

Vloga makrolidnih antibiotikov pri zdravljenju kroničnih pljučnih bolezni

Role of macrolide antibiotics in the treatment of chronic pulmonary diseases

Maja Badovinac,¹ Kristina Nadrah,² Matevž Harlander¹

¹ Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Univerzitetni klinični center Ljubljana

² Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Matevž Harlander,
e: matevz.harlander@gmail.com

Ključne besede:

makrolidni antibiotiki; KOPB; astma; cistična fibroza; bronhiektazije; poslabšanja

Key words:

macrolide antibiotics; COPD; asthma; cystic fibrosis; bronchiectasis; exacerbations

Prispelo: 15. 5. 2019

Sprejeto: 5. 8. 2019

Izvleček

Kronične bolezni pljuč so eden vodilnih vzrokov obolevnosti in umrljivosti. Pri delu bolnikov kljub priporočeni terapiji ne dosežemo vselej zadovoljivega odgovora. Makrolidni antibiotiki so zaradi protivnetnih in antibiotičnih sposobnosti dobili svoje mesto pri dolgotrajnem zdravljenju številnih kroničnih boleznih pljuč. Makrolidni antibiotiki zmanjšujejo nastanek biofilma, zmanjšujejo adherenco in mobilnost bakterij, vplivajo na izražanje tesnih stikov, spremenijo sestavo izmečka (mukusa) in povečajo občutljivost bakterij za druge antibiotike. Številne klinične raziskave so predvsem pri boleznih dihalnih poti pokazale pozitivne učinke za kakovost življenja in zmanjšale število poslabšanj. Pri uporabi moramo biti pazljivi na stranske učinke, predvsem pa kritični pri izbiri bolnikov za takšno zdravljenje, saj dolgotrajno jemanje makrolidnih antibiotikov vpliva na bakterijsko odpornost v širši populaciji.

Abstract

Chronic lung diseases are among the leading causes of morbidity and mortality. Despite adequate therapy, some patients fail to fully respond to treatment. Macrolide antibiotics are becoming one of the standard treating options in chronic pulmonary diseases, owing to their anti-inflammatory and antibiotic effects. Firstly, they minimise the adherence and mobility of the bacteria and affect biofilm formation. Secondly, they influence the expression of tight junction proteins and change the mucus composition. They increase antimicrobial susceptibility of bacteria when used in combination with other antibiotics. Beneficial effects on the quality of life and on the number of acute exacerbations in airways diseases have been described. Nonetheless, adverse effects have to be considered. Most importantly, appropriate selection of patients is necessary because long-term use of macrolide antibiotics promotes bacterial resistance in general population.

Citirajte kot/Cite as: Badovinac M, Nadrah K, Harlander M. Vloga makrolidnih antibiotikov pri zdravljenju kroničnih pljučnih bolezni. Zdrav Vestn. 2020;89(7–8):446–57.

DOI: 10.6016/ZdravVestn.2955

1 Uvod

Kronične bolezni pljuč so postale eden vodilnih vzrokov obolevnosti in umrljivosti. Glede na napovedi pričakujemo še dodaten porast števila teh bol-

nikov. Klinično sliko najbolj pomembno zaznamujejo zadihanost in akutna poslabšanja. Pri delu bolnikov kljub priporočenemu zdravljenju ne dosežemo za-

dovoljivega odgovora. Pri teh je dodatna možnost zdravljenja predpis dolgotrajnega zdravljenja z makrolidnim antibiotikom. Indikacije za takšno zdravljenje so čedalje širše in so zajele tudi pogoste bolezni, kot sta kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) (1) in astma (2). Potencialno uporabni so lahko celo pri zdravljenju intersticijskih pljučnih bolezni (3). Ker so makrolidni antibiotiki ena od osnovnih skupin antibiotikov za zunajbolnišnično zdravljenje okužb dihal, se poraja dilema o upravičenosti uporabe makrolidnih antibiotikov v tak namen.

V prispevku želimo predstaviti širši zdravniški javnosti dokaze za dolgotrajno uporabo makrolidnih antibiotikov pri zdravljenju pljučnih bolezni, hkrati pa s tem povezana tveganja.

