doi • 10.5578/tt.20219610
Tuberk Toraks 2021;69(4):520-534
Geliş Tarihi/Received: 10.09.2021 • Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 23.10.2021

DERLEME
REVIEW

Astımda uzun süreli makrolid tedavisi

Gülden PAÇACI ÇETİN(ID)
Bahar ARSLAN(ID)
İnsu YILMAZ(ID)

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Division of Immunology and Allergy, Erciyes University Faculty of Medicine, Kayseri, Turkey

ÖZ

Astımda uzun süreli makrolid tedavisi

Makrolidler bakteriyostatik etkilerinin yanı sıra antiviral, anti-inflamatuvar ve immünmodülatör etkileri olan antibiyotiklerdir. KOAH, kistik fibrozis, diffüz panbronşiolit, bronşektazi gibi kronik solunum yolu hastalıkları üzerine olan yararlı etkilerinin yanında son yıllarda kontrolsüz ağır astım ve alevlenmeleri üzerine olan etkileri de araştırma konusu olmuştur. Randomize kontrollü çalışmalarda bir makrolid olan azitromisinin hem eozinofilik astım hem de eozinofilik olmayan astım fenotiplerinde astım alevlenmelerini azalttığı ve astımla ilgili yaşam kalitesini önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir. Fakat uygulama dozları, süreleri ve bazı çalışmalarda eozinofilik ağır astımda etkinliğinin gösterilememesi gibi farklılıklar da mevcuttur. GINA raporunda da yüksek doz inhaler kortikosteroid/uzun etkili beta2 agonist/uzun etkili antimuskarinirik tedavilerine rağmen kontrolsüz non-T2 ağır astım hastalarında ya da biyolojik ajan tedavisine rağmen astımı kontrol altında olmayan T2 ağır astım hastalarında azitromisin ekleme tedavisi olarak önerilebilmektedir. Bu derlemede makrolidlerden özellikle azitromisinin astım tedavisindeki yeri, immünomodülatör etkinlikleri ve güvenirlik profilleri güncel çalışmalar ve rehberler temelinde ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: *Makrolid; azitromisin; astım*

ABSTRACT

Long-term macrolide therapy in asthma

Macrolides are antibiotics with antiviral, anti-inflammatory and immunomodulatory effects in together with their bacteriostatic effects. In addition to its beneficial effects on chronic respiratory diseases such as COPD, cystic fibrosis, diffuse panbronchiolitis, and bronchiectasis, its effects on uncontrolled severe asthma and asthma exacerbations have been the subject of research in recent years. In randomized controlled trials, azithromycin, a macrolide, has been shown to reduce asthma exacerbations and significantly improve asthma-related quality of life in both eosinophilic and non-eosinophilic asthma phenotypes. However, there are also differences such as

Makale atıfı: *Paçacı Çetin G, Arslan B, Yılmaz İ. Astımda uzun süreli makrolid tedavisi. Tuberk Toraks 2021;69(4):520-534.*

Yazışma Adresi (Address for Correspondence)

Dr. İnsu YILMAZ
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı,
KAYSERİ - TÜRKİYE
e-mail: insu2004@yahoo.com

©Telif Hakkı 2021 Tüberküloz ve Toraks. Makale metnine www.tuberktoraks.org web adresinden ulaşılabilir.

doses, durations and some studies not showing its effectiveness in severe eosinophilic asthma. In the GINA report, azithromycin can be recommended as an add-on therapy in patients with uncontrolled non-T2 severe asthma despite high-dose inhaled corticosteroid/long-acting beta2-agonist/long-acting antimuscariniric treatments, or in T2 severe asthma patients whose asthma is not under control despite biologic therapy. In this review, the use of macrolides, especially azithromycin, in the treatment of asthma, immunomodulatory activities and safety profiles are discussed on the basis of current studies and guidelines.

Key words: *Macrolide; azithromycin; asthma*

Makrolidlerin sınıflaması ve özellikleri

Makrolidler *Streptomyces* türlerinden türerler, makrosiklik lakton halkaları ile karakterizedirler ve bunlardan 14 üyeli olanlar; eritromisin, klaritromisin ve roksitromisin, 15 üyeli olanlar azitromisin ve 16 üyeli olanlar; spiramisin, josamisin, midekamisindir. Genellikle akut solunum yolu enfeksiyonarı için reçete edilmekle birlikte, cilt ve ürogenital enfeksiyonların tedavisi için de kullanılabilmektedirler (1).

Antibakteriyel, antiviral ve anti-inflamatuvar etkilerinin olduğu bilinen makrolidlerin (2-6) antibakteriyal etkileri bakteriyostatik olup, bakteriyel ribozomun 50s subunitindeki 23s ribozomal ribonükleik asit (rRNA)'e bağlanarak transfer ribonükleik asit (tRNA)'in ribozomun A bölümünden P bölümüne transferini ve yeni sentezlenen peptitler için çıkış tünelini bloke ederek ve böylece bakteriyel polipeptid sentezini engelleyerek bakteriyel büyümeyi inhibe ederler (7). Her ne kadar ağırlıklı olarak bakteriyostatik etkili olsalar da yüksek doku ve makrofaj/polimorfonükleer lenfosit (PMNL) içindeki konsantrasyonları in-vivo bakterisidal aktiviteyi destekleyebilir. Hem klaritromisin hem de azitromisin alveolar makrofajlar tarafından hücre içinde konsantre edilip serum konsantrasyonlarının yaklaşık 400-800 katı konsantrasyonlara ulaşabilirler (1,8). Azitromisinin bazik yapısı bakterilerin dış zarlarına daha hızlı penetrasyonuna ve bakteri içine daha etkili girişe yol açar ve bu özelliği sayesinde gram-negatif bakterilere karşı aktivitesi artar (9). Hem gram-pozitif hem de gram-negatif bakterilerin proinflamatuvar protein toksinlerinin yanı sıra bakteriyel adezinler ve biyofilm gibi diğer virülans faktörlerinin üretimini de engelleyerek antibakteriyel etki alanını genişletirler (10,11).

Makrolidlerin antibakteriyel özelliği dışındaki etki mekanizmaları

Makrolidler antibakteriyel özellikleri dışında farklı yolaklar üzerinden anti-inflamatuvar ve immünomodülatör etkiler de gösterebilmektedir.

- Makrofilin-12'ye bağlanabilir ve kalsiyum-kalmodulin bağımlı fosfataz olan kalsinörini inhibe edebilir. Bu etkisi ile T hücrelerinin aktivasyonunu inhibe eder ve takrolimus gibi immünomodülatör etki gösterebilir.
- Bu ajanlar ayrıca eozinofiller ve bazofiller dahil olmak üzere birçok immün hücre tipini inhibe eder ve IL-5 gen transkripsiyonunu azaltır.
- Azitromisin dahil makrolidler mTOR (rapamisinin memelideki hedefi) aktivitesini de inhibe edebilmekte ve bu yolun bloke edilmesi model sistemlerde eozinofil farklılaşmasını ve allerjik inflamasyonun süpresyonunu sağlayabilmektedir (12-14).

Azitromisinin ayrıca antiviral etkileri bildirilmiştir (3). Literatürde zicavirüs, rhinovirüs, enterovirüs, influenza ve koronaviruslere karşı etkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (15-17). Yapılan çalışmalarda azitromisin ile tedavinin in-vitro olarak, enfeksiyonun erken fazı sırasında virüsün konakçı hücrelere girişini bloke ederek ve konakçı hücrelerde çoğalan virüsü hedefleyerek, onların endositik yollarını inaktive ederek önemli ölçüde virüs replikasyonu inhibe ettiği gözlenmiştir (18). Azitromisinin tek başına kullanımı, viral kaynaklı interferonları (IFN'ler) ve interferonla uyarılan gen (IUG) mesajcı ribonükleik asit (mRNA) ekspresyonunu ve dolayısıyla bu gen ürünlerinin üretimini arttırdığı gözlenmiştir (19). Kistik fibrozisli hastalarda yapılan bir çalışmada azitromisinin bronş hücrelerinde; Toll Like Reseptor 2/3 (TLR2/3), Retinoik asit ile indüklenebilir gen (RIG-I) ve melanom farklılaşması ile ilişkili protein 5 (MDA5) gibi IFN'ler, IUG'ler ve Replikasyon sonrası onarım (PRR)'ların artırılması yoluyla antiviral mekanizmaların uyarılması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (3). Son dönemde makrolidlerin özellikle azitromisinin SARS-CoV-2 üzerindeki etkinlikleri ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Pandeminin ilk dönemlerinde tedavi protokollerinde yerini almış olsa da sonradan yapılan geniş katılımlı çalışmalarda akut tedavide mortalite, ağır hastalığa ilerleme, yoğun bakım ünitesine yatış veya viral temizlenme zamanı üzerinde etkisinin olmadığı gözlenmiştir (20). Altta yatan kronik solunum yolu

hastalıkları olan yaşlı hastalarda, uzun süreli makrolid tedavisinin SARS-CoV-2 enfeksiyonunu önlemede veya hastalığın progresyonu üzerinde yararlı bir etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (21).

