

Klinički aspekti imunomodulacijskog učinka azitromicina u kroničnim plućnim bolestima

Clinical Aspects of Immunomodulatory Effects of Azithromycin in Chronic Lung Diseases

SRĐAN BANAC

Klinika za pedijatriju Kliničkoga bolničkog centra Rijeka i
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci
51000 Rijeka, Istarska 43

SAŽETAK Povrh poznatog bakteriostatskog učinka makrolidi, uključujući azitromicin, mogu ublažiti kroničnu upalu i modulirati imunski odgovor domaćina, a da ne utječu na njegovu sposobnost obrane od infekcija. Ovakva imunomodulacijska svojstva makrolida sve se više rabe u liječenju kroničnih upalnih bolesti dišnih putova u djece i odraslih. Danas je dugotrajna niskodozna primjena azitromicina široko prihvaćena i preporučuje se u liječenju cistične fibroze i bronhiektazija. Makrolidi se ispituju i rabe u liječenju kronične neutrofilne upale dišnih putova koja se često viđa u bolesnika s astmom rezistentnom na kortikosteroide i kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti. Međutim potrebna su daljnja klinička ispitivanja koja trebaju prepoznati grupe bolesnika za koje je izgledno da će reagirati na takvo imunomodulacijsko liječenje.

KLJUČNE RIJEČI: astma, azitromicin, cistična fibroza, imunomodulacija, kronična opstruktivna plućna bolest, makrolidi

SUMMARY Besides their known bacteriostatic activity, macrolides, including azithromycin, can reduce chronic inflammation and modulate immunity without impairing host response against infection. These immunomodulatory properties of macrolides have been increasingly used to treat chronic inflammatory airway diseases in children and adults. Low-dose, long-term therapy with azithromycin is now recommended and widely adopted for the treatment of cystic fibrosis and bronchiectasis. Macrolides are also being investigated and used to treat chronic neutrophilic airway inflammation, often seen in patients with steroid-resistant asthma and chronic obstructive pulmonary disease. However, further clinical trials are required to identify groups of patients most likely to respond to such immunomodulatory therapy.

KEY WORDS: asthma, azithromycin, chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis, immunomodulation, macrolides



Izvršna bakteriostatska aktivnost makrolida usmjerena primarno prema gram-pozitivnim kokcima i atipičnim respiratornim patogenima te postizanje visokih koncentracija lijeka u upalno promijenjenoj sluznici dišnih putova dobro su poznata obilježja ove skupine antibiotika. Međutim povrh antimikrobnog učinka tijekom posljednjih tridesetak godina raspoložemo sa sve više dokaza i o njihovu protuupalnom i imunomodulacijskom djelovanju (1). Imunomodulacija podrazumijeva regulaciju i ublaživanje pojačanog upalnog i imunskog odgovora ne pogađajući normalnu obrambenu reaktivnost organizma prema infektivnim uzročnicima (2). Ovo svojstvo makrolida prvi je put uočeno u liječenju difuznog panbronhiolitisa, kronične i progresivne upalne bolesti donjih dišnih putova nepoznate etiologije koja primarno zahvaća azijsko stanovništvo Dalekog istoka. Široka primjena eritromicina u liječenju te bolesti 70-ih godina prošlog stoljeća dovela je ne samo do povećanja stope desetogodišnjeg preživljavanja bolesnika s <40% na

>90% nego i do sve šire primjene makrolida u liječenju ostalih kroničnih upalnih bolesti dišnih putova. Pri tome je zamijećeno da se značajan klinički učinak postiže tek nakon tri mjeseca uzimanja antibiotika, da su za to dostatne niske doze makrolida, da je njihov učinak prisutan i u bolesnika inficiranih bakterijama rezistentnim na makrolide (npr. *Pseudomonas aeruginosa*), da je kliničko poboljšanje prisutno unatoč pozitivnom mikrobiološkom nalazu iskašljaja nakon liječenja, i konačno, da takva imunomodulacijska svojstva posjeduju samo makrolidni antibiotici s 14 i 15-članim velikim laktonskim prstenovima - eritromicin, klaritromicin, roksitromicin i azitromicin (3).

U ovom članku dan je kratak osvrt na kliničku primjenu imunomodulacijskih svojstava azitromicina u bolesnika koji pate od kroničnih upalnih bolesti dišnog sustava, ponajprije cistične fibroze (CF) i astme. Valja naglasiti da je imunomodulacijski učinak azitromicina u liječenju navedenih bolesti neovisan o njegovoj antimikrobnoj aktivnosti.