2 Makrolidi

Makrolidi so široka skupina spojin naravnega izvora. Zanje je značilen makrociklični laktonski obroč, na katerega je pripetih več deoksi-sladkorjev. Imajo protibakterijski, protiglivni ali imunomodulacijski učinek (4). Antibiotične lastnosti pa so pri makrolidih najbolj prepoznavne. Reverzibilno se vežejo na ribosomsko podenoto 50S in z zaviranjem bakterijske sinteze proteinov delujejo bakteriostatsko. Njihove sekundarne protibakterijske lastnosti so najbolj raziskane pri bakteriji *Pseudomonas aeruginosa*. Ugotovili so, da zavirajo nastanek biofilma z zmanjšanjem medbakterijske komunikacije in z vplivom na gene, ki sodelujejo pri nastanku in zorenju biofilma. S tem oslabijo adherenco bakterij. Zmanjšajo lahko tudi mobilnost bakterij ter izločanje bakterijskih toksinov (4,5).

Nekateri makrolidni antibiotiki imajo sočasno tudi protivnetne lastnosti, s čimer vplivajo na imunski sistem. Protivnetni učinek je merljiv že v kon-

centracijah, ki so nižje od njihove minimalne inhibicijske koncentracije (MIK) za bakterije (6). Največji učinek imajo na nevtrofilce, pri katerih zavirajo odziv na citokine (IL-8 in TNF-alfa) in spodbujajo njihovo apoptozo. Sočasno stimulirajo nevtrofilno degranulacijo, kar naj bi izboljšalo njihovo protibakterijsko delovanje (4). Čeprav so *in vitro* raziskave jasno prikazale protinevtrofilno delovanje makrolidnih antibiotikov, pa tega dosedanje klinične raziskave še niso potrdile. Pri bolnikih s KOPB, pri katerih je azitromicin zmanjšal število poslabšanj, ni prišlo do statistično značilnega upada koncentracije nevtrofilcev v izmečku (7). Nadalje zmanjšujejo nastajanje provnetnih, zvišujejo pa nastajanje protivnetnih citokinov. Pri alveolnih makrofagih spodbujajo fagocitozo. Učinkujejo tudi na populacijo limfocitov, vendar mehanizem tega delovanja ni še povsem razjasnjen (4).

V *in vitro* raziskavah so ugotovili, da makrolidni antibiotiki vplivajo na izražanje tesnih stikov v bronhialnem epitelu (8). Poleg tega prek neposrednega vpliva na mukozne celice v dihalnih poteh zmanjšajo tvorbo, viskoznost in izločanje mukusa (9). *In vitro* so ugotovili, da klaritromicin poveča učinkovitost amikacina proti bakteriji *Pseudomonas aeruginosa*. Šlo pa naj bi za posledico delovanja klaritromicina na biofilm (5).

Makrolidni antibiotiki so potencialno koristni tudi pri poslabšanjih bolezni, ki jih povzročijo virusi, ker zmanjšajo nastajanje citokinov ob virusni okužbi. *In vitro* raziskava je dokazala, da uporaba eritromicina zmanjša nastajanje provnetnih citokinov pri okužbi s humanim rinovirusom (10), ki je eden pogostejših povzročiteljev poslabšanj KOPB in astme (11,12).

Največ podatkov o delovanju in klinični učinkovitosti je na voljo o azitromicinu. Sodi med azalide. Leta 1980 ga je

ekipa raziskovalcev v zagrebški Plivi sintetizirala tako, da so vključili dušikova atoma v makrociklični obroč eritromicina (13). Sprememba strukture poveča lipofilnost in bazičnost, zato se v veliki meri kopiči v različnih celicah in zelo dobro prehaja v tkiva (14). Predvsem v makrofagih doseže hitro in podaljšano celično kopičenje, hkrati pa ne zavira citokroma P450 3A4, kot se to dogaja pri ostalih makrolidnih antibiotikih. Zaradi tega razloga je presnovno bolj nevtralen in ima manj stranskih učinkov od ostalih makrolidov (15).

3 Uporaba makrolidov v klinični praksi

3.1 Difuzni panbronhilitis

Difuzni panbronhilitis je idiopatska bolezen s ponavljajočimi se kroničnimi bronhitis in sinusitis. Ker prizadene predvsem azijsko populacijo, ga pri nas slabo poznamo. Bolezen je imela slabo napoved izida. 10-letno preživetje je bilo še do nedavnega le okoli 20 %, saj je z vsemi terapevtskimi poskusi niso uspeli ne zamejiti in ne zmanjšati smrtnosti (16). Z uporabo makrolidov (eritromicina) so dosegli izboljšanje pljučne funkcije, zmanjšanje simptomov in 10-letno preživetje dvignili na 90 %. Prav z zdravljenjem difuznega panbronhilitisa v 70. letih prejšnjega stoletja so začeli uporabljati makrolidne antibiotike zaradi njihovih protivnetnih značilnosti (17).

