

## Terapia locale per le infezioni respiratorie superiori

*I vantaggi sono quelli di circoscrivere al sito di infezione l'attività del farmaco, riducendo i potenziali eventi indesiderati legati all'eventuale assorbimento sistemico*

In un qualunque soggetto la superficie mucosa delle vie aeree superiori è abitata da una ricca popolazione microbica che fa parte di un complesso ecosistema in equilibrio tra ambiente e organismo. Tuttavia, può accadere che i microrganismi residenti acquisiscano potere lesivo in seguito ad alterazioni dell'equilibrio delle condizioni ambientali, con prevalenza di un ceppo sugli altri, o come avviene in altri casi, può verificarsi una riduzione delle difese immunitarie dell'ospite. L'esposizione di un individuo a una eccessiva carica microbica ambientale può rappresentare di per sé un fattore scatenante, dove il contagio può realizzarsi per trasporto diretto (per esempio attraverso le mani, fenomeno documentato per alcuni virus in grado di sopravvivere sulla cute per diverse ore) o per la presenza di materiale settico nell'aria ispirata. In tutte queste situazioni il mutato rapporto quali-quantitativo della flora batterica delle vie respiratorie può rappresentare il primo passo verso la comparsa di un processo infettivo. A seguito di un'infezione, virale o batterica che sia, è costante lo sviluppo di una reazione infiammatoria mirata alla distruzione dei patogeni. Si tratta normalmente di una modalità di risposta dell'organismo che ha effetti benefici ma che, se diventasse troppo intensa o autorigenerante, potrebbe evolvere in senso sfavorevole, innescando in tal caso una serie di conseguenze dannose per l'integrità e la funzionalità della mucosa respiratoria.

Compongono la reazione infiammatoria due fasi ben distinte. La prima,

a impronta vascolare, è caratterizzata da una vasodilatazione arteriolare che porta a un massiccio afflusso di sangue nei capillari e che, clinicamente, si manifesta con arrossamento e calore. A questa fa seguito un aumento della permeabilità capillare che consente lo stravasamento di liquidi e macrofagi nell'interstizio e che clinicamente è accompagnato da dolore ed edema.

La seconda fase è definita fase tissutale ed è caratterizzata dall'attivazione locale dei macrofagi che quindi provvedono alla fagocitosi degli agenti infettivi. Questo processo è accompagnato dal rilascio di sostanze pro-infiammatorie (interleuchine 1, 6, 8 e TNF) – che hanno l'obiettivo di reclutare altre difese naturali dell'organismo attraverso l'induzione dell'attivazione e proliferazione di leucociti e il potenziamento dell'azione battericida dei linfociti – e dal rilascio di radicali liberi, deputati alla distruzione di altri eventuali agenti esterni.

Il processo autorigenerante della flogosi si instaura proprio al momento della fase tissutale. Infatti, le sostanze pro-infiammatorie liberate dai macrofagi sono in grado, a loro volta, di stimolare la vasodilatazione arteriolare, mentre i radicali liberi, danneggiando tessuti circostanti, parete arteriolare e capillare, stimolano ulteriormente la vasodilatazione capillare. Si instaura una sorta di circolo vizioso, dove questa seconda fase vascolare innesca una seconda fase tissutale e così via in un crescendo di fenomeni che si amplificano tra di loro provocando danni di varia entità alle strutture tissutali nei quali si

realizzano. È chiaro che, se da un lato la fase vascolare dell'infiammazione è essenziale per permettere alle difese naturali dell'organismo di arrivare al sito di infezione ed esercitare quindi le loro funzioni protettive, dall'altro un'eccessiva presenza e attività di sostanze di provenienza macrofagica rischiano di innescare modalità autoalimentanti dell'infiammazione e quindi trasformare un processo difensivo in un processo degenerativo.