Makrolidlerin antibakteriyel özelliklerinin yanı sıra farklı mekanizmalar aracılığıyla anti-tümör, antimalaryal ve anti-fungal etkilere sahip olduğu da bildirilmiştir. 16 üyeli bir halkaya sahip bir makrolid ilaç olan ivermektin çeşitli paraziter hastalıkları kontrol etmek için güçlü bir terapötik etkiye sahiptir (22). İvermektinin aynı zamanda programlanmış hücre ölümü gibi mekanizmalarla ve farklı sinyal yolaklarını düzenleyerek birçok tümör hücresinin çoğalmasını engellediği bildirilmiştir (23).

Makrolidlerin ergosterole bağlanarak por oluşumuna, monovalant iyonların (K+, Na+, H+ ve Cl–) sızmasına ve son olarak mantar hücresi ölümüne yol açarak anti-fungal etkinilik gösterdiği raporlanmıştır (24). Azitromisin, klindamisin ve solitromisinin plasmodium türlerine karşı anti-malarial etkiye sahip olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (25).

Makrolidler immünomodülatör etkileri nedeniyle birçok kronik inflamatuvar hastalığın tedavisinde önemli tedavi seçenekleridir. Bu grup antibiyotiklerin özellikle nötrofil ve makrofaj fonksiyonunu modüle etmede anti-inflamatuvar etkileri vardır (2). Makrolidlerin kronik inflamatuvar hastalıklardaki etki mekanizması üzerine yapılan çalışmalarda en sık bildirilen sonuçlar;

- Nötrofil sayısında azalma,
- Nötrofil elastaz, interlökin (IL)-8, IL-6, IL-1beta, tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa, eozinofilik katyonik protein (ECP) ve matrix metalloproteinaz 9 (MMP-9) konsantrasyonlarında azalma,
- Nötrofil fonksiyonunun inhibisyonu,
- T yardımcı (Th) 2 hücre sitokinlerinde (IL-4, IL-5, IL-6) azalma,
- Th1 sitokinlerindeki (IL-2, INF-gamma) azalmadır.

Bununla birlikte, çalışmalar arasında ve ölçülen immünolojik belirteçlerde önemli ölçüde heterojenlik vardır. Daha ileri çalışmalar, makrolidlerin immünomodülatör özelliklerinin altında yatan kesin mekanizmaları ve farklı makrolidlerin göreceli aktivitesini tanımlamaya yardımcı olacaktır (2).

Makrolidlerin uzun süreli tedavide kullanıldığı solunum yolu hastalıkları

Makrolidler uzun süreli tedavi olarak kronik solunum yolu hastalıklarında kullanılabilmektedir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve bronşektazide meta-analitik kanıtlar, ≥12 haftalık profilaktik antibiyotiklerin (çoğunluk makrolidler) alevlenmeleri azalttığını ve yaşam kalitesini iyileştirdiğini göstermektedir (26,27).

Bir makrolid olan azitromisinin KOAH, kistik fibroz, bronşektazi ve diffüz panbronşiolit gibi geniş bir aralıkta kronik solunum yolu hastalıklarında da etkili olduğu gösterilmiştir (28-32). GOLD 2017 raporunda ilk kez, alevlenmeye yatkın hastalarda bir yıl süreyle azitromisin veya eritromisin tedavisinin normal tedaviye kıyasla alevlenme riskini azaltabileceği bildirilmiştir (33). Sonraki meta-analizlerde benzer şekilde profilaktik azitromisin veya eritromisin tedavisinin zamana bağlı bir şekilde KOAH akut alevlenme sıklığını azaltmada önemli bir etkisi olduğu bildirilmiş ancak hastaneye yatış sıklığı ve yaşam kalitesi anketlerinde anlamlı farklılık olmadığı ve kronik azitromisin tedavisinin advers olayları arttırma potansiyeli olduğu belirtilmiştir (34). Cevaplanması gereken sorulardan biri kimlerin uzun süreli makrolid tedavisinden daha çok fayda göreceğidir. Bu amaçla yapılan çalışmaların birinde, daha yaşlı hastalarda ve daha hafif GOLD evrelerinde etkinliğin daha fazla görüldüğü, aktif sigara içenlerde ise tedavinin daha az yararlı olduğunu gösterilmiştir (35). Wenzel ve arkadaşları bir önceki yıl içinde ≥2 KOAH alevlenme öyküsü olan hastalarda uzun süreli azitromisin profilaksisinin düşünülmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir (36).

Kistik fibrozis ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde ise, azitromisin ile tedavi edilen hastaların altı ayda pulmoner alevlenme oranlarında yaklaşık iki kat azalma olduğu, azitromisin dışı oral antibiyotik ihtiyacında önemli bir azalma olduğu ve daha fazla kilo artışı olduğu gösterilmiştir (29,37). Sayman ve arkadaşlarının çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmasında, 251 kistik fibrozis hastasından kronik olarak *Pseudomonas aeruginosa* ile enfekte olan 185 hastaya, 6 ay boyunca haftada 3 gün azitromisin uygulandığında plasebo grubuna göre FEV_1'de artış saptanmış ve enfektif alevlenmelerde %40'lık bir azalma olduğu raporlanmıştır (38). Non-kistik fibrozis bronşektazisi olan hastalarda yapılan meta-analiz çalışmalarında ise, makrolidlerle

uzun süreli tedavinin alevlenme insidansını önemli ölçüde azalttığı öne sürülmüştür. Ayrıca dolaylı tedavi karşılaştırmaları azitromisinin, kistik fibrozis dışı alevlenmeyi önlemede roksitromisin ve eritromisinden daha etkili olduğunu göstermiştir (39,40).

Diffüz panbronşiolit (DPB), ilk olarak Japonya'da tanımlanan ve başlangıçta ağırlıklı olarak Güneydoğu Asya'da görülen, nadir, ilerleyici ve sonunda ölümcül bir akciğer hastalığıdır. Makrolid antibiyotiklerin semptomları ve patolojiyi hızla tersine çevirdiği ve bunların kullanımının 5 ve 10 yıllık sağkalımı sırasıyla yüzde 50 ve 30'dan yüzde 90'ın üzerine çıkardığı bildirilmiştir (41). Aynı zamanda altı aylık azitromisin tedavisinin solunum fonksiyon testleri parametreleri ve radyolojik bulgularda iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir (42)

Makrolidlerin iyi bilinen antibakteriyel, immünomodülatör ve potansiyel antiviral özellikleri nedeniyle, persistan astım ve astım alevlenmeleri üzerinde de yararlı bir etkiye sahip olabilecekleri düşünülmüş ve GINA raporunda bu konuda yapılan çalışmalar ve meta-analizler dikkate alınarak, kontrolsüz ağır astımda alevlenmeleri önlemek için azitromisinin uzun süreli kullanımı ekleme tedavi olarak önerilmeye başlanmıştır (43).

Makrolidlerin astım üzerindeki immünomodülatör etkileri

Anti-inflamatuvar etkiler özellikle tip 2 inflamasyonu olan hastalara fayda sağlayabilirken, antibiyotik ve antiviral etkiler nötrofilik inflamasyonu olan hastalarda solunum enfeksiyonunu önleyerek fayda sağlayabilmektedir (44). Ağır astımın farklı fenotiplerinde, hava yollarında eozinofiller ya da artmış nötrofiller ve IL-8 konsantrasyonları bulunabilir. Astımlı hastalarda azitromisin, klartiromisin ve roksitromisinin nazofaringeal sekresyonlarda, balgamda veya bronkoalveolar lavaj (BAL) örneklerinde;

- Eozinofil ve nötrofil sayılarını azalttığı,
- Fagositlerde nötrofil göçünü ve oksidatif stres aktivitesini inhibe ettiği,
- Nötrofil elastaz, ECP, IL-1, IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, IL-12, MMP-9, TNF-alfa ve INF-gama konsantrasyonlarını azalttığı gösterilmiştir (5,45-53).