3.2 Cistična fibroza

Cistična fibroza (CF) je genetska bolezen, pri kateri sta okvarjena gena za ionski kanalček, ki prenaša kloridne ione čez epitelno celično membrano. Posledica je gosta sekrecija. Najbolj so prizadeta pljuča, saj gosta sluz zastaja v

dihalni poteh (18), kar ustvarja pogoje za ponavljajoče se in kronične okužbe s številnimi bakterijami in glivami. Epitelne celice zato tvorijo več IL-8, ki je kemotaksin za nevtrofilce. Za bolnike s CF je tako značilen nevtrofilni vnetni proces v dihalih. Med najpomembnejšimi patogeni je bakterija *Pseudomonas aeruginosa*. S proteinazami spreminja sestavo epitela. Prisotnost bakterije *Pseudomonas aeruginosa* slabi tesne stike med celicami, povečuje viskoznost izmečka in slabi ciliarno funkcijo. Končna posledica zagostitev sluzi in okužb je nastanek bronhiektazij in odpoved delovanja pljuč (4,19).

V kliničnih raziskavah so pri otrocih in odraslih bolnikih s CF, pretežno koloniziranih z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa*, ki so bili zdravljeni z azitromicinom, dokazali izboljšanje pljučne funkcije (v dveh raziskavah od 3,6–6 %), znižanje vnetnih kazalcev, izboljšanje kakovosti življenja (ocenjeno z vprašalnikom CRQ), zmanjšanje števila poslabšanj (35–63 %) in potrebe po intravenskem zdravljenju z antibiotiki (20–23). V najnovejši raziskavi pri otrocih (OPTIMIZE), koloniziranih z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa*, se je zmanjšalo število poslabšanj za 44 %, izmerili pa so tudi povišanje telesne mase (23). Pri otrocih, ki niso bili kolonizirani z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa*, zdravljenje z azitromicinom ni izboljšalo pljučne funkcije, čeprav je tudi pri njih prišlo do zmanjšanja števila poslabšanj za 50 %. Povečala se jim je tudi telesna masa (24).

Od leta 2007 je dolgotrajno zdravljenje bolnikov s CF z azitromicinom del različnih smernic. Aktualne smernice, ki jih je pripravila Fundacija za cistično fibrozo, priporočajo dolgotrajno zdravljenje z azitromicinom za izboljšanje pljučne funkcije in zmanjšanje števila poslabšanj pri vseh bolnikih, starejših od 6 let, ki so kronično okuženi z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa* v di-

halnih poteh (25). Pri bolnikih, starejših od 6 let in brez kolonizacije z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa*, pa svetujejo tehten razmislek o takšnem zdravljenju. Pri vseh bolnikih je treba izključiti kolonizacijo z netuberkuloznimi mikobakterijami (NTM), preden se uvede azitromicin, in spremljati prisotnost NTM v rednih presledkih (6–12 mesecev). Smernice ne navajajo odmerka azitromicina. V raziskavah, na katerih smernice slonijo, so uporabili 250 mg 3-krat tedensko pri bolnikih s telesno maso pod 40 kg in 500 mg 3-krat tedensko pri bolnikih s telesno maso nad 40 kg.

3.3 Bronhiektazije

Bronhiektazije so kronična pljučna bolezen, povezana z nenormalnimi in nepopravljivimi širjenji in preoblikovanji dihalnih poti. Bolezen označujejo kronično izkašljevanje izmečka in zagoni vnetja (poslabšanja). Vzrok bronhiektazij ostane največkrat (40–45 %) neprepoznan – tj. idiopatski. Med prepoznanimi vzroki pa je najpogostejša etiologija po okužbi (20–30 %). Bronhiektazije lahko spremlja tudi kolonizacija z NTM. Etiološke povezanosti bronhiektazij s prisotnostjo NTM še niso dokončno opredelili (26,27). Prisotnost mikobakterij pa pomeni kontraindikacijo za uvedbo dolgotrajne monoterapije z makrolidnim antibiotikom (uporabljamo pa jih v kombinaciji z drugimi antibiotiki).