### ■ Razionale della terapia topica

Dato il carattere prevalentemente locale delle reazioni all'aggressione virale e batterica delle prime vie respiratorie, la terapia topica delle infezioni localizzate nelle diverse sedi di questo distretto (naso, faringe, rinofaringe, laringe, trachea, strutture sinusali) presenta numerosi vantaggi. La somministrazione locale innanzi tutto permette che il principio attivo arrivi direttamente sulle aree sede di flogosi in concentrazioni efficaci a combattere l'infezione, evitando tutto quel corollario di eventuali effetti indesiderati, frequentemente legati a una terapia sistemica ma potenzialmente in grado di manifestarsi anche con determinate terapie topiche. Talvolta accade infatti che i principi attivi possono venire assorbiti: per esempio, con cortisonici e vasodilatatori la terapia topica non è in grado di eliminare completamente gli effetti indesiderati che derivano da un parziale assorbimento per via sistemica.

Il carattere di immunoflogosi che domina la maggior parte delle infe-

**Tabella 1**

**Concentrazione minima inibente di fusafungina nei confronti dei principali patogeni respiratori**

Patogeno	CMI <sub>90</sub> (mcg/mL)
• Streptococco A	32
• <i>Streptococcus pyogenes</i>	32
• Pneumococco	16
• Stafilococchi coagulasi positivi	32
• Stafilococchi coagulasi negativi	16
• <i>Candida albicans</i>	32
• <i>Moraxella catarrhalis</i>	15
• <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	30

CMI<sub>90</sub> = concentrazione minima che inibisce al 90% la moltiplicazione di una specie batterica

**Tabella 2**

**I vantaggi del trattamento topico con fusafungina**

- Azione limitata nel sito d'infezione
- Rapidità d'azione grazie al rapido raggiungimento di concentrazioni efficaci
- Possibilità di trattare vaste tipologie di pazienti (anziani, donne in gravidanza/allattamento, bambini oltre i 30 mesi)
- Possibilità di prescrizione in pazienti politrattati
- Possibilità di associazione a terapie sistemiche di altro genere

zioni dei primi tratti dell'apparato respiratorio è di per sé un elemento in grado di determinare precisi orientamenti nella scelta di un regime terapeutico, che comprenderà antibiotici, antiflogistici e mucolitici. Tra gli antibiotici, fusafungina (Locabiotal), principio attivo prodotto da miceti del ceppo *Fusarium lateritium*, è una molecola che non viene assorbita per via sistemica agendo esclusivamente a livello della mucosa respiratoria, dove è capace di manifestare una duplice azione: antibatterica e antinfiammatoria. L'attività antibatterica è di tipo batteriostatico e dipende dalla capacità della fusafungina di modificare le proprietà e la funzione delle strutture di superficie e di quelle settali dei batteri. Inoltre la fusafungina agisce in senso batteriostatico anche tramite la stimolazione del sistema immunitario. Il suo spettro d'azione comprende tutti i principali patogeni delle vie respiratorie superiori (tabella 1). Un ulteriore meccanismo d'azione della fusafungina è rappresentato dall'attività antinfiammatoria che deriva dalla sua capacità di inibire la secrezione di interleuchine, di TNF e di radicali liberi: esercitando quindi un controllo sulla fase tissutale della flogosi senza però interferire con la fase vascolare (grazie alla quale è possibile la fagocitosi di batteri e virus da parte dei macrofagi attivati) fusafungina è in grado di interrompere il processo autorigenerante dell'infiammazione salvaguardando i

naturali meccanismi di difesa. I vantaggi derivanti dall'azione locale che caratterizza fusafungina comprendono, oltre alla citata attività solo nel sito di infezione, anche la possibilità di somministrazione a pazienti "problematici", quali per esempio gli anziani, le donne in gravidanza e allattamento, i soggetti in politrattamento, i pazienti che richiedono terapie sistemiche di altro genere (tabella 2).