TNF yolağının disregülasyonunun astım ve astım alevlenmelerinde rol oynadığı bilindiği için (54-56), bu disregülasyonun azitromisin tarafından baskılanabileceği hipotezi ile, çözünür TNF sinyal proteinlerinin (TNF reseptörleri [TNFR] 1 ve 2, TNF) balgam ve serumdaki inflamatuvar ve klinik ilişkilerini belirlemeyi ve 48 haftalık azitromisinin plaseboya karşı TNF belirteçleri üzerindeki etkisini test etmeyi amaçlayan güncel bir çalışmada (57);

- Bazal balgam TNFR1 ve TNFR2 nötrofilik ve nötrofilik olmayan astım fenotiplerinde önemli ölçüde artarken, serum belirteçlerinin farklılık göstermediği,
- Ağır astımda da balgam TNFR1 ve TNFR2 arttığı ve daha kötü akciğer fonksiyonu, daha kötü astım kontrolü ve artan yaş ile korele olduğu,
- Serum TNFR1'in ağır astımda yükseldiği,
- Sık alevlenmelerde balgam ve serumda TNFR2'nin yükseldiği,
- Azitromisin tedavisinin, özellikle non-eozinofilik astım fenotipindeki hastalarda balgam TNFR2 ve TNF'yi plaseboya göre anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışma ile azitromisin tedavisi ile düzensiz TNF sinyalizasyonunun baskılanmasının, azitromisinin terapötik mekanizmasına katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür.

Makrolidlerin özellikle azitromisinin astımda anti inflamatuvar ve immünomodülatör etkilerinin gösterilmesi, bu antibiyotiğin astımda remodelling üzerine olan etkilerini de araştırmaya yönlendirmiştir. Azitromisinin, astımda hava yolu remodelling üzerine etkisi yakın zamanda yapılan bir çalışma ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, ağır persistan astımı olan hastalarda azitromisin ile uzun süreli tedavinin hava yolu duvar kalınlığı üzerindeki etkisi araştırmak amaçlanmıştır (58). Bu randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmada:

- Ağır persistan astımı olan hastalara, üç ayrı grupta sekiz ay boyunca standart tedaviye ek olarak azitromisin (250 mg, günde 2 kez, haftada üç gün), prednizolon (5 mg, günde 2 kez) veya plasebo verilmiştir.
- Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi ile elde edilen sağ üst lob apikal segmental bronş duvar kalınlığındaki iyileşme birincil sonuç olarak belirlenmiştir. İkincil sonuçlar ise; öksürük şiddeti, dispne şiddeti, astım kontrol testi (AKT) skoru, astım alevlenme oranı, solunum fonksiyon testleri ve fraksiyonel ekshale edilen nitrik oksit (FENO) değişimleri olarak belirlenmiştir.

- Doksan randomize hastadan 78'i; azitromisin (n= 25), prednizolon (n= 27) veya plasebo (n= 26) ile sekiz aylık tedaviyi tamamlamışlardır. Bronş duvar kalınlığı yüzdesinin hiçbir grupta anlamlı ölçüde değişmediği saptanırken, azitromisin ve prednizolon ile tedavi edilen hastaların bronş iç yarıçapının ve lümen alanının anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir.
- Azitromisinin ayrıca dispne şiddetini, AKT skorunu, FENO, FEV_1, FEF_{25-75} ve FEV_1/FVC'yi anlamlı ölçüde iyileştirdiği saptanmıştır. Azitromisin ile sekiz aylık tedaviden sonra öksürük şiddeti veya astım alevlenme oranlarında ise anlamlı değişiklik gösterilememiştir.
- Sonuç olarak yazarlar; azitromisin ile uzun süreli tedavinin ağır persistan astımı olan hastalarda lümen yarıçapını ve lümen alanını arttırdığını, fakat tedavi gruplarının hiçbirinde duvar kalınlığında anlamlı bir değişiklik olmadığını göstermişlerdir (58).

Astım tedavisinde makrolidlerin yeri

Makrolidlerin ağır astımda ekleme tedavi olarak hem eozinofilik hem de non-eozinofilik astım fenotiplerinde etkili oldukları rapor edilmiştir (4-6). Ancak veri eksikliği, sonuçların heterojenliği ve yetersiz çalışma tasarımı ve örneklem büyüklüğü nedeniyle alevlenmeler de dahil olmak üzere diğer sonlanım noktaları üzerindeki etkiler hakkında net sonuçlar çıkarılamamıştır. Kısa gözlem sürelerini kapsayan çalışmalardan elde edilen meta-analitik kanıtlar, makrolidlerin faydasının sınırlı olduğunu göstermektedir.

Makrolidler ile yapılan çalışmaların çoğunda hastaların tedavi/gözlem süreleri daha kısadır (çalışmaların %78 i <12 hafta). Çeşitli makrolidlerin astımdaki etkinliği üzerine yapılan çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analizde, makrolidlerin hastaneye yatış veya oral kortikosteroid (OKS) kullanımının azaltılması dahil klinik sonuçları iyileştirmede plasebodan daha iyi performans göstermediği sonucuna varmıştır (59). Bununla birlikte, bir makrolid olan azitromisine ilişkin son kanıtlar, temel yararının zaman içinde alevlenmelerin önlenmesinde olabileceğini düşündürmektedir (59,60).

Astım tedavisinde azitromisinin yeri

Azitromisin, anti-inflamatuvar ve immünomodülatör fonksiyonlara ve iyi bir farmakokinetik profile sahip ikinci nesil bir makroliddir (61). İnhale idame tedavisi alan semptomatik astımlı hastalarda azitromisinin astım alevlenmelerini azalttığı ve yaşam kalitesini iyileştirdiği hipotezini test etmek için Gibson ve arkadaşları tarafından randomize geniş katılımlı bir çalışma yapılmıştır (60). AMAZES olarak adlandırılan bu çalışmada:

- Oral azitromisinin, inhaler kortikosteroid (İKS)+ uzun etkili β2 agonist (UEBA) tedavisine rağmen semptomatik astımı olan erişkinlerde (≥18 yaş) astım alevlenmelerinin sıklığını azaltıp azaltmadığını belirlemek amaçlanmıştır.
- Hastalar (420 hasta), 48 hafta boyunca haftada üç kez azitromisin 500 mg veya plasebo almak üzere rastgele (1:1) atanmıştır (azitromisin grubunda 213 ve plasebo grubunda 207). İşitme bozukluğu olmayan veya düzeltilmiş QT aralığının anormal uzaması olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.
- Hastaların %43'ünün indüklenmiş balgam ile eozinofilik inflamatuvar fenotipe ve %57'sinin non-eozinofilik inflamatuvar fenotipe sahip olduğu saptanmıştır.
- Azitromisinin, plaseboya kıyasla astım alevlenmelerini anlamlı olarak azalttığı ve astımla ilişkili yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir.
- Azitromisinin, hem eozinofilik astım hem de non-eozinofilik astım fenotiplerinde astım alevlenmelerini azalttığı gösterilmiştir.
- Tedavi sonunda azitromisin ile tedavi edilen grupta plasebo ile karşılaştırıldığında balgamda azitromisin-dirençli mikroorganizmalarda anlamlı olmayan bir artış görülmüş, boğaz ve burundan alınan süründülerde ise her iki grupta azitromisin-dirençli mikroorganizmalar benzer oranda bulunmuştur.
- Advers olaylar açısından, azitromisin ile tedavi edilen hastalarda diyare plaseboya göre daha fazla saptanmıştır.

Sonuç olarak araştırmacılar, persistan semptomatik astımı olan erişkinlerde, 48 hafta boyunca oral azitromisin ekleme tedavisi ile daha az astım alevlenmesi ve daha iyi yaşam kalitesi sağlandığını ve azitromisinin peristan astımda etkili bir ek tedavi olabileceğini belirtmişler (60) ve aşağıdaki yorumlarda bulunmuşlardır;

- Bu popülasyon için mevcut olan diğer potansiyel ilave tedavilerin idame OKS, tiotropium, anti-immunglobulin E (IgE) veya anti-IL-5 monoklonal antikorlar olabileceği,
- Oral kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımda ciddi yan etkilerinin göz önünde bulundurulması gerektiği,
- Astım için monoklonal antikor tedavisinin, sık alevlenme öyküsü olan hastalarda etkili olduğu ancak erişim, maliyet ve enjeksiyon gereksiniminin bu tedavilerin kısıtlılıkları olduğu,
- Azitromisin, ağır astım alevlenmelerini azaltmada monoklonal antikorlara benzer etkinlik gösterdiği, sık alevlenme öyküsü olmayan hastalarda etkili olması ve ayrıca alt solunum yolu enfeksiyonlarını (ASYE) azaltması bakımından daha geniş yararları olabileceği,
- Azitromisin, monoklonal antikor tedavisinden muhtemelen daha az maliyetli olabileceği,
- Azitromisin, İKS ve UEBA altında kötü kontrollü astımı olan hastalarda monoklonal antikor tedavisine başlanmadan önce düşünülebileceği belirtilmiştir.

Bu çalışma ile ilgili kişisel görüşümüz, özellikle azitromisinin monoklonal antikorlar ile karşılaştırmalarının yapıldığı yorumların oldukça spekülatif olduğu, bu yorumların yapılabilmesi için azitromisin, biyolojikler ve plasebonun karşılaştırılmasının yapıldığı çalışmalara ihtiyaç olduğunu yönündedir.