Glede na doslej zbrane dokaze o dolgotrajnem zdravljenju z makrolidnimi antibiotiki se pri bolnikih z bronhiektazijami učinkovito zniža število poslabšanj. V randomizirani in s placebom kontrolirani raziskavi BAT so ugotovili, da je 12-mesečno zdravljenje z azitromicinom podaljšalo čas do prvega poslabšanja in zmanjšalo tveganje za poslabšanje za

33,5 % (28). V podobni 6-mesečni raziskavi (EMBRACE, azitromicin 500 mg 3-krat tedensko) je azitromicin zmanjšal število poslabšanj za 62 % (29). Pri bolnikih, ki so prejeli azitromicin, se je v raziskavi BAT znatno izboljšala kakovost življenja (ocenjeno z vprašalnikom SGRQ), medtem ko v raziskavi EMBRACE izboljšanje kakovosti življenja ni bilo statistično značilno. V raziskavi BAT se je klinično nepomembno izboljšala pljučna funkcija (26). Tudi v randomizirani raziskavi, ki je primerjala eritromicin s placebom, so ugotovili, da eritromicin zmanjša število poslabšanj za 43 % in izboljša pljučno funkcijo, medtem ko izboljšanja kakovosti življenja ni bilo (30).

Evropsko združenje za dihala ERS (*angl.* European respiratory society) v svojih smernicah za zdravljenje odraslih bolnikov z bronhiektazijami priporoča uporabo dolgotrajnega zdravljenja z makrolidnim antibiotikom (azitromicinom ali eritromicinom) pri bolnikih s tremi ali več poslabšanji na leto (31). Pri bolnikih, ki niso kronično kolonizirani z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa*, je makrolidni antibiotik prva izbira zdravljenja. Pri bolnikih s kronično kolonizacijo z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa* smernice priporočajo uporabo makrolidnega antibiotika pri bolnikih, pri katerih ni izvedljivo zdravljenje z inhalacijskimi antibiotiki ali pa se jim stanje pogosto poslabša kljub jemanju teh zdravil. Priporočeni odmerek in čas trajanja zdravljenja smernice ne opredeljujejo. V raziskavah so najpogosteje uporabljali odmerek azitromicina 500 mg 3-krat tedensko.

3.4 Kronična obstruktivna pljučna bolezen

KOPB označuje nepovratna zapora dihal z obstrukcijo v izdihu. Klinično sliko najbolj pomembno označujejo zadihanost in akutna poslabšanja. Osnova zdravljenja KOPB so dolgodelujoči bronhodilatatorji, pri pogostih poslabšanjih tudi inhalacijski glukokortikoidi (IGK). Z inhalacijsko terapijo dosežemo pomembno zmanjšanje števila poslabšanj. Vendar pa pri delu bolnikov kljub predpisu trojne inhalacijske terapije ni zadovoljivega odgovora. Poslabšanja KOPB povzročajo hitrejši upad pljučne funkcije, slabšajo kakovost življenja in so dejavnik tveganja za umrljivost (1). V dihalnih poteh bolnikov s KOPB prevladuje makrofagno-nevtrofilno vnetje, ki se slabo odziva na zdravljenje z IGK (32,33). Kot dodatna možnost so se uveljavili makrolidni antibiotiki, za katere domnevamo, da zmanjšujejo intenzivnost nevtrofilnega vnetja.

Učinkovitost makrolidnih antibiotikov za preprečevanje poslabšanj KOPB so doslej preučevali v 11 raziskavah, ki so vključevale več kot 2.500 bolnikov (34). Največja raziskava med njimi je vključila 1.142 bolnikov s KOPB, ki so imeli v letu pred raziskavo poslabšanje ali pa so imeli predpisano trajno zdravljenje s kisikom na domu (35). Zdravljenje z azitromicinom (dodano k ostali terapiji) je podaljšalo čas do prvega poslabšanja in zmanjšalo število poslabšanj za 19 %. Analiza podskupin iz te raziskave je pokazala učinkovitost azitromicina pri vseh podskupinah, razen pri aktivnih kadilcih. Pri bolnikih, ki so prejeli azitromicin, so izmerili tudi klinično nepomembno izboljšanje kakovosti življenja (ocenjeno z vprašalnikom SGRQ). Podobne rezultate so dobili tudi v drugih raziskavah (34), pri čemer je bil učinek azitromicina na število poslabšanj

