizzazione.

Per ovviare al problema dei falsi negativi – specie nel caso del bambino non-espettorante – si è proposto il dosaggio di anticorpi contro antigeni specifici dello PA, basandosi sul fatto che l'organismo reagisce all'attacco del batterio producendo anticorpi a scopo difensivo, il cui rilievo testimonierebbe l'avvenuta infezione. Il loro ruolo è però ancora controverso. Secondo alcuni lavori, il dosaggio degli anticorpi anti-PA sarebbe in grado ad identificare precocemente un'infezione da PA<sup>20,21</sup>. Un recente studio ha invece dimostrato come gli anticorpi anti-PA siano positivi solo nel 43% dei pazienti con prima infezione<sup>22</sup>. Lo stesso studio dimostra come nei pazienti positivi per gli anticorpi e che eliminavano dalle vie aeree lo PA a seguito di trattamento con aerosol antibiotico, gli anticorpi diminuivano di livello, mentre i livelli aumentavano nei soggetti nei quali era fallito il tentativo di eradicazione. In conclusione, il dosaggio degli anticorpi non sembra aiutare a prendere decisioni terapeutiche in caso di prima infezione da PA, ma il loro dosaggio può essere utile per monitorare il decorso dell'infezione ed eventualmente per rendere più frequenti le colture batteriche e aggiustare le terapie antibatteriche nei casi che continuano a mantenere nel tempo livelli significativi di anticorpi. In questo senso alcuni Autori hanno usato il dosaggio anticorpale per meglio definire l'eradicazione (tre colture successive negative per PA e anticorpi negativi o negativizzati)<sup>23</sup>.

### Quali sono le evidenze di efficacia?

A supporto dell'efficacia della strategia di eradicazione esistono alcune evidenze riassunte da una metanalisi della Cochrane<sup>24</sup> che include 3 studi clinici randomizzati (RCTs) e da una revisione sistematica critica della letteratura che, oltre ai 3 RCTs, include 8 studi di coorte<sup>25</sup>. Di recente altri 2 studi prospettici sono stati pubblicati sull'argomento<sup>23,26</sup>. Il paragone e la sintesi dei risultati di questi studi sono però resi difficili dalla disomogeneità della terapia inalatoria utilizzata (tobramicina, colistina in associazione o meno con antibiotico orale o per via venosa), dalla estrema variabilità delle misure di efficacia scelte da ciascuno studio (i.e. eradicazione - per di più definita in maniera differente nei

singoli studi -, modificazione della funzionalità respiratoria, rischio di ospedalizzazione) e del tempo di follow-up<sup>27</sup>.

I 3 RCTs hanno incluso un numero complessivo di 69 pazienti, con età variabile dai 6 mesi ai 18 anni; due hanno valutato l'efficacia della tobramicina per aerosol rispetto al placebo<sup>28,29</sup> (a dosaggi diversi: rispettivamente tobramicina in soluzione inalatoria 300 mg x 2/die per 28 giorni, l'altro tobramicina in soluzione parenterale nebulizzata a dosi di 80 mg x2/die per 12 mesi); il terzo l'efficacia della colistina per aerosol in associazione con la ciprofloxacina orale (colistina 1.000.000 U x 2/die e ciprofloxacina 250-750 mg x 2/die per 21 giorni) rispetto al placebo<sup>30</sup>. Gli outcome valutati sono stati diversi (eradicazione, tempo alla cronicizzazione) e misurati in tempi diversi (da un minimo di 1 mese a un massimo 24 mesi dal trattamento). Nonostante queste differenze i tre RCT hanno dimostrato la superiorità della terapia inalatoria nell'eradicazione dello PA (Figura 2 e 3).

I risultati della combinazione dei due trials sulla tobramicina evidenziano una eradicazione dell'88% ad 1 mese e dell'85% a 2 mesi (OR combinato ad 1 mese 0,12; 95% CI 0,03-0,54 e 0,15; 95% CI 0,03-0,65)<sup>24</sup>. Dei tre lavori, solo quello di Wiesemann<sup>29</sup> ha valutato l'efficacia della terapia eradicante con tobramicina sulla funzionalità respiratoria, riportando però l'assenza di un miglioramento. Il trial di Valerius<sup>30</sup> ha dimostrato come il trattamento per aerosol con colistina associato alla somministrazione di ciprofloxacina per 21 giorni sia associato a una riduzione della probabilità di essere colonizzato in maniera cronica da PA a 2 anni dell'88% (OR 0,12, 95% ci 0,02-0,79) (Figura 2).

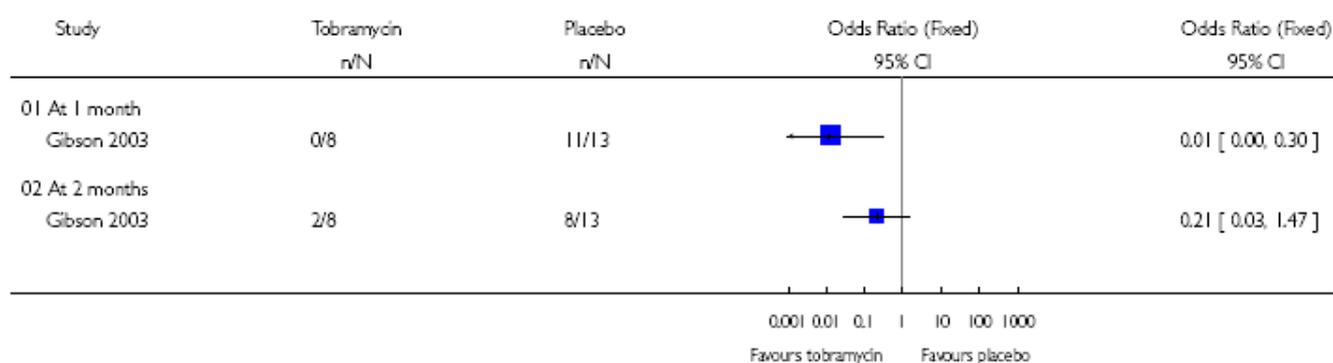
## GRAPHS AND OTHER TABLES

### Analysis 01.01. Comparison 01 Inhaled tobramycin versus placebo, Outcome 01 Positive respiratory culture for *P. aeruginosa* (Gibson 2003)