Azitromisinin astımda ekleme tedavi olarak kullanımı ile ilgili bir diğer çalışma da, Brusselle ve arkadaşları tarafından yapılan, ağır astımda alevlenmelerin önlenmesi için azitromisin kullanımına ilişkin çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir bir çalışmadır (6). AZISAST olarak adlandırılan bu çalışmada:

- 26 hafta boyunca yüksek doz İKS+UEBA tedavisi alan 109 hastada (55 hasta azitromisin, 54 hasta plasebo) önce 5 gün boyunca günde bir doz, daha sonra haftada üç gün günde bir doz 250 mg azitromisin kullanılarak, astım yaşam kalitesi anketi skorlarında anlamlı bir iyileşme gösterilmiştir.
- Birincil sonlanım noktaları (ağır alevlenmeler ve ASYE oranı) açısından kontrol grubu ve azitromisin grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.
- Ancak non-eozinofilik (eozinofil ≤200 hücre/µl) astım fenotipinde azitromisin ağır atak sıklığını plasebo grubuna göre anlamlı olarak azaltmıştır.
- Eozinofilik ağır astımı olan alt grupta, ağır alevlenme oranı azitromisin grubunda plasebo grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.
- AQLQ ve ACQ skorlarında bazale göre değişimlerde azitromisin ve plasebo grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
- Advers olay, ciddi advers olay ya da tedaviyi sonlandırmayı gerektirecek advers olay sıklığında plasebo ve azitromisin kolları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir.
- Azitromisin grubunda hiçbir hastada işitme kaybı bildirilmemiştir.
- Çalışmaya katılan iki merkez 23'ü tedavi kolunda olmak üzere 46 hastada orofarengeal sürüntü yöntemi ile makrolid antibiyotiklere direnci eritromisin-dirençli streptokok kolonizasyonu ile değerlendirmiştir. 26 haftalık tedavi sonunda azitromisin grubunda eritromisin-dirençli streptokok ile kolonizasyon anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu kolonizasyonun ASYE ya da pnömoni riskini artırdığına dair bir kanıt bulunmamaktadır (6).

Astım alevlenmelerinde plaseboya karşı azitromisin ekinliğinin değerlendirildiği bir diğer randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışma Johnston ve arkadaşları tarafından yürütülmüştür (62). AZALEA olarak adlandırılan bu çalışmada:

- Altı aydan uzun süredir astım öyküsü olan erişkinler, astım kontrolünde akut bir kötüleşme ile oral ve/veya sistemik kortikosteroid tedavisi gerektiren atak ile başvurduktan sonraki 48 saat içinde çalışmaya dahil edilmiştir.
- Azitromisin günde 500 mg, üç gün boyunca plaseboyla eşleştirilmiştir. Hastalar tedavinin başlangıç günü, 5. günü ve 10. gününde değerlendirilmişlerdir.
- 31 merkezde taranan 4582 hastanın 199'u başvurudan sonraki 48 saat içinde randomize edilebilmiştir. Çalışmaya dahil edilmeyenlerin başlıca nedeni tarama esnasında antibiyotik almaları olarak belirtilmiştir.
- Astım semptom skorlarında 10. günde azitromisin ve plasebo grupları arasında anlamlı fark

saptanmamıştır.

- Onuncu gün sonunda AQLQ ve akciğer fonksiyonu ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.
- Akut astım alevlenmeleri için standart tıbbi tedaviye azitromisinin eklenmesi, istatistiksel veya klinik olarak anlamlı bir farka sebep olmamıştır.
- Advers olaylar sık olmayıp, azitromisin grubunda gastrointestinal sistem advers olayları plasebodan daha fazla görülmüştür.

AZALEA çalışması ile ilgili eleştirilerden bir tanesi bu çalışmaya dahil edilen hastaların ikinci basamakta tedavi alan erişkin hastalar olduğu, taranan 4582 hastadan sadece 199'unun randomize edilebildiği, bu sebeple çalışma sonuçlarının çocuklara, diğer antibiyotiklere ve diğer ortamlara genelleştirilemeyeceğidir. Ayrıca astım alevlenmeleri için antibiyotik tedavisinden fayda görmüş olabilecek hastalar, halihazırda antibiyotik almış oldukları için çalışmadan çıkarılmıştır. Bu sebeple çalışmada saptanan beklenmedik derecede yüksek antibiyotik kullanımının çalışma sonuçlarını etkilemiş olabileceği öngörülmüştür (63).

Bir ketolid grubu antibiyotik olan telitromisinin akut astım ataklarında etkinliğinin değerlendirildiği TELICAST çalışmasında klinik etkinin olduğu gösterilmiştir (64). TELICAST çalışması ile pozitif sonuçlar alınmasına rağmen AZALEA çalışmasında neden negatif sonuçlar alındığının değerlendirildiği bir makalede şu değerlendirmeler yapılmıştır:

- AZALEA çalışmasında randomize edilen tüm hastalar sistemik kortikosteroid almakta iken, TELICAST çalışmasında randomize hastaların sadece %34'ü kortikosteroid almıştır. Makrolidlerin yararlı etkileri kısmen anti-inflamatuvar özelliklerine de bağlı olabileceğinden, sistemik kortikosteroidlerin güçlü anti-inflamatuvar etkilerine ek olarak antibiyotiğin faydasını göstermek zordur.
- AZALEA çalışmasında azitromisin ile tedavi edilen hastaların sadece %5'i Chlamydophila ve Mycoplasma pneumoniae enfeksiyonu için pozitif iken, TELICAST çalışmasında telitromisin ile tedavi edilen hastaların %60'ında bu atipik organizmalardan birisi pozitiftir. Her iki çalışmada da benzer örnekleme ve serolojik test yöntemleri kullanıldığından, *C. pneumoniae* enfeksiyonunun prevalansının farklı olması iki çalışma arasındaki farklı sonuçlara katkıda bulunmuş olabilir.
- AZALEA çalışmasında, taranan 4582 hastanın sadece 199'u randomize edilmiş, 2044 hasta zaten antibiyotik almış oldukları için araştırmadan çıkarılmıştır. Astım atağı olan ve tedavi eden hekimleri tarafından antibiyotik almaya uygun olduğuna karar verilen çalışma dışı kalan bu hastaların antibiyotik verilmeyenlere göre azitromisin tedavisine yanıt verme olasılığının daha yüksek olabileceği değerlendirilmiştir (65).

Persistan astımı olan hastalarda azitromisin ile yapılmış başka bir randomize, plasebo kontrollü, çift kör etkinlik çalışmasında (AZMATICS) hastalar randomizasyon sonrası bir yıla kadar takip edilmişlerdir (66). Bu çalışmada;

- On sekiz yaş ve üzeri en az 6 aydır astım tanısı ile takipli hastalar 12 hafta süre ile azitromisin tedavisi almıştır. 38 hasta azitromisin ve 37 hasta plasebo kolunda olup, randomizasyonu kabul etmeyen 22 hasta da açık etiketli kohort çalışmasına alınmıştır. Hastalar ilk hafta, haftada 3 gün 600 mg/gün dozunda azitromisin almış, takip eden 11 hafta boyunda 600 mg/hafta azitromisin almışlardır. Açık etiketli grup 3 gün 500 mg azitromisin ile başlamış, daha sonra 750 mg, haftada bir gün dozunda idame etmiştir.
- Azitromisine randomize edilen hastalarda bir yılın sonunda ACQ skorunda ≥1 birim artış olma ihtimali daha yüksek bulunmuş ancak bu fark plaseboya göre istatiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.
- Açık etiketli azitromisin grubunda ise plaseboya göre astım semptomlarında, astım kontrolünde ve AQL de anlamlı iyileşme görülmüşür.
- Azitromisin alan grupta (hem randomize hem de açık etiketli grupta) anlamlı olarak daha fazla halsizlik (%33'e %9), karın ağrısı (%42'ye %12) ve diyare (%42'ye %15) görülmüştür.