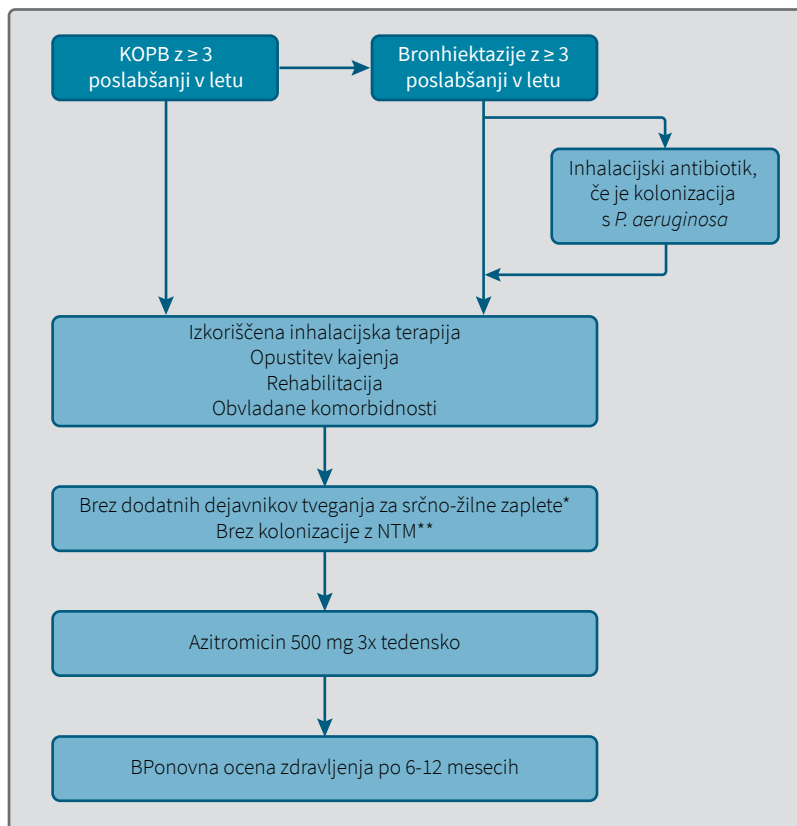
KOPB največji pri bolnikih z največjim številom poslabšanj v preteklih letih. V raziskavi COLUMBUS, ki je vključila bolnike s KOPB, ki so imeli v preteklem letu 3 ali več poslabšanj, so z azitromicinom za 40 % zmanjšali število poslabšanj (1,94 poslabšanj na bolnika/leto v skupini z azitromicinom v primerjavi s 3,22 poslabšanj na bolnika/leto v skupini s placebom) (36). Vse te raziskave so preučevale učinkovitost azitromicina od 6–12 mesecev, zato se zastavlja vprašanje o trajnosti učinka. Dve nedavno objavljeni retrospektivni raziskavi kažeta, da je učinek prisoten tudi po 24 oziroma 36 mesecih (37,38).

Smernice za zdravljenje KOPB, ki jih pripravlja Globalna iniciativa za KOPB GOLD (*angl.* Global initiative for chronic obstructive lung disease), priporočajo predpis azitromicina (v odmerku 500 mg 3-krat tedensko ali 250 mg vsak dan) pri bolnikih, ki imajo kljub trojni inhalacijski terapiji (in ustreznimi nefarmakološkimi ukrepi) še vedno pogosta poslabšanja (1). Azitromicina ne priporočajo bolnikom, ki še vedno kadijo. Trajanja terapije smernice ne opredeljujejo.

3.5 Astma

Tudi astmo označuje kronično vnetje dihalnih poti. Astma je heterogena bolezen (39). Največkrat jo označujeta atopija in eozinofilno vnetje v dihalih. Slednje se zelo dobro odziva na IGK, ki so zato osnova zdravljenja astme. Poznamo še oblike bolezn, ki jih ne označuje eozinofilno vnetje (neozinofilna astma). Te pa so zato manj odzivne na glukokortikoidno zdravljenje (40). Zato so se pojavile domneve, da bi lahko na vnetje pri teh bolnikih vplivali z makrolidnimi antibiotiki.

V randomizirani in s placebom kontrolirani raziskavi (AZISAST) pri bol-



Slika 1: Predlagani algoritem uporabe azitromicina pri bolniku s KOPB in/ali z bronhiektazijami.

* QTc > 450 ms, sočasno jemanje zdravil, ki podaljšujejo QT dobo, pomembno pridruženo obolenje srca (srčno popuščanje, koronarna bolezen), srčna frekvenca v mirovanju > 100/min.