Review: Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis

Comparison: 01 Inhaled tobramycin versus placebo

Outcome: 01 Positive respiratory culture for *P. aeruginosa* (Gibson 2003)



### Analysis 01.02. Comparison 01 Inhaled tobramycin versus placebo, Outcome 02 Positive respiratory culture for *P. aeruginosa* (Wiesemann 1998)

Review: Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis

Comparison: 01 Inhaled tobramycin versus placebo

Outcome: 02 Positive respiratory culture for *P. aeruginosa* (Wiesemann 1998)

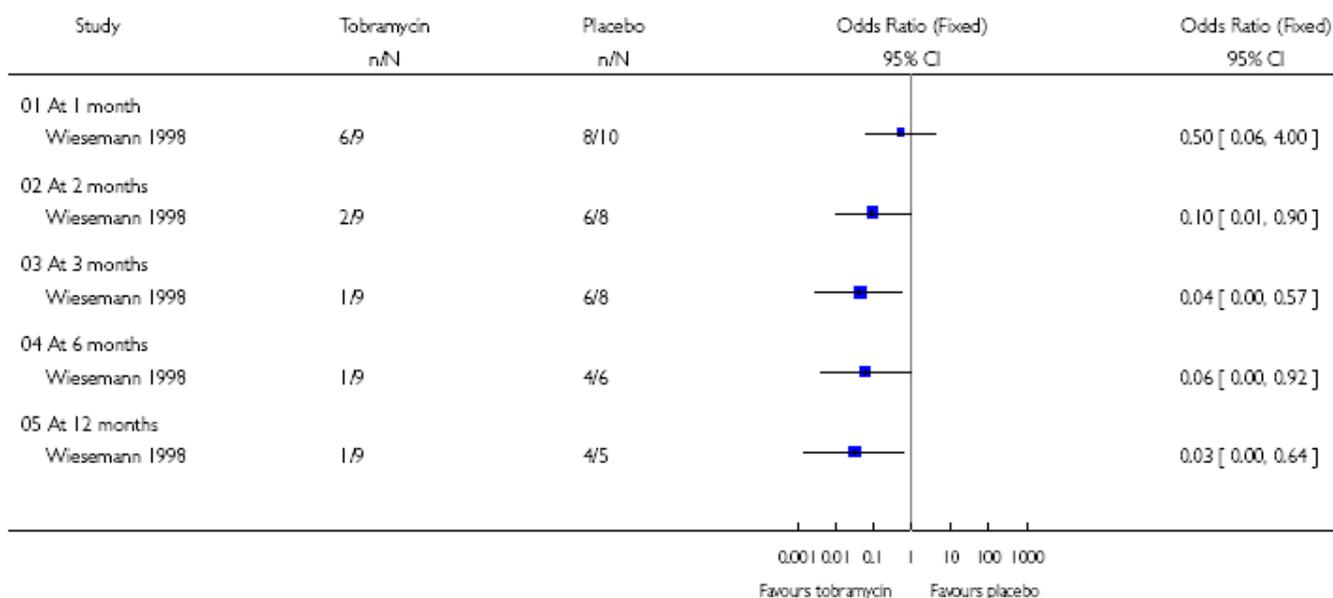


Figura 2. Effetto della tobramicina inalatoria rispetto al placebo sull'eradicazione del PA (tratto da ref. 24).

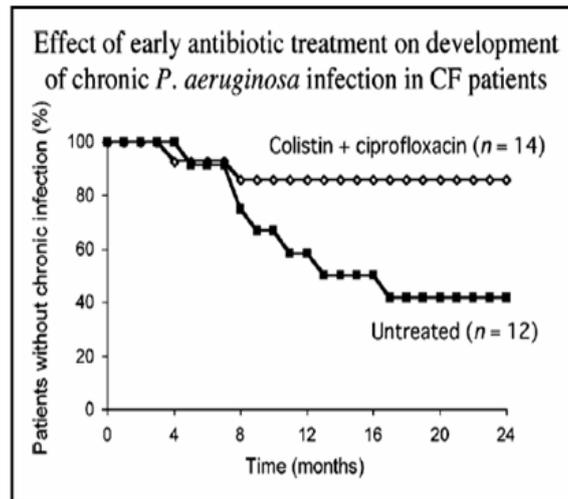


Figura 3. Effetto della colistina inalatoria in associazione con la ciprofloxacina nel ritardare la colonizzazione cronica da PA (tratto da ref 30)

Gli studi di coorte hanno reclutato un numero complessivo di 224 pazienti, con età variabile da 6 mesi a 32 anni. Anche questi studi, presi complessivamente, dimostrano una riduzione significativa delle colture positive per PA con frequenze variabili a un anno di follow-up fra l'75% e il 93%<sup>25</sup>. Solo tre studi hanno mostrato anche una riduzione del declino della funzionalità respiratoria<sup>23,26,31</sup>. Nello studio di Taccetti il declino annuo della percentuale predetta del FEV1 è risultato significativamente inferiore nel gruppo trattato con ciprofloxacina per os e colistina inalatoria per 3 settimane (Δ?†FEV1 annuo -1.63% ± 1.6) rispetto a un gruppo di controllo con infezione cronica da PA (Δ?†FEV1 annuo - 4.69% ± 2.95)<sup>23</sup>. Nello studio di Stelmach<sup>26</sup>, il declino del FEV1 è risultato ridotto nei due anni dopo terapia inalatoria di mantenimento con TOBI rispetto ai 2 anni prima della avvio (Δ?†FEV1 biennale -7.6% prima del TOBI rispetto -1.5% dopo TOBI).