Astımda azitromisin etkinliği ile ilgili randomize kontrollü çalışmaların özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Randomize kontrollü çalışmaların sistematik incelemeleri de, makrolidlerin astım semptomları üzerindeki yararlarını göstermektedir. Astımda azitromisi-

Tablo 1. Astımda azitromisinin etkinliğinin değerlendirildiği randomize kontrollü çalışmalar

	AMAZES çalışması (61)	**AZİSAST çalışması (6)**	**AZALEA çalışması (63)**	**AZMATICS çalışması (67)**
Metod	Paralel grup, çift kör, plasebo kontrollü RKÇ	Paralel grup, çift kör, plasebo kontrollü RKÇ	Çok merkezli, çift-kör, plasebo kontrollü RKÇ	Paralel grup, çift kör, plasebo kontrollü RKÇ
Hasta sayısı	213 hasta azitromisin 207 hasta plasebo	55 hasta azitromisin 54 hasta plasebo	97 hasta azitromisin 102 hasta plasebo	38 hasta azitromisin 37 hasta plasebo
Azitromisin dozu	Azitromisin, 500 mg haftada 3 kez	Azitromisin, 250 mg, 5 gün boyunca günde bir kez ve sonrasında haftada 3 kez	Azitromisin 500 mg, 3 gün	Azitromisin, 600 mg, 3 gün boyunca günde bir kez, ardından 11 hafta boyunca haftalık 1 kez
Çalışma süresi	48 hafta	26 hafta	Başlangıç, 5. gün, 10. gün	12 hafta; Randomizasyondan 1 yıl sonrasına kadar takip
Çalışma grubu	≥18 yaş İdame orta-yüksek doz İKS ve UEBA tedaviye rağmen semptomatik astım hastaları	18-75 yaş En az 6 aydır yüksek dozlarda İKS ve UEBA almış ve son 1 yıl içerisinde sistemik kortikosteroid gerektiren en az iki ağır astım alevlenmesi ve/veya antibiyotik gerektiren ASYE olan astım hastaları	≥18 6 aydan uzun astım 48 saat içinde gelişen OKS/sistemik KS ihtiyacı olan astım atak ve PEF ya da FEV_1'de beklenenin %80'inden düşük olan astım hastaları	≥18 yaş 6 aydan uzun astım Haftada ≥2 gün semptomatik ve/veya atakta ya da son bir ayda ≥2 gün gece semptomu Reverzibl hava yolu obstrüksiyonu için objektif bulguları olan astım hastaları
Brincil sonlanım noktaları	48 haftadaki orta-ağır alevlenme sayısı ve astım yaşam kalitesi	Ağır astım alevlenmeleri ve/veya antibiyotik gerektiren ASYE	Günlük semptom skoru (wheezing, nefes darlığı, öksürük gibi)	Astım semptomları AQLQ Astım kontrolü
İkincil sonlanım noktası	ACQ-6 skoru, akciğer fonksiyonu, indükte balgam hücre sayıları, solunum yolu enfeksiyonu için antibiyotik tedavileri, mikrobiyal değerlendirmeler ve advers olaylar	Akciğer fonksiyonları, ACQ, AQLQ skorları	FEV_1, FEV_1/FVC, FVC, AQLQ	AQL'de ≥1 birim iyileşme

Tablo 1. ??? (devamı)

	AMAZES çalışması (61)	AZİSAST çalışması (6)	AZALEA çalışması (63)	AZMATICS çalışması (67)
Bulgular	Azitromisin, plaseboya kıyasla astım alevlenmelerini anlamlı olarak azalttı. En az bir astım alevlenmesi yaşayan hastaların oranı azitromisin tedavisi ile plaseboya göre anlamlı olarak azaldı. Azitromisin, hem eozinofilik hem de non-eozinofilik (balgam eozinofil <%3 ya da kan eozinofil < 300/µl) astımda astım alevlenmelerini anlamlı olarak azalttı. Azitromisin, ACQ 6 ile ölçülen astımla ilişkili yaşam kalitesini anlamlı ölçüde iyileştirdi. Tedavi sonunda balgam eozinofil sayıları azitromisin grubunda plasebo grubuna göre daha düşüktü fakat balgam nötrofil oranları gruplar arasında farklılık göstermedi. Azitromisin grubundaki hastaların balgamlarında azitromisine dirençli mikroorganizimalarda anlamlı olmayan bir artış oldu.	6 ay boyunca birincil sonlanım noktaları açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. İnflamatuar fenotipe göre önceden tanımlanmış alt grup analizinde, azitromisin, non-eozinofilik ağır astımı olan hastalarda plaseboya göre anlamlı olarak daha düşük bir primer sonlanım noktası oranlarına sahipti. Azitromisin, AQLQ skorlarını önemli ölçüde iyileştirdi, ancak ACQ skoru veya akciğer fonksiyonunda gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu.	Astım semptom skorlarında 10. günde azitromisin ve plasebo arasında anlamlı fark saptanmadı. 10. gün sonunda AQLQ ve akciğer fonksiyonu ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.	Astım semptomlarında, AQL ve astım kontrolünde azitromisine randomize edilen grupta anlamlı iyileşme saptanmadı. Açık etiketli azitromisin grubunda plaseboya göre astım semptomlarında anlamlı iyileşme saptandı.
İlaç ilişkili adevers olaylar	Azitromisin ve plasebo grupları arasında, ciddi advers olaylar açısından anlamlı bir fark yoktu. Azitromisin ile tedavi edilen hastalarda diyare daha yaygındı. Çalışma sırasında gözlemlenen anormal QTc uzaması nedeniyle iki hasta (her grupta bir tane) ve tümü plasebo grubundan olmak üzere kulak çınlaması veya işitme kaybı nedeniyle üç hasta geri çekildi.	Azitromisin iyi tolere edildi, ancak makrolide dirençli streptokokların artmış orofaringeal taşıyıcılığı ile ilişkiliydi.	Advers olaylar sık olmayıp, azitromisin grubunda gastrointestinal sistem ilişkili advers olayları plasebodan daha fazla görüldü.	Azitromisin alan grupta (hem randomize hem de açık etketli grupta) anlamlı olarak daha fazla halsizlik (%33 e %9), karın ağrısı (%42 ye %12) ve diyare (%42 ye %15) görüldü.

Tablo 1. ??? (devamı)

	AMAZES çalışması (61)	AZİSAST çalışması (6)	AZALEA çalışması (63)	AZMATICS çalışması (67)
Çalışma sonucundaki yorum	Persistan semptomatik astımı olan erişkinlerde 48 hafta boyunca oral azitromisin ekleme tedavisi ile daha az astım alevlenmesi yaşandığı ve yaşam kalitesinin iyleştiği gösterilmiştir. Azitromisin, persistan astımda yararlı bir ek tedavi olabilir yorumları yapılmıştır.	Azitromisin, ağır astımı olan hastalarda ağır alevlenme ve ASYE oranını azaltmadığı fakat non-eozinofilik ağır astımı olanlarda azitromisinin primer sonlanım noktlarında anlamlı düşme gösterildiği için bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerektiği yorumları yapılmıştır.	Azitromisinin standart tedaviye eklenmesi plasebo ile karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı olmayıp klinik olarak önemli bir yarar sağlamamıştır. Randomize edilen her hasta için, ondan daha fazla hasta halihazırda antibiyotik kullandığı için çalışmaya alınmamıştır yorumları yapılmıştır.	12 haftalık azitromisin kullanımı sonrası bir yılda astım ilişkili sonuçlarda anlamlı bir iyileşme saptanmamıştır. Azitromisin genel olarak iyi tolere edilmiştir. Diğer randomize çalışmalar ve azitromisinin göreceli güvenliği ve ağır astımdan kaynaklanan önemli hastalık yükü göz önüne alındığında, kontrolsüz astımı olan hastalara uzun süreli azitromisin tedavisi, özellikle konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen hastalara immünomodülatör ajanlar için bir alernatif olabileceği ile ilgili yorum yapılmıştır.

RKÇ: Randomize kontrollü çalışma, İKS: İnhale kortikosteroid, UEBA: Uzun etkili beta agonist, OKS: Oral kortikosteroid, PEF: Zirve ekspiratuar akım hızı, ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonu, AQLQ: Astım yaşam kalitesi anketi, ACQ: Astım kontrol anketi, FEV_1: Zorlu ekspiratuvar volüm birinci saniye, FVC: Zorlu vital kapasite.

nin astım alevlenmeleri üzerine etkisinin değerlendirildiği bir meta-analizde (44):