CF i bronhiektazije

Nakon dobrih iskustava s primjenom eritromicina u liječenju difuznog panbronhiolitisa u zemljama Dalekog istoka imunomodulacijska svojstva makrolida, poglavito azitromicina, vrlo brzo su se počela iskorištavati i u liječenju bolesnika koji pate od CF uzimajući u obzir sličnosti kliničke prezentacije i bakteriološkog statusa dišnih putova između tih dviju grupa bolesnika. Prva pilot-studija na bolesnicima indoeuropske rase provedena je u Velikoj Britaniji 1998. godine. Tada je sedmero djece u dobi od 6 do 17 godina koja boluju od CF i koja su bila kolonizirana bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* bilo podvrgnuto dugotrajnoj primjeni azitromicina. Nakon liječenja prosječnog trajanja od 6 mjeseci, tijekom kojeg bolesnici nisu dobivali kortikosteroide, a ni rekombinantnu humanu DNA-zu, zabilježen je statistički značajan porast njihove plućne funkcije pri čemu je FVC (forsirani vitalni kapacitet) u prosjeku bio veći za 11,3% i FEV₁ (forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi) za 11% u usporedbi s početnim vrijednostima (4).

Ubrzo je uslijedilo više dvostruko slijepih studija kontroliranih placebom na mlađim i na odraslim ispitanicima koji boluju od CF. One su potvrdile povoljan učinak dugotrajne primjene azitromicina i u smislu povećanja plućne funkcije bolesnika i poboljšanja kvalitete njihova života. U ukriženoj studiji u kojoj je svako od 41 djeteta s CF u dobi od 8 do 18 godina po 6 mjeseci dobivalo azitromicin ili placebo, s periodom od 2 mjeseca „ispiranja“ nakon kojeg su im lijekovi bili zamijenjeni, zabilježeno je prosječno poboljšanje FEV₁ od 5,4% nakon perioda liječenja azitromicinom, dok je poboljšanje plućne funkcije nakon perioda primanja placeba izostalo. Iako su djeca tjelesne mase manje od 40 kg dobivala 250 mg, a ona teža 500 mg azitromicina na dan, nije zabilježena značajna korelacija između poboljšanja plućne funkcije i doze azitromicina. Unatoč poboljšanju plućne funkcije nije bilo značajne razlike u broju plućnih egzacerbacija bolesti i broju ciklusa intravenske primjene antibiotika između perioda primjene azitromicina i placeba (5). U kontroliranoj pak studiji na 60 randomiziranih odraslih bolesnika s CF s težom (početne vrijednosti FVC 72,4% i FEV₁ 56,6%), ali klinički stabilnom plućnom komponentom bolesti, koji su tijekom tri mjeseca dobivali 250 mg azitromicina ili placebo, zabilježeno je očuvanje plućne funkcije na razini onih početnih u grupi koja je primala azitromicin. U grupi koja je primala placebo vrijednosti spirometrijskih parametara značajno su pale. Povrh toga, u grupi ispitanika koji su primali azitromicin došlo je do značajnog poboljšanja kvalitete života i pada vrijednosti C-reaktivnog proteina (6).

Svakako valja istaći i rezultate velike multicentrične studije koja je obuhvatila 185-ero djece i odraslih koji pate od CF i koji su svi bili kolonizirani bakterijom *Pseudomonas aeruginosa*. Randomizacijom su bili podijeljeni na placebo grupu i na ispitanike koji su dobivali azitromicin 250 mg za tjelesnu masu <40 kg i 500 mg kod težih ispitanika tri puta na tjedan tijekom 168 dana. U usporedbi s početnim vrijednostima plućne funkcije kod bolesnika koji su primali azitromicin došlo je do prosječnog porasta FEV₁ za 4,4%, odnosno

pada FEV₁ za 1,8% u placeboj grupi. U ispitanika na azitromicinu zabilježen je manji broj plućnih egzacerbacija bolesti, kao i statistički značajan porast tjelesne mase od 0,7 kg u usporedbi s bolesnicima u placeboj grupi (7).