**NTM netuberkulozne mikobakterije. Priporočen je odvzem izmečka pred začetkom zdravljenja.

nikih s težko astmo, ki so doživljali pogosta poslabšanja, uporaba azitromicina 250 mg trikrat tedensko celokupno ni zmanjšala števila poslabšanj v 6 mesecih. Do pomembnega zmanjšanja števila poslabšanj pa je prišlo v skupini bolnikov z neozinofilno astmo (opredeljeno z manj kot 200 eozinofilcev/ μ L krvi) (41). Podobno raziskavo z več bolniki so opravili v letu 2017 (AMAZES) (2). V tej raziskavi je zdravljenje z azitromicinom pomembno zmanjšalo skupno število poslabšanj v primerjavi s placebom (1,07 proti 1,86 poslabšanj na bolnika/leto). Prišlo je tudi do zmanjšanja hudih

poslabšanj, ki so jih avtorji opredelili kot poslabšanja, ki so zahtevala zdravljenje s sistemskimi glukokortikoidi ali hospitalizacijo (1,07 proti 0,61 poslabšanj na bolnika/leto). Nekoliko presenetljivo je prišlo do enakega učinka v vseh podskupinah, ne glede na prisotnost eozinofilnega vnetja ali bakterijske kolonizacije. Pri bolnikih, ki so prejeli azitromicin, je prišlo tudi do klinično nepomembnega izboljšanja kakovosti življenja (ocenjeno z vprašalnikom ACQ6).

Smernice za zdravljenje astme za zdaj ne predvidevajo uporabe makrolidnih antibiotikov (42). Zaradi dokaj skopih podatkov torej za enkrat še ni mogoče reči, kateri bolniki z astmo so najbolj primerni za zdravljenje z azitromicinom. Morda bodo to bolniki z neozinofilno astmo, za katere je zdaj na voljo tudi najmanj alternativnih oblik udarjenja (43).

3.6 Kronična odpoved presajenih pljuč

Kronična odpoved presajenih pljuč (CLAD) je sestavljena iz restriksijske in obstrukcijske oblike odpovedi (44). Obstrukcijsko obliko imenujemo tudi sindrom popresaditvenega obliterativnega bronhiolitisa (BOS), ki ga označuje vnetje, brazgotinjenje in na koncu popolno zaprtje malih dihalnih poti (bronhiolov). BOS se slabo odziva na imunosupresivno terapijo in je eden glavnih vzrokov za odpoved presajenih pljuč. Izkazalo se je, da pri nekaterih bolnikih azitromicin izboljša pljučno funkcijo in ustavi napredovanje odpovedi (45). Pri odzivnih bolnikih so v bronhoalveolnem izpirku ugotovili višji odstotek nevtrofilcev in povišano raven z nevtrofilnim vnetjem povezanih vnetnih citokinov, kot je na primer IL-8 (46). V raziskavi, opravljeni na bolnikih po presaditvi pljuč, je zdravljenje z azitro-

micinom (250 mg 3-krat tedensko za 2 leti) znatno zmanjšalo incidenco pojava BOS v primerjavi s placebom (12 % vs. 44 % bolnikov). Zaradi izrazitega učinka azitromicina na podskupino bolnikov z BOS zdaj ta sindrom delimo na »klasično obliko« in na nevtrofilno reverzibilno odpoved presadka (NRAD) (44).

4 Stranski učinki zdravljenja z makrolidnimi antibiotiki

Uporaba makrolidnih antibiotikov lahko toksično učinkuje na različne organske sisteme. Najpogostejši stranski učinki makrolidnih antibiotikov so v prebavilih. Driska se je pojavila pri 72/1.000 bolnikov, bolečina v trebuhu pa pri 62/1.000 (47). Večjo skrb povzroča potencialna kardiotoksičnost. Vsi makrolidni antibiotiki preko inhibicije kalijevega kanalčka na miocitih podaljšujejo dobo QT in s tem tveganje za prekatne aritmije. Prek citokroma P450 vplivajo na presnovo hkrati predpisanih antiaritmikov. Najmanjši vpliv na kardiotoksičnost ima azitromicin (15). V veliki opazovalni raziskavi je bila petdnevna uporaba azitromicina povezana s povišanim tveganjem za smrt zaradi srčno-žilnega vzroka. Tveganje za dogodek so ocenili na približno 1:20.000 (48). Večina bolnikov je imela dodatne dejavnike tveganja za srčno-žilne dogodke oziroma so prejeli dodatna proaritmogena zdravila za uravnavanje srčnega ritma. Omeniti velja, da podobnega učinka v enoletni raziskavi o vplivu azitromicina na koronarne dogodke pri bolnikih s stabilno angino pectoris in v doslej opravljenih randomiziranih raziskavah niso opazili (49). Učinka na srce in ožilje tudi ni potrdila Cochranova sistematska analiza, ki je zajela študije s skupno 252.886 preiskovanci (47). Dolgotrajna uporaba makrolidnih antibiotikov je lahko ototoksična, najverjetneje pa je učinek rever-