A supporto dell'efficacia della terapia antibiotica per aerosol nella prima infezione da PA, vanno considerati i risultati di una sorveglianza post-marketing sul TOBI condotta in 21 centri italiani per la cura della FC, che ha dimostrato l'eradicazione dello PA nell'75% dei pazienti con nuovo isolamento di PA (N=84) alla fine di 12 mesi di follow-up, con maggiore probabilità di eradicazione entro i primi 6 mesi di trattamento<sup>32,33</sup> (Figura 4). Lo schema terapeutico utilizzato ha previsto nel 69% dei pazienti l'uso combinato del TOBI e di un altro antibiotico (nel 90% dei casi la ciprofloxacina), mentre il restante 31% dei pazienti è stato trattato solo con il TOBI.

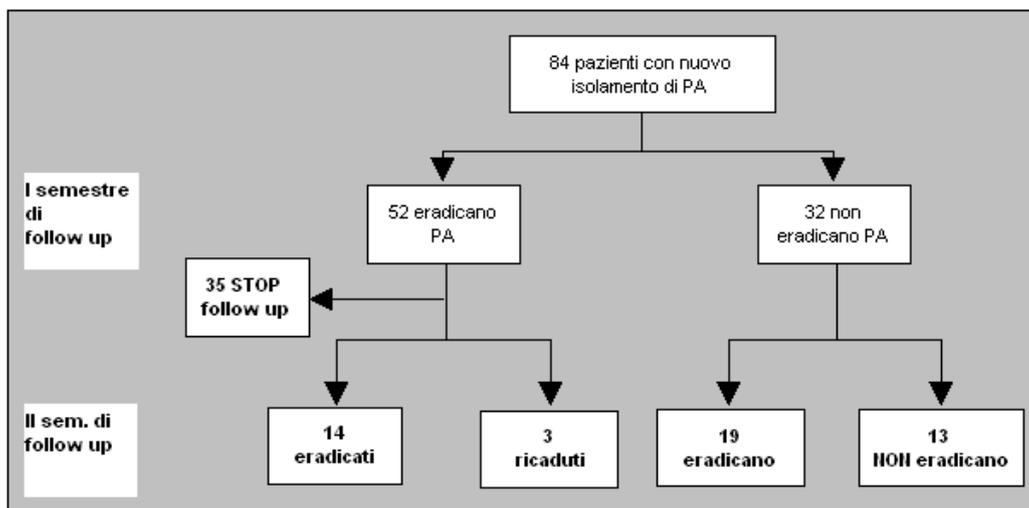


Figura 4. Effetto del TOBI inalatorio in pazienti con prima infezione da PA in uno studio di post-marketing condotto in 21 centri di fibrosi cistica italiana.

### Quali le implicazioni per la pratica?

Alla luce delle evidenze, nel paziente con FC con primo isolamento dello PA, la terapia antibiotica precoce sembra in grado di ridurre il numero di colture positive (seppure senza evidenti benefici sulla funzionalità respiratoria) e perciò dovrebbe essere sempre tentata. Al momento il come trattare la prima infezione risulta ancora oggetto di discussione e di controversie.

Il primo aspetto di rilievo riguarda la precoce identificazione dello PA, che dipende dalla frequenza con cui vengono eseguite le colture dell'escreato o delle secrezioni orofaringee nei pazienti fibrocistici. Le scelte operative variano da centro a centro, ma secondo l'ultima Consensus le colture delle secrezioni respiratorie dovrebbero essere eseguite almeno ogni 3 mesi (che corrispondono al periodo minimo in cui si potrebbe avere la trasformazione del ceppo di PA da non-mucoide a mucoide)<sup>14</sup>.

I due antibiotici inalatori che andrebbero utilizzati sono la tobramicina e la colistina. Al momento, dei due solo la tobramicina è stata approvata dall'EMA ed ha una formulazione per via inalatoria nella forma di due prodotti: il TOBI (fiale 300mg/5ml, costo per scatola con 56 fiale di euro 2825,85) e il BRAMITOB (fiale 300mg/4ml, costo per scatola con 56 fiale di euro 2974,58 – si differenzia dal TOBI solo per essere iso-osmolare). Entrambi sono licenziati per l'uso esclusivo nei pazienti FC con età maggiore o uguale a 6 anni e con infezione cronica del tratto respiratorio da parte dello PA.

Il loro utilizzo nel contesto clinico della prima infezione è quindi off-label per indicazione e verosimilmente anche per età. Tuttavia vi sono alcune evidenze preliminari che ne dimostrano l'efficacia e il profilo di sicurezza anche in bambini piccoli con prima infezione, anche se

rimane controverso il dosaggio che deve essere utilizzato<sup>26</sup>. La colistina non ha invece una formulazione inalatoria specifica, ma solo fiale ad uso parenterale contenenti 1.000.000 U di colimicina (prezzo euro 6,12). Il suo utilizzo risulta quindi off-label per via di somministrazione ed indicazione.

I dosaggi consigliati dei due farmaci per via inalatoria sono riportati in *Tabella 1*.

Sulla durata del trattamento e lo schema terapeutico da utilizzare non vi è consenso. In modo particolare resta da chiarire se la tobramicina per via inalatoria vada utilizzata per un solo ciclo di un mese di terapia o, come suggerito in alcune sorveglianze di popolazione per periodi più lunghi, anche di un anno. Gli studi che hanno utilizzato la colistina per aerosol (utilizzata anche in questo caso e in modo continuativo, anche per un anno) hanno previsto sempre l'uso combinato della ciprofloxacina per via orale (utilizzata per 2-3 settimane). In un bilancio tra costi/rischi/benefici, quello che al momento sembra ragionevole fare è adottare uno schema di eradicazione per un periodo sufficientemente breve, ripetendo il ciclo in caso di mancata eradicazione, e poi stare a guardare, ri-trattando i nuovi isolamenti con lo stesso schema (se è stato efficace).