- Erişkinlerde en az 8 haftalık azitromisin tedavisini karşılaştıran paralel grup, çift kör, randomize kontrollü, alevlenmelerin sonucunun en az 6 ay boyunca değerlendirildiği 3 çalışma (hasta sayısı 604) dahil edilmiştir. Bu sistematik derlemede, azitromisinin idamede kullanımının eozinofilik, non-eozinofilik ve ağır astımı olan hastalarda alevlenmeleri azaltıp azaltmadığının incelenmesi amaçlanmıştır.
- Azitromisin ile tedavi, hem non-eozinofilik, hem eozinofilik, hem de ağır astım alt gruplarında astım alevlenme oranlarında azalma (kötüleşen astım nedeniyle OKS tedavisi, ASYE için antibiyotik kullanımı, hastaneye yatış ve/veya acil servis ziyaretleri) ile ilişkilendirilmiştir.
- Non-eozinofilik, eozinofilik ve ağır astım alt grupları alevlenme nedenine göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde; eozinofilik astımı olan hastalarda daha az OKS tedavisi gereksinimi, non-eozinofilik ve ağır astımı olan hastalarda ise daha az antibiyotik tedavisi gereksinimi bildirilmiştir.
- Ancak astım kontrolü, yaşam kalitesi, akciğer fonksiyonu ve dolaşımdaki eozinofiller üzerinde çok az etkisi olmuştur.
- Bu derlemeye dahil edilen çalışmalarda, azitromisin iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Herhangi bir endikasyon için makrolid alan hastalardaki diğer daha büyük meta-analizler ise, plaseboya kıyasla makrolid kullanımı ile gastrointestinal yan etkilerin daha fazla olduğunu göstermektedir (67). Bu derleme sonucunda;
    - İdame azitromisin kullanımının, risk altındaki hastalarda astım alevlenmelerini azaltmak için ek bir tedavi stratejisi olabileceği,
    - Düşük gelirli ülkelerde idame azitromisinin, yüksek maliyeti ve ulaşılmasında güçlükler nedeniyle ağır eozinofilik astımda biyolojik tedavilere bir alternatif olabileceği,
    - Astım yönetiminin ana hedeflerinden birisi olan OKS kullanımının azaltılmasında, azitromisinin eozinofilik inflamasyonu olan hastalarda bu hedefe ulaşılmasına katkıda bulunabileceği,
    - İdame azitromisinin, kontrolsüz ağır non-eozinofilik astımı olan hastalarda kullanılabileceği,

- Kontrol altına alınamayan ağır eozinofilik astımı olan hastalarda ek tedavi olarak anti-T2 sitokin monoklonal antikorların tercih edilebileceği; bununla birlikte idame azitromisinin, monoklonal antikor tedavisine rağmen alevlenmeleri ve OKS yükü devam eden hastalarda kullanılabileceği yorumları yapılmıştır (44).

Kişisel yorumumuz; yüksek doz İKS+UEBA+uzun etkili anti-muskarinik (UEAM) kullanımına rağmen kontrol altına alınamayan, semptomatik astımı olan ve biyolojik tedavi şansı olmayan hastalarda astım atak sıklığını azaltmak ve astım kontrolünü sağlamak amacı ile azitromisinin ekleme tedavisi olarak kullanılabileceği yönündedir. Biyolojik tedavilerden fayda görmeyen T2 astım fenotipinde olan hastalarda da astım kontrolünü sağlamak amacıyla ekleme tedavisi olarak azitromisinin kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Rehberlerde astım tedavisinde azitromisinin yeri

Ağır astım için GINA raporunda azitromisin tedavisi ekleme tedavisi olarak önerilmiştir. Yüksek doz İKS+UEBA tedavisine rağmen persistan semptomatik astımı olan erişkin hastalarda uzman değerlendirmesi sonrası haftada 3 gün azitromisin ekleme tedavisi düşünülebilir. Azitromisin başlanmadan önce balgamda atipik mikobakteriler, EKG de uzun QTc açısından (tedaviden bir ay sonra tekrarı) kontrol edilmeli artan antimikrobial direnci de göz önünde bulundurulmalıdır (68). Klinik çalışmalarda üç ay süreli tedavilerin faydası gösterilemediğinden, altı ay süre ile kullanımı önerilmektedir. Bu önerinin kaynağı persistan astım semptomları olan eozinofilik ya da eozinofilik olmayan profildeki yüksek doz ve orta/yüksek doz İKS+UEBA tedavisi alan erişkinlerde astım alevlenmelerinin azaldığını gösteren iki klinik çalışmanın meta analizidir (60).

Henüz denenmedi ise, tip 2 inflamasyon varlığını kanıtlayan bir bulgunun olmadığı hastalarda biyolojik olmayan ekleme tedavisi olarak erişkinlerde düşük doz azitromisin tedavisi düşünülebilir. Aynı zamanda tip 2 inflamasyon varlığında biyolojik tedavilere iyi yanıtın olmadığı erişkin hastalarda düşük doz azitromisin tedavisi düşünülebilir (68).

Fakat GINA raporunda ağır astımda azitromisin kullanımı ile ilgili bu önerilerin yapılması ağır astım için yapılmış yeterli çalışma olmaması nedeniyle eleştirilmiştir (44). Örneğin;

- AMAZES çalışmasında azitromisinin tüm ağır astım değil, "kontrolsüz persistan astım popülasyonunda" alevlenme üzerindeki etkisinin değerlendirilmiş olması eleştirilmiştir (60). Fakat kişisel yorumumuz; azitromisin veya plasebo ile tedavi edilen hastaların çoğuna (%86) idame yüksek doz İKS ve tümünde uzun etkili bronkodilatörler reçete edildiği için ağır astımı yansıtabileceği yönündendir. Bu nedenle yazarların yaptığı bu eleştirinin zayıf kalabileceği düşüncesindeyiz.
- AZISAST çalışması da her ne kadar ağır astımlı hastalar çalışmaya dahil edilmiş olsa da, gücünün yetersiz olduğu ve birincil sonlanım noktası olan azalmış alevlenme oranını karşılamadığı konusunda eleştirilmiştir (6).

Makrolid tedavileri ATS/ERS ağır astım yönetim kılavuzunda GINA basamak 5 tedavisi altında semptomatik ya da kontrolsüz olan erişkinlerde astım alevlenmelerini azaltmak için düşük kanıt düzeyi ile önerilmektedir. Ağır kontrolsüz astımı olan çocuklarda ve adölesanlarda uzun süreli makrolid tedavisi düşük kanıt düzeyi ile önerilmemektedir (69).

Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2020 Güncellemesi'nde de kontrolsüz ağır astımda (Biyolojik tedavi uygulanamayan T2 astım ya da non-T2 astım) azitromisinin kronik kullanımının astım ataklarını azaltabileceği ve semptom kontrolü sağlayabileceği fakat yan etkilerinin dikkate alınması gerektiği, kanıt düzeyi B ve öneri düzeyi zayıf olarak belirtilmiştir (70).

Astımda azitromisin maliyet-etkinliği

Azitromisinin ağır astımda uzun süreli kullanımının maliyet etkinliği de merak edilen bir diğer konu olmuştur. Bu konuda yapılan bir çalışmada, ekleme tedavi olarak azitromisinin sağlık ve toplumsal maliyette azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Azitromisinin artan maliyetinin, daha az sağlık hizmeti başvurusu ve özellikle hasta yatış süreleri ve pratisyen hekim ziyaretleriyle ilişkili maliyetlerdeki düşüşlerle dengelendiği gösterilmiştir. Kötü kontrol edilen astımda ek azitromisin tedavisinin uygun maliyetli bir tedavi olacağı yorumu yapılmıştır (71).

Azitromisin güvenirlik profili

Makrolidlerin pleotropik özellikleri nedeniyle, artan patojen kolonizasyonu veya antibiyotiğe dirençli organizmaların yayılması gibi istenmeyen bakteriyo-

lojik sonuçlar ortaya çıkarabilme potansiyeli olabilir. Bu durumda azitromisin idame tedavisinin uzun vadeli güvenirliğinin sorgulanmasını gerektirmektedir. Bu konu ile ilgili bir çalışmada, azitromisinin hava yolu mikrobiyatası, patojen bolluğu ve antibiyotik direnç genlerinin taşınması üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir: (72)

- Persistan astımı olan hastalarda azitromisinin plaseboya kıyasla hava yollarında *H. influenzae* yükünü azalttığı, ancak toplam bakteri yükünü değiştirmediği saptanmıştır. Makrolid direncinin ise arttığı rapor edilmiştir.
- Burada sunulan sonuçlar, azitromisinin alt solunum yolu mikrobiyotası üzerinde seçici bir etkiye sahip olmasına rağmen, toplam bakteri düzeylerini değiştirmediğini ve patojenik bakteri bolluğunu artırmadığını göstermektedir.

Uzamış QTc aralığı (>450 ms) veya kardiyak aritmisi olan hastalarda ve önemli işitme kaybı olan hastalarda azitromisinden kaçınılması önerilmektedir (44).

Kronik akciğer hastalıklarında azitromisinin uzun süreli kullanımının advers etkilerinin değerlendirildiği bir meta-analizde, azitromisin grubu ve plasebo grupları arasında gastrointestinal yan etkiler açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı meta-analizde işitme bozukluğu da analiz edilmiş, plasebo gruplarıyla karşılaştırıldığında azitromisin gruplarında, uzun süreli azitromisin tedavisi ile işitme bozukluğuna doğru bir eğilim olduğu gösterilmiştir (73).