zibilen. Pogostnost in resnost tega neželenega učinka nista znani (15). Verjetnost neželenih učinkov naj bi se povečevala s trajanjem zdravljenja. V raziskavi pri otrocih s CF (raziskava OPTIMIZE) pa po več kot 12 mesecih jemanja niso beležili povečanega števila neželenih učinkov (23).

5 Dolgotrajno zdravljenje z makrolidnimi antibiotiki in bakterijska odpornost

Pri dolgotrajni rabi azitromicina se pričakuje precejšnje tveganje za pojav bakterij, odpornih proti makrolidnim antibiotikom. V vseh randomiziranih raziskavah, ki so preučevale učinke dolgotrajnega zdravljenja z makrolidi, so ugotavljali znaten porast bakterijske odpornosti proti makrolidnim antibiotikom. V največji raziskavi pri bolnikih s KOPB so pri bolnikih, ki so prejeli azitromicin, ugotovili 81 % odpornih bakterij v primerjavi z 41 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo (35). Podobno je bilo tudi pri bolnikih z bronhiektazijami v raziskavi BAT – ob koncu raziskave je bilo v skupini, ki je prejela azitromicin, 88 % odpornih bakterij, v placebo skupini pa 26 %. Povišanje odpornosti so potrdili tudi v raziskavi AMAZES pri bolnikih z astmo in opisali tudi povečano izražanje genov za odpornost proti makrolidnim antibiotikom in tetraciklinom (50). Vpliv kroničnega predpisovanja makrolidnih antibiotikov na bakterijsko odpornost v širši skupnosti pa bo verjetno odvisen od dejstva, kako stroga bodo merila za izbiro (in s tem število) bolnikov z ustrezno indikacijo.

Večkrat so dokazali povezavo med višjo porabo, še posebej azitromicina, in večjim pojavom odpornosti streptokokov skupine A ter bakterijo *Streptococcus pneumoniae* proti makrolidnim anti-

otikom (51,52). Na Japonskem so v 70. letih prejšnjega stoletja z zmanjšanjem porabe (z 22 % na 8 % vseh antibiotikov) uspeli znižati odpornost bakterije *Streptococcus pyogenes* z 62 % na 2 % (52). Podoben primer poznamo tudi v Sloveniji. Pri otrocih se je odpornost bakterije *Streptococcus pneumoniae* za makrolide vztrajno višala, in sicer od 17,9 % v letu 2005 do 44,3 % v letu 2011. Z ozaveščanjem strokovne javnosti je uporaba makrolidnih antibiotikov v letu 2016 upadla za več kot 60 % v primerjavi z letom 1999 (53), s tem pa se je znižala tudi odpornost bakterije *Streptococcus pneumoniae*, ki je v letu 2015 znašala 29,8 % (54). V splošni populaciji je odpornost padla z 21 % v letu 2011 na 17,6 % v letu 2017 (55,56). Da se odpornost razvije med zdravljenjem, so dokazali tudi v prospektivni raziskavi pri otrocih. En teden po pričetku zdravljenja so zaznali visok delež proti makrolidnim antibiotikom odporne ustne flore (90 %), ki se je nato postopno zmanjševal. To se ni zgodilo pri azitromicinu, pri katerem je visok delež odpornosti vztrajal tudi po šestih tednih (85 %) (57). Ta pojav je verjetno povezan z daljšim razpolovnim časom in dlje časa (v primerjavi z drugimi makrolidi) prisotnimi nizkimi koncentracijami azitromicina v tkivih, ki spodbujajo razvoj odpornosti (52,57). Podobno so povečanje odpornosti bakterije *Staphylococcus aureus* ugotavljali v raziskavi pri bolnikih s CF. Ob dolgotrajnem (večletnem) zdravljenju z azitromicinom se je delež odporne bakterije *Staphylococcus aureus* z 10 % po treh letih povečal do 100 % (83 % po prvem letu zdravljenja) (58). Avtorje raziskave je nato zanimalo, ali se odporni sevi prenašajo v domače okolje. Ugotovili so, da je delež prenosov zelo nizek (1 od 65 bolnikov) (59). V Sloveniji porasta odpornosti bakterije *Staphylococcus aureus* na makrolidne antibiotike kljub povečani