Dosaggi per terapia inalatoria antibiotica			
	Dose	Volte/die	Dose massima/die
Tobramicina	150-300 mg	1-2	600 mg
Colistina	1.000.000 – 2.000.000 U	2	4.000.000 U

Tabella 1

### Quali le implicazioni per la ricerca?

Le domande aperte sono ancora molte. Se le evidenze indicano che trattare è utile, siamo invece ancora lontani dal sapere quale sia la strategia terapeutica più efficace da instaurare nel paziente con prima infezione da PA, quali i dosaggi ottimali (in particolare nei bambini piccoli), le combinazioni di antibiotici. Attualmente si discute molto su quale sia la strategia migliore da seguire per cercare di ottenere l'eradicazione dello PA (solo il TOBI per via aerosolica; il TOBI+la ciprofloxacina per os; la colistina+la ciprofloxacina per os; la terapia aereosolica antibiotica combinata con un ciclo di antibiotici e.v), la durata del trattamento, quanto tempo dopo l'eradicazione dello PA si debba interrompere la terapia antibiotica o come trattare il nuovo isolamento dello PA a distanza di un periodo di eradicazione<sup>34</sup>. Al momento sono in corso RCTs multicentrici che hanno l'obiettivo di dare una risposta ad alcuni di questi quesiti<sup>16</sup>.

### L'INFEZIONE CRONICA

#### Perché trattare l'infezione cronica?

Come già discusso, una volta che la infezione cronica da PA si è instaurata, l'eradicazione diventa impossibile. Scopo della terapia diviene quindi quello di "mantenimento", di riduzione della carica batterica e della patogenicità del germe, di rallentamento della progressione del danno polmonare e di riduzione delle riacutizzazioni infettive respiratorie<sup>14</sup>.

#### Chi è il paziente con infezione cronica?

La cronicità dell'infezione viene definita dal riscontro dello PA per almeno 6 mesi o in almeno tre colture successive (intervallate l'una dall'altra da almeno un mese) in combinazione con la positività degli anticorpi specifici anti-PA<sup>14</sup>.

#### Quali sono le evidenze di efficacia?

Una recente metanalisi sulla terapia antibiotica aerosolica nei pazienti con infezione cronica da PA ha considerato 14 RCTs<sup>35</sup>, con una popolazione totale di 1100 pazienti (range 7-520 per studio), di età compresa fra 6 mesi e 50 anni, di cui il 53% dei pazienti reclutati da un unico trial sull'efficacia del TOBI rispetto al placebo<sup>36</sup>. Tredici dei 14 RCTs hanno paragonato un antibiotico inalatorio rispetto a placebo, due hanno confrontato due trattamenti antibiotici: uno la tobramicina rispetto alla colistina<sup>36</sup> uno il ceftazidime rispetto ad una combinazione di gentamicina e carbenicillina<sup>38</sup>. Quest'ultimo lavoro è però caratterizzato da un campione molto esiguo di pazienti (n=18), e da limiti metodologici. Il farmaco maggiormente studiato è stato la tobramicina (7 studi su 14).

La revisione sistematica ha evidenziato un'ampissima eterogeneità degli RCTs in termini di farmaci utilizzati (tobramicina, gentamicina, colistina, ceftazidime, gentamicina in associazione con carbenicillina), di formulazioni specifiche per la somministrazione inalatoria (solo 2 RCTs), di schema terapeutico (dosaggi e numero di somministrazioni), di durata del trattamento (1-32 mesi). Gli autori della revisione hanno sottolineato come i trials condotti fra il 1986 ed il 1989 (7 su 14) sono quelli che hanno reclutato il numero minore di pazienti, sono stati condotti in un unico centro, hanno presentato maggiori limiti metodologici e hanno utilizzato dosaggi antibiotici bassi rispetto a quelli che si sa essere necessari per raggiungere sufficienti concentrazioni a livello polmonare.

Fra i limiti della metanalisi aggiungiamo l'inclusione dei trials di Gibson<sup>28</sup> e Wiesemann<sup>29</sup>, la cui finalità era verificare l'efficacia della terapia per aerosol nella prima infezione e non nell'infezione cronica da PA. Comunque, nel complesso (escludendo anche questi ultimi due lavori) gli studi inclusi nella metanalisi hanno mostrato l'efficacia della terapia nel migliorare la funzionalità respiratoria (con aumenti delle percentuali predette del FEV1 variabili da 6% a 3 mesi fino a 12% a 12 mesi) e ridurre la frequenza delle riacutizzazioni respiratorie (valutata come riduzione del numero delle ospedalizzazioni del 37- 49% in 3 anni, e riduzione dei cicli antibiotici endovena pari al 40%). Gli Autori sottolineano però che le evidenze raccolte sono troppo poche per stabilire quale siano il farmaco, i dosaggi e la durata ottimali, seppure sembri che il maggior beneficio si abbia dopo 6 mesi di terapia<sup>45</sup>. In particolare, ci pare importante riportare nel dettaglio i risultati del RCT multicentrico che reclutava il 53% di tutta la popolazione inclusa nella metanalisi (n=520, età > 6 anni con FEV1 compreso tra il 25% e il 75% del predetto)<sup>36</sup>. Questo studio ha evidenziato come la terapia con TOBI "intermittente" o "on-off" (condotta cioè per un totale di 6 mesi con 3 cicli di 1 mese "on", intervallati da un mese senza terapia, "off") sia associata nei pazienti trattati, alla fine del periodo previsto di trattamento, ad un incremento del 10% del FEV1 predetto rispetto al valore basale rispetto a un decremento del FEV1 pari al 2% in quelli trattati con il placebo (Figura 5). Viene inoltre riportata una riduzione del numero di cicli di antibiotici richiesti per via orale e/o iniettiva (-36%) e dei giorni di ospedalizzazione (-26%) nei trattati con TOBI rispetto a quelli trattati con placebo. L'efficacia del TOBI sembra essere più evidente nei pazienti in età adolescenziale.