AMAZES çalışmasının güvenlik verilerinde kronik makrolid tedavisinde diyare insidansı artmış ancak ciddi advers olay sayısı ya da en az bir advers olay yaşayan katılımcı sayısı plasebodan farklı saptanmamıştır. Her ne kadar makrolidler QT de uzama ve işitme kaybı için bir risk faktörü olsa da tedavi başlangıcında uzamış QT'si olmayan ya da işitme sorunu bulunmayan hastalarda bu advers olayların gelişme sıklığı plasebodan farklı bulunmamıştır (60).

Nazal ve orofaringeal makrolide dirençli streptokok prevalansının plaseboya göre bir çalışmada arttığı gösterilirken (6), başka bir çalışmada ise bu artış bildirilmemiştir (60).

Sonuç olarak;

- Yüksek doz İKS +UEBA ile astımı kontrol altında olmayan ağır astımlılarda azitromisin astım alevlenmelerini önlemede etkili olabilir.
- Astım semptomlarının azalmasında, yaşam kalitesinin artmasında fayda sağlayabilir.
- İdeal doz 48 hafta boyunca haftada üç kez 500 mg'dır.
- Tip 2 ağır astımda biyolojik ajanlara ulaşılamadığı durumlarda ya da biyolojik ajanların etkisiz olduğu durumlarda ekleme tedavi olarak düşünülebilir.
- Bu etkilere solunum yolu enfeksiyonlarının önlenmesi, viral inaktivasyonun arttırılması ve makrolidlerin anti-inflamatuvar etkilerinin aracılık etmesi muhtemeldir.
- Non-T2 ağır astımda sık alevlenmeleri olan hastalar için ekleme tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir.
- Uzun süreli azitromisin tedavisi, alevlenme açısından yüksek riske sahip hastalarda ve tercihen solunum yolu viral enfeksiyonlarının çoğunun meydana geldiği sonbahar ve kış aylarında başlanması daha uygun olabilir.
- Uzun vadeli antibiyotik direnci bir endişe kaynağıdır ve gelecekteki çalışmalarda ele alınması gerekmektedir. Güvenirlik profili iyi olan azitromisinde en sık bildirilen yan etki diyaredir. Uzun süreli azitromisin tedavisine başlamadan önce QT aralığı uzaması ve/veya işitme bozukluğu açısından hastalar değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. *Zuckerman JM. Macrolides and ketolides: azithromycin, clarithromycin, telithromycin. Infectious disease clinics of North America 2004; 18(3): 621-49, xi-.*
2. *Zimmermann P, Ziesenitz VC, Curtis N, Ritz N. The immunomodulatory effects of macrolides—a systematic review of the underlying mechanisms. Front Immun 2018; 9: 302.*
3. *Gielen V, Johnston SL, Edwards MR. Azithromycin induces anti-viral responses in bronchial epithelial cells. Eur Respir J 2010; 36(3): 646-54.*
4. *Altenburg J, De Graaff C, Van der Werf T, Boersma W. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics–part 2: advantages and disadvantages of long-term, low-dose macrolide therapy. Respiration 2011; 81(1): 75-87.*
5. *Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, Scott RJ, Gibson PG. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177(2): 148-55.*

6. *Brusselle GG, VanderStichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. Thorax 2013; 68(4): 322-9.*

7. *Parnham MJ, Erakovic Haber V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Perletti G, Verleden GM, Vos R. Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. Pharm Ther 2014; 143(2): 225-45.*

8. *Foulds G, Shepard RM, Johnson RB. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. J Antimicrob Chemother 1990;25 Suppl A:73-82.*

9. *Dinos GP, Michelinaki M, Kalpaxis DL. Insights into the mechanism of azithromycin interaction with an Escherichia coli functional ribosomal complex. Mol Pharmacol 2001; 59(6): 1441-5.*

10. *Tateda K, Comte R, Pechere JC, Köhler T, Yamaguchi K, Van Delden C. Azithromycin inhibits quorum sensing in Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45(6): 1930-3.*

11. *Steel HC, Theron AJ, Cockeran R, Anderson R, Feldman C. Pathogen- and host-directed anti-inflammatory activities of macrolide antibiotics. Mediator Inflamm 2012; 2012: 584262.*

12. *Rolfe FG, Valentine JE, Sewell WA. Cyclosporin A and FK506 reduce interleukin-5 mRNA abundance by inhibiting gene transcription. Am J Respir Cell Mol Biol 1997; 17(2): 243-50.*

13. *Ratzinger F, Haslacher H, Poeppl W, Hoermann G, Kovarik JJ, Jutz S, et al. Azithromycin suppresses CD4(+) T-cell activation by direct modulation of mTOR activity. Sci Rep 2014; 4: 7438.*

14. *Hua W, Liu H, Xia LX, Tian BP, Huang HQ, Chen ZY, et al. Rapamycin inhibition of eosinophil differentiation attenuates allergic airway inflammation in mice. Respirology (Carlton, Vic) 2015; 20(7): 1055-65.*

15. *Bosseboeuf E, Aubry M, Nhan T, De Pina J, Rolain J, Raoult D, et al. Azithromycin inhibits the replication of Zika virus. J Antivir Antiretrovir 2018; 10(1): 6-11.*

16. *Zeng S, Meng X, Huang Q, Lei N, Zeng L, Jiang X, et al. Spiramycin and azithromycin, safe for administration to children, exert antiviral activity against enterovirus A71 in vitro and in vivo. Int J Antimicrob Agents 2019; 53(4): 362-9.*

17. *Shinahara W, Takahashi E, Sawabuchi T, Arai M, Hirotsu N, Takasaki Y, et al. Immunomodulator clarithromycin enhances mucosal and systemic immune responses and reduces re-infection rate in pediatric patients with influenza treated with antiviral neuraminidase inhibitors: a retrospective analysis. PLoS One 2013; 8(7): e70060.*

18. *Tran DH, Sugamata R, Hirose T, Suzuki S, Noguchi Y, Sugawara A, et al. Azithromycin, a 15-membered macrolide antibiotic, inhibits influenza A (H1N1) pdm09 virus infection by interfering with virus internalization process. J Antibiotics 2019; 72(10): 759-68.*

19. *Schögler A, Kopf BS, Edwards MR, Johnston SL, Casaulta C, Kieninger E, et al. Novel antiviral properties of azithromycin in cystic fibrosis airway epithelial cells. Eur Respir J 2015; 45(2): 428-39.*

20. *Furtado RH, Berwanger O, Fonseca HA, Corrêa TD, Ferraz LR, Lapa MG, et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. Lancet 2020; 396(10256): 959-67.*

21. *Meseguer Barros CM, Alzueta Isturiz N, Sainz de Rozas Aparicio R, Vizcaíno RA, López Esteban L, Anaya Ordóñez S, et al. Sars-Cov-2 Infection in Patients on Long-Term Treatment with Macrolides in Spain: A National Cross-Sectional Study. Antibiotics 2021; 10(9): 1039.*

22. *Crump A, Omura S. Ivermectin,'wonder drug' from Japan: the human use perspective. Proceedings of the Japan Academy, Series B 2011; 87(2): 13-28.*

23. *Tang M, Hu X, Wang Y, Yao X, Zhang W, Yu C, et al. Ivermectin, a potential anticancer drug derived from an antiparasitic drug. Pharmacol Res 2021; 163: 105207.*

24. *Mesa-Arango AC, Scorzoni L, Zaragoza O. It only takes one to do many jobs: Amphotericin B as antifungal and immunomodulatory drug. Front Microbiol 2012; 3: 286.*

25. *Wittlin S, Ekland E, Craft JC, Lotharius J, Bathurst I, Fidock DA, et al. In vitro and in vivo activity of solithromycin (CEM-101) against Plasmodium species. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56(2): 703-7.*

26. *Wang Y, Zijp TR, Bahar MA, Kocks JW, Wilffert B, Hak E. Effects of prophylactic antibiotics on patients with stable COPD: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Antimicrob Chemother 2018; 73(12): 3231-43.*

27. *Hill AT, Dobler CC, Asi N, Farah WH, Haydour Q, Wang Z, et al. Prevention of exacerbations in patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis of pharmacological and non-pharmacological therapies. BMJ Evidence-Based Med 2018.*

28. *Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper Jr JAD, Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. New England J Med 2011; 365(8): 689-98.*

29. *Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, Patel L. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2004(2).*

30. *Valery PC, Morris PS, Byrnes CA, Grimwood K, Torzillo PJ, Bauert PA, et al. Long-term azithromycin for Indigenous children with non-cystic-fibrosis bronchiectasis or chronic suppurative lung disease (Bronchiectasis Intervention Study): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2013; 1(8): 610-20.*

31. *Kudoh S, Uetake T, Hagiwara K, Hirayama M, Hus L-H, Kimura H, et al. Clinical effect of low-dose long-term erythromycin chemotherapy on diffuse panbronchiolitis. Japan J Thor Dis 1987; 25(6): 632-42.*