**■ Efficacia clinica**

L'efficacia clinica di fusafungina è confermata dal rapido miglioramento clinico registrato in elevate percentuali di pazienti affetti da infezioni respiratorie acute. Si tratta di uno

studio che ha valutato, in oltre 1300 soggetti, una serie di sintomi: congestione nasale, starnuti, rinorrea, dolori alla faringe, raucedine, tosse, dispnea (figura 1). Il miglioramento sintomatico iniziale è diventato statisticamente significativo per la dispnea entro 24 ore e per la congestione nasale e gli starnuti entro 48 ore (p<0.01). Il dolore alla faringe e la raucedine sono diminuiti significativamente (p<0.01) alla 72<sup>a</sup> ora e la tosse è migliorata significativamente al 4° giorno (p<0.01) (figura 2). Oltre al miglioramento clinico, fusafungina è in grado di migliorare alcuni parametri oggettivi all'esame endoscopico. Nel 50% di un piccolo gruppo di pazienti affetti da rinite con interessamento sinusale,

**Figura 1**

**Evoluzione dei sintomi dopo trattamento con fusafungina**

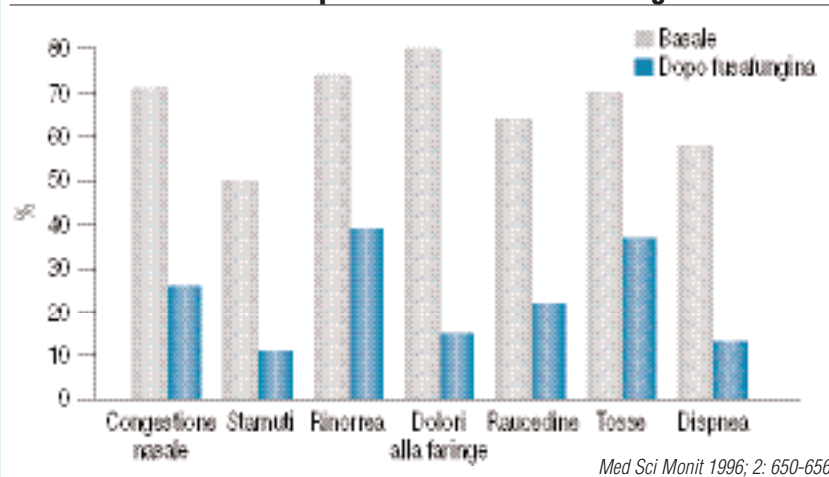
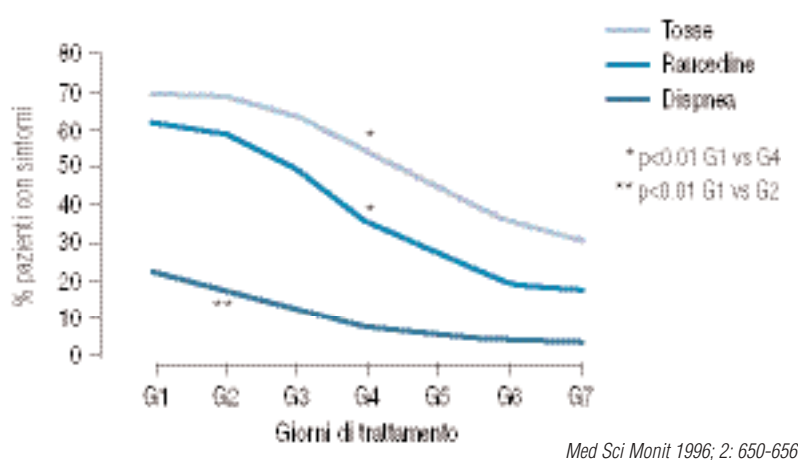


Figura 2

### Miglioramento della tosse, della raucedine e della dispnea dopo trattamento con fusafungina



trattati per 10 giorni, si è registrato un miglioramento dell'aspetto della mucosa ( $p<0.001$ ); nel 25% dei casi la quantità di secrezioni nasali si è ridotta in modo evidente ( $p=0.013$ ), perdendo il carattere purulento nel 61% dei casi ( $p=0.004$ ).