La somministrazione "on-off" era stata scelta sulla base di studi precedenti che mostravano come la somministrazione continua di tobramicina in maniera continuativa per lunghi periodi (3 mesi) fosse associata all'insorgenza di ceppi di PA resistenti (dal 29% al 73% dopo 3 mesi), a differenza di studi con somministrazione "intermittente" associati a minore o persino assente insorgenza di resistenze<sup>14</sup>.

Questo dipenderebbe dal fatto che lo PA presenta una "resistenza adattiva" caratterizzata dal fatto che i ceppi resistenti avrebbero una

crescita più lenta rispetto ai sensibili e che quindi, al cessare della terapia, sarebbero spiazzati dalla crescita più rapida dei ceppi sensibili<sup>14</sup>.

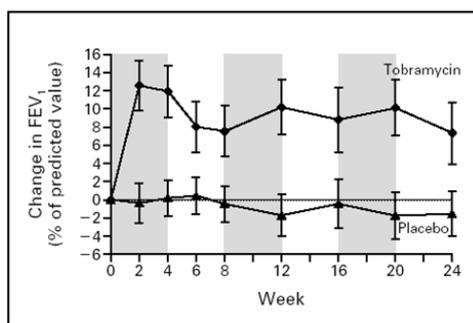


Figura 5. Effetto del TOBI inalatorio come terapia "on-off" in pazienti con infezione cronica da PA sulla funzionalità respiratoria (da ref. 33)

Una osservazione successiva in aperto della coorte dei pazienti trattati con placebo nel RCT di Ramsey e che hanno iniziato il TOBI, ha dimostrato come anche in questo gruppo vi sia un miglioramento del FEV1, seppure inferiore a quello osservato nel gruppo randomizzato a ricevere il TOBI durante lo studio<sup>39</sup>. Due studi di coorte dimostrerebbero la maggiore efficacia del TOBI rispetto ad un trattamento standard in pazienti in età adolescenziale<sup>40,41</sup>.

L'unico RCT che ha valutato in modo comparativo la terapia inalatoria per 28 giorni con tobramicina rispetto alla colistina su un numero complessivo di 115 pazienti (età tra 7 ed i 50 anni) dimostrerebbe un maggiore beneficio della tobramicina rispetto alla colistina sul FEV1 (+6.7% versus +0.37% della percentuale predetta del FEV1), con il grosso limite di aver valutato la funzionalità respiratoria a un solo mese di distanza dalla fine della terapia<sup>37</sup>.

Recentemente sono stati poi pubblicati due RCTs<sup>42,43</sup> che hanno paragonato il BRAMITOB, una nuova formulazione inalatoria di tobramicina (vedi sopra), rispetto al placebo nell'infezione cronica, che confermerebbero gli effetti benefici della tobramicina inalatoria.

Anche la sorveglianza post-marketing sul TOBI condotta in Italia su 517 pazienti, di cui 422 hanno continuato la terapia per 12 mesi, ha dimostrato una stabilizzazione della percentuale predetta del FEV1 dopo l'avvio del TOBI. (Figura 6). Come si evince dalla figura, dopo un calo del FEV1 di circa -3.5% nell'anno precedente all'avvio del TOBI (in linea con i dati della letteratura che riportano un calo medio del FEV1 2% annuo nei pazienti con FC) dopo 6 mesi di trattamento si assiste ad un incremento medio percentuale del FEV1 del 2,4%. Dopo altri 6 mesi di trattamento (al 12° mese) non si assiste ad un ulteriore incremento del FEV1, ma ad un lieve riduzione rispetto al dato dei 6 mesi precedenti e pertanto ad una sostanziale stabilizzazione del valore spirometrico medio in un anno di terapia. Limite insito nelle caratteristiche del disegno dello studio (sorveglianza post-marketing) è l'assenza di un gruppo di controllo, che non rende possibile attribuire al TOBI con certezza tale stabilizzazione.

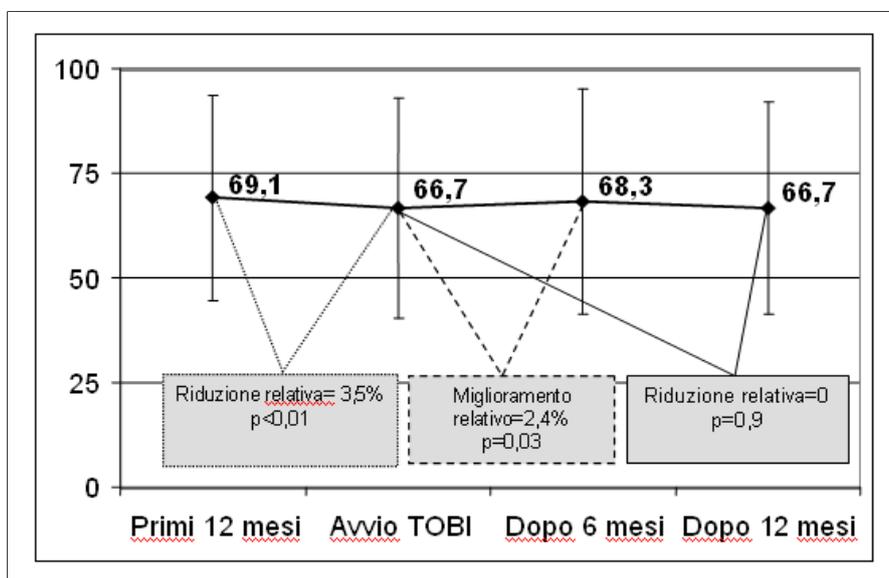


Figura 6. Andamento della percentuale predetta del FEV1 nei diversi momenti della rilevazione dello studio post-marketing del TOBI in pazienti con infezione cronica da PA

A differenza di quanto riportato nel trial multicentrico della Ramsey et al<sup>36</sup>, nello studio di post-marketing, l'uso del TOBI non sembra aver ridotto, rispetto al periodo antecedente all'utilizzo del trattamento inalatorio, il numero medio di giorni di ospedalizzazione, i giorni di terapia antibiotica endovenosa (per esacerbazione e programmati) e quelli per os programmati; si riduce invece il numero di giorni di terapia antibiotica per os per esacerbazione. Durante il periodo in studio l'altra variabile clinica che mostra un lieve miglioramento è il BMI. La stratificazione dei pazienti rispetto al valore del FEV1 ed all'età non mostra rilevanti variazioni nei risultati rispetto a quelli osservati sul totale dei pazienti.