Bilo je studija kod kojih dugotrajna primjena azitromicina u bolesnika s CF nije dovela do značajnog poboljšanja plućne funkcije. U randomiziranoj kontroliranoj studiji na bolesnicima prosječne dobi od 11 godina koji su tijekom godinu dana dobivali azitromicin (250 mg ili 500 mg 3 puta na tjedan) ili placebo nije dobivena statistički značajna razlika u promjeni FEV₁ između dviju grupa ispitanika, iako je u grupi liječenoj azitromicinom ipak zabilježen manji broj plućnih egzacerbacija i ciklusa intravenske primjene antibiotika (8). Do značajnog poboljšanja plućne funkcije nije došlo ni u velikoj multicentričnoj dvostruko slijepoj studiji kontroliranoj placebom koja je obuhvatila čak 260 bolesnika s CF, svi bez dokazane kronične kolonizacije pluća bakterijom *Pseudomonas aeruginosa*, u dobi od 6 do 18 godina liječenih azitromicinom ili placebo tri puta na tjedan tijekom punih 168 dana (9).

Šest kontroliranih studija, od kojih je pet već spomenuto, uključeno je u recentno učinjenu metaanalizu u kojoj se na sveukupno 654 ispitanika procjenjivala učinkovitost i sigurnost primjene azitromicina u bolesnika s CF. Konačni rezultati metaanalize pokazali su da je dugotrajno liječenje azitromicinom u usporedbi s placebo dovelo do značajnog poboljšanja plućne funkcije ponajprije u bolesnika koji su bili kolonizirani bakterijom *Pseudomonas aeruginosa*. Povoljan učinak azitromicina očitovao se i u padu upalnih reaktanata kao što su C-reaktivni protein i IL-8, a najizraženiji je bio u bolesnika koji su primali azitromicin u trajanju dužem od 3 mjeseca. Nije bilo značajne razlike u učestalosti neželjenih reakcija između bolesnika koji su primali azitromicin i onih koji su bili na placebo (10).

Iako mehanizmi imunomodulacijskog djelovanja makrolida nisu do kraja točno razjašnjeni, postoje dokazi da azitromicin u koncentracijama višestruko nižim od minimalne inhibitorne koncentracije za *Pseudomonas aeruginosa* inhibira sintezu faktora virulencije i stvaranje biofilma. Smanjuje lučenje proupalnih citokina i sluzi (11). Izgleda da se ovaj učinak azitromicina gubi šest mjeseci nakon prestanka njegova uzimanja (12).

Određeni povoljan učinak u obliku smanjenja broja egzacerbacija bolesti zabilježen je i u otvorenome kliničkom pokusu u kojem su azitromicin u dozi od 500 mg dva puta na tjedan tijekom punih 6 mjeseci dobivali ispitanici s bronhiektazijama koji nemaju CF (13).

Astma

Prvi izvještaj o imunomodulacijskom učinku makrolida u liječenju bolesnika s astmom seže unatrag četrdesetak godina kada se zamijetilo da primjena troleandomicina snižava dozu oralnih kortikosteroida potrebnu za postizanje kontrole bolesti u astmatičara ovisnih o steroidima. Štoviše, neki bolesnici mogli

su potpuno prekinuti uzimanje prednizolona dok su bili na troleandomicinu, što je sugeriralo da ovaj makrolid ima direktno djelovanje na upalni astmatski odgovor. Šira rutinska primjena troleandomicina u liječenju astme bila je jako ograničena nuspojavama na jetri uključujući razvoj kolestaze. Uslijedile su stoga studije u kojima su korišteni eritromicin, roksitromicin i klaritromicin. Rezultati su se pokazali oprečnima u smislu eventualnog smanjenja bronhalne hiperreaktivnosti i poboljšanja plućne funkcije. Metaanaliza koja je uključivala 7 kliničkih pokusa s ukupno 416 bolesnika nije potvrdila značajan učinak makrolida u liječenju kronične perzistentne astme (14).

Primjena azitromicina kod astmatičara ipak je u nekim kliničkim studijama pokazala određene povoljne učinke. Tako je u 11 ispitanika s blagom astmom koji su primali 250 mg azitromicina dva puta na tjedan tijekom 8 tjedana došlo do porasta potrebne provokativne koncentracije metakolina da izazove pad $FEV_1 > 20\%$ (15). Rezultati novije studije kontrolirane placebom o primjeni azitromicina tijekom 8 tjedana u 16-ero djece s astmom također govore u prilog ublaživanju bronhalne hiperreaktivnosti nakon inhalacijske provokacije hipertoničnom otopinom NaCl i smanjenja neutrofilne infiltracije dišnih putova (16). S druge strane, studija provedena na 55-ero djece s perzistentnom astmom koja su bila pod kontinuiranom kombinacijskom terapijom (srednje i visoke doze budezonida + salmeterola) nije potvrdila postojanje povoljnog učinka azitromicina. Ispitanici su bili randomizirani u tri grupe kojima je u liječenje pridodan azitromicin ili montelukast ili placebo. Na koncu ispitivanja, za koje se smatra da ipak nije imalo dovoljnu statističku snagu, utvrđeno je da između tri grupe ispitanika nije postojala značajna razlika u vremenu proteklom od trenutka randomizacije do pojave prve egzacerbacije i gubitka kontrole astme (17).