32. *Laska IF, Chalmers JD. Treatment to prevent exacerbations in bronchiectasis: macrolides as first line? : Eur Respiratory Soc; 2019.*

33. *<GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf>.*

34. *Cui Y, Luo L, Li C, Chen P, Chen Y. Long-term macrolide treatment for the prevention of acute exacerbations in COPD: a systematic review and meta-analysis. Int J Obs Pulm Dis 2018; 13: 3813.*

35. *Han MK, Tayob N, Murray S, Dransfield MT, Washko G, Scanlon PD, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. Am J Respir Crit Care Med 2014; 189(12): 1503-8.*

36. *Wenzel RP, Fowler III AA, Edmond MB. Antibiotic prevention of acute exacerbations of COPD. New England J Med 2012; 367(4): 340-7.*

37. *Ferrara G, Losi M, Franco F, Corbetta L, Fabbri L, Richeldi L. Macrolides in the treatment of asthma and cystic fibrosis. Respir Med 2005; 99(1): 1-10.*

38. *Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with Pseudomonas aeruginosa: a randomized controlled trial. Jama 2003; 290(13): 1749-56.*

39. *Wang D, Fu W, Dai J. Meta-analysis of macrolide maintenance therapy for prevention of disease exacerbations in patients with noncystic fibrosis bronchiectasis. Med 2019; 98(17).*

40. *Fan L-C, Lu H-W, Wei P, Ji X-B, Liang S, Xu J-F. Effects of long-term use of macrolides in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. BMC 2015; 15(1): 1-10.*

41. *Weinberger M, Lesser D. Diffuse panbronchiolitis: a progressive fatal lung disease that is curable with azithromycin, but only if diagnosed! Ped Pulm 2019; 54(4): 457-62.*

42. *Hui D, Yan F, Chen R-H. The effects of azithromycin on patients with diffuse panbronchiolitis: a retrospective study of 29 cases. J Thor Dis 2013; 5(5): 613.*

43. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2020 Report. Available from: Global strategy for the diagnosis management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease.pdf.*

44. *Hiles SA, McDonald VM, Guilhermino M, Brusselle GG, Gibson PG. Does maintenance azithromycin reduce asthma exacerbations? An individual participant data meta-analysis. Eur Respir J 2019; 54(5).*

45. *Cameron EJ, Chaudhuri R, Mair F, McSharry C, Greenlaw N, Weir CJ, et al. Randomised controlled trial of azithromycin in smokers with asthma. European Respiratory Journal. 2013; 42(5): 1412-5.*

46. *Jian H, Zhu N, Chen X. Clinical impacts of azithromycin on lung function and cytokines for athmatic patients. Fudan University Journal of Med Scie 2009; 36(6): 719-22.*

47. *Piacentini GL, Peroni DG, Bodini A, Pigozzi R, Costella S, Loiacono A, et al., editors. Azithromycin reduces bronchial hyperresponsiveness and neutrophilic airway inflammation in asthmatic children: a preliminary report. Allergy & Asthma Proceedings; 2007.*

48. *Fonseca-Aten M, Okada PJ, Bowlware KL, Chavez-Bueno S, Mejias A, Rios AM, et al. Effect of clarithromycin on cytokines and chemokines in children with an acute exacerbation of recurrent wheezing: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Ann Allergy, Asthma Immun 2006; 97(4): 457-63.*

49. *Amayasu H, Yoshida S, Ebana S, Yamamoto Y, Nishikawa T, Shoji T, et al. Clarithromycin suppresses bronchial hyperresponsiveness associated with eosinophilic inflammation in patients with asthma. Ann Allergy, Asthma Immun 2000; 84(6): 594-8.*

50. *Kraft M, Cassell GH, Pak J, Martin RJ. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in asthma: effect of clarithromycin. Chest 2002; 121(6): 1782-8.*

51. *Yi W, Shu-Ii Z, Yan Q. Effect of clarithromycin on non-eosinophilic refractory asthma. J Clin Pulm Med 2012; 11.*

52. *Shoji T, Yoshida S, Sakamoto H, Hasegawa H, Nakagawa H, Amayasu H. Anti-inflammatory effect of roxithromycin in patients with aspirin-intolerant asthma. Clinical and experimental allergy. J British Soc Allergy Clin Immunol 1999; 29(7): 950-6.*

53. *Kamoi H, Kurihara N, Fujiwara H, Hirata K, Takeda T. The macrolide antibacterial roxithromycin reduces bronchial hyperresponsiveness and superoxide anion production by polymorphonuclear leukocytes in patients with asthma. J Asthma 1995; 32(3): 191-7.*

54. *Baines KJ, Simpson JL, Wood LG, Scott RJ, Gibson PG. Transcriptional phenotypes of asthma defined by gene expression profiling of induced sputum samples. J Allergy and Clin Immunol 2011; 127(1): 153-60. e9.*

55. *Kuo C-HS, Pavlidis S, Loza M, Baribaud F, Rowe A, Pandis I, et al. T-helper cell type 2 (Th2) and non-Th2 molecular phenotypes of asthma using sputum transcriptomics in U-BIOPRED. Eur Respir J 2017; 49(2).*

56. *Ghebre MA, Pang PH, Desai D, Hargadon B, Newby C, Woods J, et al. Severe exacerbations in moderate-to-severe asthmatics are associated with increased pro-inflammatory and type 1 mediators in sputum and serum. BMC 2019; 19(1): 1-10.*

57. *Niessen NM, Gibson PG, Baines KJ, Barker D, Yang IA, Upham JW, et al. Sputum TNF markers are increased in neutrophilic and severe asthma and are reduced by azithromycin treatment. Allergy 2021.*

58. *Sadeghdoust M, Mirsadraee M, Aligolighasemabadi F, Khakzad MR, Attar AH, Naghibi S. Effect of azithromycin on bronchial wall thickness in severe persistent asthma: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. Respir Med 2021: 106494.*

59. *Kew KM, Undela K, Kotortsi I, Ferrara G. Macrolides for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2015(9).*

60. *Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, 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(10095): 659-68.*

61. *Tong X, Guo T, Liu S, Peng S, Yan Z, Yang X, et al. Macrolide antibiotics for treatment of asthma in adults: a meta-analysis of 18 randomized controlled clinical studies. Pulm pharmacol Ther 2015; 31: 99-108.*

62. *Johnston SL, Szigeti M, Cross M, Brightling C, Chaudhuri R, Harrison T, et al. Azithromycin for acute exacerbations of asthma: the AZALEA randomized clinical trial. JAMA 2016; 176(11): 1630-7.*

63. *Johnston SL, Mansur A, Chauhan A. Incorrect Conclusions Concerning Antibiotics and Asthma Exacerbation. JAMA 2017; 177(4): 598.*

64. *Johnston SL, Blasi F, Black PN, Martin RJ, Farrell DJ, Nieman RB. The effect of telithromycin in acute exacerbations of asthma. New England J Med 2006; 354(15): 1589-600.*

65. *Brusselle GG, Van Braeckel E. AZALEA trial highlights antibiotic overuse in acute asthma attacks. JAMA 2016; 176(11): 1637-8.*

66. *Hahn DL, Grasmick M, Hetzel S, Yale S. Azithromycin for bronchial asthma in adults: an effectiveness trial. J Am Board Fam Med 2012;25(4):442-59.*

67. *Hansen MP, Scott AM, McCullough A, Thorning S, Aronson JK, Beller EM, et al. Adverse events in people taking macrolide antibiotics versus placebo for any indication. Cochrane Database Syst Rev 2019(1).*

68. *Global Initiative for Asthma, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021.pdf>.*

69. *Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, et al. Management of severe asthma: a European respiratory society/American thoracic society guideline. Eur Respir J 2020; 55(1).*

70. *Aydin Ö, Bavbek S, Çelik G, Ediger D, Erdinç M, Gemicioğlu B, et al. Astım Tanı ve Tedavi Rehberi2020 Güncellemesi. 2020.*

71. *O'Neill C, Gibson PG, Heaney LG, Upham JW, Yang IA, Reynolds PN, et al. The cost-effectiveness of azithromycin in reducing exacerbations in uncontrolled asthma. Eur Respir J 2021; 57(2).*

72. *Taylor SL, Leong LE, Mobegi FM, Choo JM, Wesselingh S, Yang IA, et al. Long-term azithromycin reduces Haemophilus influenzae and increases antibiotic resistance in severe asthma. Am J Respir Crit Care Med 2019; 200(3): 309-17.*

73. *Li H, Liu D-H, Chen L-L, Zhao Q, Yu Y-Z, Ding J-J, et al. Meta-analysis of the adverse effects of long-term azithromycin use in patients with chronic lung diseases. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58(1): 511-7.*