Il giudizio complessivo che si ricava sull'uso di TOBI nella valutazione post-marketing condotta in Italia e con l'indicazione per colonizzazione cronica da PA (pur nel limite espresso di una valutazione comparativa temporale sulla stessa coorte di pazienti, senza gruppo di controllo) è che rispetto alla situazione ideale del RCT condotto<sup>36</sup>, (ma con a sua volta il limite di una sorveglianza molto controllata e con un breve follow-up e quindi poco rispondente ad un contesto clinico reale) è che: 1) l'uso del farmaco sembra essere in grado di stabilizzare il valore spirometrico del FEV1 (come dato medio di riferimento) e di influenzare poco alcune variabili indicative di benessere

clinico (giorni di ospedalizzazioni, di terapia antibiotica); 2) rispetto al contesto "controllato" dello studio clinico, molti di più sono i pazienti che sospendono il trattamento per effetti collaterali e/o inefficacia clinica e/o scarsa compliance (circa il 20% dei pazienti).

### **Quali le implicazioni per la pratica?**

Come nel caso della prima infezione, le evidenze suggeriscono che la terapia di mantenimento con antibiotici inalatori sia efficace, ma manca chiarezza su quali siano gli schemi terapeutici da mettere in pratica. Lo schema "intermittente", alla luce degli studi clinici e microbiologici, sembra il più efficace e quello più sicuro in termini di insorgenza di resistenze. Il farmaco ad oggi più studiato e di cui (vedi sopra) è disponibile una formulazione per uso inalatorio è la tobramicina. La terapia di mantenimento con tobramicina risulterebbe però molto costosa e il suo utilizzo dovrà quindi essere valutato in termini di efficacia, compliance e di effetti collaterali nel singolo paziente. In particolare la proposta di un trattamento con la tobramicina per aerosol deve rispondere, sul singolo paziente, a misure rilevanti, in termini di efficacia, da valutare in un arco temporale di 6 mesi. Se non vi fosse un chiaro miglioramento o stabilizzazione della funzionalità respiratoria e/o una riduzione della necessità di cicli di terapia antibiotica la terapia, a giudizio anche del paziente e/o del genitore, andrebbe sospesa.

### **Quali le implicazioni per la ricerca?**

Anche nell'ambito della colonizzazione cronica le domande aperte sono numerose ed in parte analoghe a quelle nell'ambito della prima infezione dello PA.

Mancano sufficienti dati circa dosaggi, durata e frequenza del trattamento con tobramicina; molto limitate sono le informazioni disponibili sulla colistina che merita, alla luce anche dei costi minori (vedi sopra) di essere studiata con maggiore rigore. Utile sarebbe una valutazione clinica comparativa in termini di efficacia/costi tra le formulazioni disponibili. Un'altro degli aspetti da approfondire, visto il trattamento prolungato nella colonizzazione cronica, è quello degli effetti collaterali nel lungo termine (i.e. ototossicità, nefrotossicità, insorgenza di germi resistenti - vedi sotto). Il contesto clinico è poi di fondamentale importanza per valutare in maniera più approfondita aspetti quali la compliance, la qualità della vita, la reale efficacia sul lungo periodo del trattamento.

## **GLI EFFETTI COLLATERALI DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA INALATORIA**

Uno dei vantaggi della terapia inalatoria è la riduzione delle concentrazioni sieriche antibiotiche e di conseguenza della loro tossicità a livello sistemico. Questo è di estremo rilievo per quanto concerne gli aminoglicosidici alla luce della loro nota ototossicità e nefrotossicità. Ad oggi gli studi sulla tobramicina inalatoria somministrata per lunghi periodi di tempo nel paziente con infezione cronica (fino ad 1 anno di terapia) non hanno mostrato un'aumento né dei danni renali né uditivi nei pazienti trattati<sup>35</sup>.

Fra gli effetti collaterali transitori della tobramicina vi è il tinnito, la disфонia e il broncospasmo. Nel trial di Ramsey<sup>36</sup>, il tinnito ha interessato il 3% dei pazienti trattati con TOBI (nessuno di quelli trattati con placebo), ma era di entità moderata e non ha portato all'interruzione della terapia. Il 12% dei pazienti trattati con TOBI ha manifestato alterazioni transitorie della voce rispetto al 6% dei pazienti in placebo. Nello studio di post-marketing condotto in Italia il 12% dei pazienti ha sospeso in modo definitivo il TOBI per la comparsa di questi effetti collaterali.

Un altro effetto collaterale della terapia inalatoria antibiotica indipendentemente dal farmaco utilizzato è il broncospasmo. In passato questo effetto era legato all'utilizzo di preparazioni non specifiche per l'uso per aerosol e ricche in conservanti, potenzialmente bronco-irritanti (quali fenoli e metabisolfiti). Con preparazioni specifiche e a concentrazioni isotoniche il rischio viene ad essere ridotto. Lo studio di Ramsey ha mostrato come dopo inalazione sia del TOBI che del placebo vi era una transitoria riduzione del FEV1. In un numero non indifferente di casi, l'effetto anche se a volte transitorio di broncospasmo da terapia antibiotica inalatoria, richiede una premedicazione con il Beta2agonista.