Utjecaj na neutrofilnu inflamaciju dišnih putova koja se često nalazi u bolesnika s trajnom astmom rezistentnom na kortikosteroide ili u bolesnika kod kojih je tvrdokornost astme poduprta kroničnom infekcijom atipičnim respiratornim patogenima kao što su *Chlamydia* i *Mycoplasma pneumoniae*, mogući je mehanizam imunomodulacijskog djelovanja azitromicina u toj bolesti (18).

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) i kronični rinosinuitis

Proupalna aktivnost neutrofila i makrofaga, kao dominantni uzrok oštećenja pluća u bolesnika s KOPB-om relativno je rezistentna na primjenu kortikosteroida. Stoga u današnjoj pulmološkoj praksi ne iznenađuje rastuća popularnost dugotrajne profilaktičke primjene antibiotika s ciljem postizanja imunomodulacijskih učinaka (19). Rezultati nekoliko kliničkih pokusa višemjesečne primjene makrolida, uglavnom eritromicina i klaritromicina, u bolesnika s KOPB-om pokazali su da navedeni antibiotici mogu znatno utjecati na smanjenje broja akutnih pogoršanja bolesti. Međutim ima studija koje taj učinak nisu potvrdile. Terapijski neuspjeh tumači se postojanjem

njem više fenotipova bolesti i nalaže potrebu za daljnjim nastojanjima endotipizacije bolesnika s KOPB-om.

Zanimljivi su rezultati ispitivanja u kojima je opaženo pojačanje sposobnosti fagocitoze mrtvih bronhalnih epitelnih stanica od strane alveolarnih makrofaga izoliranih iz bolesnika s KOPB-om koji su bili na dugotrajnoj terapiji azitromicinom (20). Povoljan klinički učinak dugotrajne primjene azitromicina u bolesnika s KOPB-om zabilježen je i u nedavno provedenoj studiji kontroliranoj placebom koja je sveukupno obuhvatila 1142 ispitanika starija od 40 godina. Oni su slučajnim odabirom uvršteni ili u grupu koja je svakodnevno primala 250 mg azitromicina (n=570) ili u grupu koja je dobivala placebo (n=572), povrh uobičajene farmakoterapije punih godinu dana. Nakon završetka studije u bolesnika koji su primali azitromicin zabilježen je statistički značajno manji prosječni broj egzacerbacija bolesti po ispitaniku spram placebne grupe (1,48 vs. 1,83). Isto tako, prosječno vrijeme proteklo od početka studije do nastupa prve egzacerbacije bolesti bilo je značajno duže u bolesnika koji su bili na azitromicinu (266 vs. 174 dana). Rezultati procjene kvalitete života bolesnika bili su također na strani ispitanika liječenih azitromicinom (21).

Izgleda da imunomodulacijski učinak dugotrajne primjene makrolida može imati svoje mjesto i u liječenju bolesnika s kroničnim rinosinuitisom. Smanjenje volumena nazalne opstrukcije i sekrecije, redukcija veličine nazalnih polipa, poboljšanje endoskopskog nalaza i mukocilijarnog transporta samo su neki od povoljnih učinaka zabilježenih u bolesnika s kroničnim rinosinuitisom koji su tijekom 8-12 tjedana svakodnevno primali klaritromicin. Povoljni učinci zabilježeni su i kod dugotrajne primjene eritromicina u bolesnika s kroničnim perzistentnim rinosinuitisom koji prethodno nisu reagirali na primjenu kortikosteroida niti su imali zadovoljavajući učinak nakon kirurškog zahvata na sinusima (22).

ZAKLJUČAK

Sve je više dokaza o povoljnom učinku korištenja imunomodulacijskih svojstava makrolidnih antibiotika, uključujući i azitromicin, u liječenju niza kroničnih upalnih bolesti dišnog sustava kod djece i odraslih. Iako mehanizmi njihova imunomodulacijskog djelovanja nisu do kraja razjašnjeni, dugotrajna niskodozna primjena azitromicina danas se preporučuje u liječenju bolesnika s CF. Potrebno je daljnje provođenje kliničkih pokusa koji tek trebaju otkriti koji će od bolesnika s astmom ili s KOPB-om imati najviše koristi od imunomodulacijske primjene azitromicina te u kojoj dozi i dužini njegove primjene. Neželjene reakcije dugotrajne primjene makrolida su minimalne, pogotovo one od strane gastrointestinalnog trakta koje se mogu gotovo potpuno izbjeći ako se za imunomodulacijsko liječenje rabi azitromicin (23).