Risultati analoghi sono stati raggiunti nel trattamento delle tonsilliti, con una rapida e positiva evoluzione del punteggio sintomatologico globale: al 3° giorno i pazienti erano sfebbrati (75% versus 29% dei controlli) e in 4ª giornata erano scomparse anche la disfagia (78% versus 45% dei controlli) e la tosse (60% versus un peggioramento per i controlli).

Invece nei pazienti sottoposti a tonsillectomia, la somministrazione di fusafungina è stata in grado di esercitare benefici effetti sia nei confronti del dolore post-operatorio, la cui intensità diminuisce in modo più evidente rispetto ai soggetti non trattati, sia nei confronti di una migliore guarigione della ferita.

### Riduzione delle co-prescrizioni

A dispetto delle linee guida e dei programmi educazionali, non è raro osservare una inappropriata prescrizione di antibiotici sistemici e di antinfiammatori per il controllo di molte infezioni respiratorie superiori, che in molti casi hanno carattere

benigno e/o tendono alla remissione spontanea. La riduzione dell'uso di antibiotici sistemici è una misura cruciale sotto due aspetti, uno legato all'antibiotico-resistenza (fenomeno in preoccupante aumento negli ultimi anni) e l'altro insito nella necessità di contenimento dei costi sanitari (legati anche alle esagerate prescrizioni). Assume un carattere di maggiore razionalità terapeutica il ricorso a farmaci in grado di agire localmente, soprattutto se dotati di più meccanismi d'azione come nel caso di fusafungina.

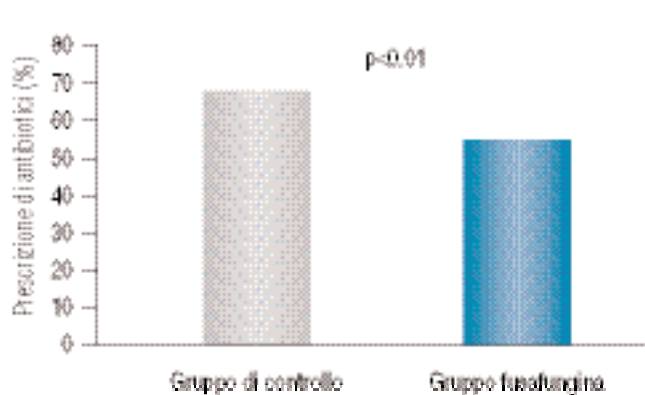
Un dato molto interessante che emerge da un'analisi, condotta con la collaborazione di oltre 1000 medi-

ci di medicina generale su un vasto campione di pazienti, è proprio quello relativo al favorevole impatto che ha l'impiego di fusafungina nei confronti della co-prescrizione di altri farmaci (antibiotici sistemici, Fans e corticosteroidi) in caso di infezioni del tratto respiratorio superiore. Si tratta di uno studio retrospettivo, su una coorte di 44.328 pazienti affetti da rinofaringite, tonsillite o sintomi simil-influenzali, che ha valutato le percentuali di prescrizione di antibiotici sistemici e altri farmaci in relazione all'uso di fusafungina ( $n=22.164$ ) rispetto ai controlli che non la impiegavano ( $n=22.164$ ). Complessivamente, il ricorso agli antibiotici sistemici, ai Fans e ai corticosteroidi è risultato minore nel gruppo trattato con fusafungina rispetto a quanto registrato nei controlli ( $p<0.01$ ) (figura 3).

I risultati degli studi clinici confermano quindi la validità di una terapia locale con fusafungina per il trattamento delle infezioni delle prime vie respiratorie. I vantaggi, infatti, sono numerosi e molto articolati: possibilità di trattare ampie classi di pazienti, possibilità di inserire la fusafungina in un protocollo di trattamento che prevede altre terapie sistemiche, riduzione della necessità di co-prescrizioni di farmaci per il quadro specifico dell'infezione, assenza del problema dell'antibiotico-resistenza che può penalizzare l'antibiotico-terapia per via sistemica.

Figura 3

### Riduzione della prescrizione di antibiotici sistemici



Am J Respir Med 2003; 2: 491-98