I risultati riportati in merito al profilo di sicurezza della terapia antibiotica inalatoria non possono essere considerati come definitivi. In particolare anche nei casi di inalazione della tobramicina l'assorbimento sistemico è intorno al 10%. Alcuni pazienti trattati con la tobramicina in aerosol hanno riportato un calo dell'udito in studi di post-marketing e come sintomo iniziale riferivano il tinnito<sup>44</sup>. Un monitoraggio quindi della funzionalità uditiva deve fare parte del follow-up del paziente in trattamento cronico.

Insito in qualsiasi trattamento antibiotico – quale che sia la via di somministrazione – è l'insorgenza di resistenze. Come abbiamo già discusso sopra la suscettibilità dello PA viene riacquisita dopo periodi fuori terapia, osservazione che ha portato schemi di terapia inalatoria antibiotica "on-off". L'insorgenza però di resistenze è sicuramente uno degli aspetti da monitorizzare nel lungo termine specie alla luce di un recente lavoro che ha mostrato fra i fattori di rischio nei pazienti fibrocistici con PA multiresistenti del registro americano l'aver eseguito terapia inalatoria con la tobramicina (RR 2.08; 95% CI 1.56-2.77)<sup>45</sup>. Gli Autori però consigliano cautela nell'interpretare questo dato in quanto mancano dati circa la durata e la modalità di somministrazione della tobramicina (continua, intermittente, da sola o in associazione con antibiotico orale) che potrebbero far variare notevolmente il rischio di resistenza.

Un altro potenziale effetto avverso, che ad oggi sembra essere negato ma che chiede tempi di osservazione molto lunghi, è la selezione di germi altamente antibiotico-resistenti, quali la *Burkholderia cepacia*, lo *Stenotrophomonas maltophilia* e l'*Alcaligenes xylosoxidans*.

## **ASPETTI DI GESTIONE: TECNICI E INFORMATIVI**

### **Antibiotici in soluzione o in polvere?**

La terapia per aerosol ha lo svantaggio di richiedere inalazioni di circa 15-20 minuti (che quindi possono portare ad una bassa compliance) e di richiedere appropriati (vedi sotto) nebulizzatori. Sono in via di studio e di sperimentazione formulazioni di tobramicina inalatoria in polvere che hanno il vantaggio di una più rapida somministrazione tramite inalatori portatili ma che richiedono anche capacità di generare flussi inspiratori maggiori (i.e. adatti in bambini più grandi)<sup>46</sup>. Semberebbero però dare maggiori effetti collaterali locali quali tosse ed alterazione nel gusto.

### **Quale il nebulizzatore più appropriato?**

Perché la nebulizzazione raggiunga i bronchioli, i nebulizzatori dovrebbero generare particelle di 2-5 micron; particelle più piccole vengono infatti espirate, mentre se più grandi impattano a livello delle vie respiratorie alte. Per questo motivo si raccomanda l'uso di nebulizzatori in grado di produrre un particolato di queste dimensioni. Un sistema appropriato di filtro per ridurre la quantità di antibiotici espirata nell'aria dovrebbe essere disponibile per ridurre la dispersione degli antibiotici. In alcuni ospedali la terapia inalatoria viene per questi motivi condotta in locali separati.

### **Le cose da fare e non fare nella pratica**

La terapia antibiotica inalatoria è uno dei presidi importanti per la cura dei pazienti con FC. E' spesso tuttavia abusata ed utilizzata in modo molto eterogeneo tra i diversi centri di cura a livello nazionale ed internazionale. Questo rappresenta un problema, come documentato in diversi studi, di cui uno molto significativo condotto in 54 Centri che si occupano di pazienti con FC<sup>47</sup>. Uno degli aspetti spesso trascurato dai

medici è che l'aerosolterapia è un impegno gravoso sia per il bambino (e la sua famiglia) che per il paziente adulto, e che quindi la scelta dovrebbe essere sempre discussa e condivisa in merito ai benefici potenziali, alla compliance, ai potenziali rischi. Un altro aspetto da tener conto è quello dei costi della terapia che sono straordinariamente elevati per il SSN.

A fronte di queste considerazioni, in ambito di terapia inalatoria antibiotica, bisogna quindi ricordare che:

1. non ha nessun vantaggio utilizzare l'aerosol terapia antibiotica in assenza di isolamento dello PA e in corso di riacutizzazione infettiva, anche in presenza di una coltura positiva per PA;
2. in caso di scelta condivisa di iniziare il trattamento in caso di colonizzazione cronica, il programma di follow-up deve essere rigoroso e deve tenere conto di risultati obiettivi di efficacia e deve tenere in massima considerazione il giudizio del paziente e/o del genitore.