LITERATURA

1. ERAKOVIĆ HABER V. Makrolidi – više od antibiotika. *Infektološki glasnik* 2011;1:29-39.
2. GAGRO A. Imunomodulacijsko djelovanje antibiotika. U: Aberle N, Bitunjac M, ur. *Sekundarna prevencija u pedijatriji*. Osijek: Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, 2011:90-6.
3. KANO H, RUBIN BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:590-615.
4. JAFFE A, FRANCIS J, ROSENTHAL M, BUSH A. Long-term azithromycin may improve lung function in children with cystic fibrosis. *Lancet* 1998;351:420.
5. EQUI A, BALFOUR-LYNN IM, BUSH A, ROSENTHAL M. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo-controlled crossover trial. *Lancet* 2002;360:978-84.
6. WOLTER J, SEENEY S, BELL S, BOWLER S, MASEL P, McCORMACK J. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax* 2002;57:212-6.
7. SAIMAN L, MARSHALL BC, MAYER-HAMBLETT N i sur. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:1749-56.
8. CLEMENT A, TAMALET A, LEROUX E, RAVILLY S, FAUROUX B, JAIS JP. Long term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: a double blind, placebo controlled trial. *Thorax* 2006;61:895-902.
9. SAIMAN A, ANSTEAD M, MAYER-HAMBLETT N i sur. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1707-15.
10. CAI Y, CHAI D, WANG R, BAI N, LIAN BB, LIU Y. Effectiveness and safety of macrolides in cystic fibrosis: a meta-analysis and systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:968-78.
11. ZAROGOULIDIS P, PAPANAS N, KIOUMIS I, CHATZAKI E, MALTEZOS K, ZAROGOULIDIS K. Macrolides: from in-vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:479-503.
12. KABRA SK, PAWAIYA R, LODHA R i sur. Long-term daily high and low doses of azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *J Cyst Fibros* 2010;9:17-23.
13. CYMBALA AA, EDMONDS LC, BAUER MA i sur. The disease modifying effects of twice-weekly oral azithromycin in patients with bronchiectasis. *Treat Respir Med* 2005;4:117-22.
14. RICHELDI L, FERRARA G, FABBRI L, LASSERSON J, GIBSON PG. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD002997.
15. EKICI A, EKICI M, ERDEMOGLU AK. Effect of azithromycin on the severity of bronchial hyperresponsiveness in patients with mild asthma. *J Asthma* 2002;39:181-5.
16. PIACENTINI GL, PERONI DG, BODINI A i sur. Azithromycin reduces bronchial hyperresponsiveness and neutrophilic airway inflammation in asthmatic children: a preliminary report. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:194-8.
17. STRUNK RC, BACHARIER LB, PHILIPS BR i sur. Azithromycin or montelukast as inhaled corticosteroid-sparing agents in moderate-to-severe childhood asthma study. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1138-44.
18. SHINKAI M, HENKE MO, RUBIN KB. Macrolide antibiotics as immunomodulatory medications: proposed mechanisms of action. *Pharmacol Ther* 2008;117:393-405.
19. BLASI F, MANTERO M, ALIBERTI S. Antibiotics as immunomodulant agents in COPD. *Curr Opin Pharmacol* 2012;12:293-9.
20. HODGE S, HODGE G, JERSMANN H i sur. Azithromycin improves macrophage phagocytic function and expression of mannose receptor in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:139-48.
21. ALBERT RK, CONNETT J, BAILEY WC i sur. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-98.
22. CERVIN A, KALM O, SANDKULL P, LINDBERG S. One-year low-dose erythromycin treatment of persistent chronic sinusitis after sinus surgery: clinical outcome and effects on mucociliary parameters and nasal nitric oxide. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126:481-9.
23. SHINKAI M, RUBIN BK. Macrolides and airway inflammation in children. *Paediatr Respir Rev* 2005;6:227-35.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Prof. dr. sc. Srđan Banac, dr. med.
Klinika za pedijatriju KBC-a Rijeka
51000 Rijeka, Istarska 43
e-mail: srđan.banac@medri.uniri.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

23. 3. 2013.
March 23, 2013

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

18. 4. 2013.
April 18, 2013