## Bibliografia

1. Anonymous. Cystic fibrosis foundation patient registry 2000 annual data report. Bethesda, MD, USA. Cystic fibrosis Foundation 2001.
2. Wilson R, Dowling RB. *Pseudomonas aeruginosa* and other related species. *Thorax* 1998;53:213-19.
3. Rowe SM, Miller S, Sorsher EJ. Cystic fibrosis. *NEJM*. 2005 12;352:1992-2001.
4. Burns JL, Gibson RL, McNamara S, et al. Longitudinal assessment of *Pseudomonas aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *J Infect Dis* 2001;183:444-52.
5. Hoiby N. Microbiology of lung infection in cystic fibrosis patients. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1982;301:33-54.
6. Cabral DA, Loh BA, Speert DP. Mucoid *Pseudomonas aeruginosa* resists nonopsonic phagocytosis by human neutrophils and macrophages. *Pediatr Res* 1987;22:429-31.
7. Govan JRW, Deretic V. Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: mucoid *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia*. *Microbiol Rev* 1996;60:539-74.
8. FitzSimmons SC. The changing epidemiology of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1993;122:1-9.
9. Kosorok MR, Zeng L, West SE, et al. Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *Pediatr Pulmonol* 2001;32:277-87.
10. Nixon M, Armstrong DS, Carzino R, et al. Clinical outcome after early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2001;138:659-704.
11. Henry RL, Mellis CM, Petrovic L. Mucoid *Pseudomonas aeruginosa* is a marker of poor survival in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1992;12:158-161.
12. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002;34(2):91-100.
13. Iles R, Legh-Smith J, Drummond M, Prevost A, Vowlers S. Economic evaluation of tobramycin nebuliser solution in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2003;2:120-8.
14. Doring G, Conway SP, Heijerman HGM, et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J* 2000;16:749-67.
15. Doring G, Hoiby N. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J Cystic Fibros* 2004;3:67-91.
16. Treggiari MM, Rosenfeld M, Retsch-Bogart G, Gibson R, Ramsey B. Approach to eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:751-6.
17. Ramsey BW, Wentz KR, Smith AL et al. Predictive value of oropharyngeal cultures for identifying lower airway bacteria in cystic fibrosis patients. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:331-7.
18. Rosenfeld M, Emerson J, Accurso F et al. Diagnostic accuracy of oropharyngeal cultures in infants and young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1999;28:321-8.
19. Armstrong DS, Grimwood K, Carlin JB et al. Bronchoalveolar lavage or oropharyngeal cultures to identify lower respiratory pathogens in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:267-75.
20. West SE, Zeng L, Lee BL, Kosorok MR, et al. Respiratory infections with *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis: early detection by serology and assessment of risk factors. *JAMA*. 2002 12;287(22):2958-67.
21. Li Z, Kosorok MR, Farrell PM, et al. Longitudinal development of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis. *JAMA* 2005 2;293(5):581-8.
22. Ratjen F, Walter H, Haug M et al. Diagnostic value of serum antibodies in early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:197-201.
23. Taccetti G, Campana S, Festini F, Mascherini M, Doring G. Early eradication therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2005;26:458-61.
24. Wood DM, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006. CD004197.
25. Marchetti F, Giglio L, Candusso M, Faraguna D, Assael BM. Early antibiotic treatment of *Pseudomonas* colonisation in cystic fibrosis: a critical review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:67-74.
26. Stelmach I, Korzeniewska A, Stelmach W. Long-term benefit of inhaled tobramycin in children with cystic fibrosis: first clinical observations from Poland. *Respiration* 2007 [Epub ahead of print].
27. Marchetti F, Bua J. More evidence is needed in the antibiotic treatment of *Pseudomonas aeruginosa* colonisation. *Arch Dis Child*. 2005;90(11):1204.
28. Gibson RL, Emerson J, McNamara S et al. Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;17:841-9.
29. Wiesemann HG, Steinkamp G, Ratjen F et al. Placebo-controlled double-blind, randomised study of aerosolised tobramycin for early treatment of *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1998;25:88-92.
30. Valerius NH, Kovh C, Hoiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet* 1991;338:725-6.
31. Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1997;23:330-5.
32. Marchetti F, Ronfani L, Bua J, Montico M, Braggion C, per il Gruppo Italiano di Fibrosi Cistica. Post marketing surveillance sull'uso razionale del TOBIO (tobramicina per somministrazione aerosolica) nei pazienti con fibrosi cistica. Rapporto Generale. Maggio 2006.
33. Marchetti F, Ronfani L, Bua J. et al. Effect of aerosolized tobramycin on the eradication of *Pseudomonas* colonisation in cystic fibrosis. *J Cystic Fibrosis* 2006;5:s22.
34. Jones AM. Eradication therapy of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in CF: many questions still unanswered. *Eur Resp J* 2005;26:373-5.
35. Ryan G, Mukhopadhyay S, Singh M. Nebulised anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD001021.

36. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *NEJM* 1999;340(1):23-33.
37. Hodson ME, Gallagher CG, Govan JRW. A Randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur Resp J* 2002;20:658-64.
38. Stead RJ, Hodson ME, Batten JC. Inhaled ceftazidime compared with gentamicin and carbenicillin in older patients with cystic fibrosis infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Brit J Dis Chest* 1987;81:272-9.
39. Bowman CM. The long-term use of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2002;1(Suppl 2):194-8.
40. Murphy TD, Anbar RD, Lester LA, et al. Treatment with tobramycin solution for inhalation reduces hospitalizations in young CF subjects with mild lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2004;38(4):314-20.
41. Moss RB. Long-term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis. *Chest* 2002;121(1):55-63.
42. Chucalin A, Csiszer E, Gyurkovics K et al. A formulation of aerosolised tobramycin (Bramitob) in the treatment of patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection. A double-blind, placebo controlled, multicenter study. *Paediatr Drugs* 2007;Suppl 1:21-31.
43. Lenoir G, Antypkin YG, Miano A, et al. Efficacy, safety and local pharmacokinetics of highly concentrated nebulised tobramycin in patients with cystic fibrosis colonised with *Pseudomonas aeruginosa*. *Paediatr Drugs* 2007;Suppl 1:11-20.
44. Cheer SM, Waugh J, Noble S. Inhaled tobramycin (TOBI). A review of its use in the management of *Pseudomonas aeruginosa* infections in patients with cystic fibrosis. *Drugs* 2003;63:2501-20.
45. Merlo CA, Boyle M, Diener-West M, et al. Incidence and risk factors for multiple antibiotic resistant *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Chest* 2007;132:562-8.
46. Geller DE, Konstan MW, Smith J, et al. Novel tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis subjects: pharmacokinetics and safety. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:307-13.
47. Borsje P, de Jongste JC, Mouton JW, et al. Aerosol therapy in cystic fibrosis: a survey of 54 CF centers. *Pediatr Pulmonol* 2000;30:368-76.

Vuoi citare questo contributo?

J. Bua, F. Marchetti, F. Poli, C. Braggion. LA TERAPIA ANTIBIOTICA INALATORIA NEL PAZIENTE CON FIBROSI CISTICA. *Medico e Bambino pagine elettroniche* 2007; 10(10)  
[http://www.medicoebambino.com/?id=IPS0710\\_10.html](http://www.medicoebambino.com/?id=IPS0710_10.html)