uporabi za zdaj nismo opažali (leta 2011 12 % in leta 2017 11,2 %) (55,56). Zvišanje odpornosti ob povečani uporabi makrolidnih antibiotikov so zabeležili tudi pri bakteriji *Helicobacter Pylori*. Z odpornostjo na makrolide se učinkovitost zdravljenja okužbe zmanjša. Kadar presega 15 %, se več ne priporoča uvrstitev v shemo zdravljenja (60). V Sloveniji smo v letih 2008 in 2009 zabeležili 20 % odpornih sevov (60), po zadnjih podatkih pa le še 10,5 % (61). Tudi to zmanjšanje se da pripisati racionalizaciji uporabe makrolidnih antibiotikov.

Makrolidni antibiotiki (klaritromicin in azitromicin) se uporabljajo v kombinacijah za zdravljenje okužb z NTM. Dolgotrajna uporaba makrolidnih antibiotikov v monoterapiji bi lahko povzročila pojav odpornosti NTM in s tem precej otežila zdravljenje. Lahko bi celo zabrisala klinično sliko in zmanjšala možnost pridobitve vzorca izmečka za mikrobiološko preiskavo ter s tem zakasnila postavitev diagnoze (62,63). Povezava med odpornostjo in monoterapijo sicer ni povsem jasna. V raziskavi na miših so ugotovili, da se odpornost proti klaritromicinu pojavi šele pri velikih inokulih (10^8 CFU), ko se v populaciji bakterij pojavijo odporni kloni. Podobno se je odpornost pojavila pri bolnikih okuženih s HIV, ki so imeli zelo zmanjšano število CD4 (pod 25) (64). Po drugi strani pa v manjši retrospektivni raziskavi pri bolnikih z okužbo *Mycobacterium avium*, ki so prejeli eritromicin v monoterapiji 6 mesecev, niso beležili zvišanja odpornosti proti klaritromicinu (65). Ni jasno, ali je ta učinek vezan le na eritromicin ali pa ga lahko posplošimo na vse makrolidne antibiotike.

Morda bo vprašanje povzročanja bakterijske odpornosti v prihodnosti manj pomembno, saj so že identificirali makrolide brez antibakterijskih lastnosti, ki pa kljub temu delujejo protivnetno (9).

6 Katerega pljučnega bolnika izbrati za dolgotrajno zdravljenje z azitromicinom?

Dolgotrajna uporaba azitromicina je lahko upravičena pri bolnikih s pogostimi poslabšanji boleznimi, pri katerih kljub ustrezno predpisani farmakološki terapiji in izvedenih nefarmakoloških ukrepih ni prišlo do zadovoljivega zmanjšanja števila poslabšanj. Upoštevati moramo tudi teže poslabšanj. Učinek azitromicina na pljučno funkcijo in kakovost življenja je majhen, zato nista ustrezni terapevtski tarči.

Pred predpisom makrolidnega antibiotika moramo opraviti ustrezne diagnostične preiskave za dobro opredelitev bolezni. Izključiti oziroma zdraviti je potrebno vse pridružene bolezni, ki bi lahko vplivale na pogostnost poslabšanj ali povečale tveganje za zaplete zdravljenja. Potrebno je izključiti prisotnost NTM v dihalih. Na Sliki 1 je prikazan primer algoritma uvedbe dolgotrajnega zdravljenja z azitromicinom pri bolniku s KOPB ali bronhiektazijami.

Ob predpisu dolgotrajnega zdravljenja z azitromicinom se moramo zavedati možnosti za povečanje odpornosti na makrolidne antibiotike, ki se povečuje sorazmerno s porabo, tudi v širši skup-

nosti (52). Zaradi te odpornosti bodo najbolj ogroženi bolniki, ki so preobčutljivi na npr. betalaktamske antibiotike, in otroci, saj so pri njih določeni antibiotiki druge ali tretje izbire za zdravljenje kontraindicirani (npr. tetraciklini, fluorokinoloni). O dolgotrajnem predpisovanju makrolidnih antibiotikov naj torej odločijo strokovnjaki v ustanovah, ki imajo izkušnje pri zdravljenju najtežjih pljučnih bolnikov, možnost izvajanja ustreznih diagnostičnih postopkov ter neposrednega nadzora nad bolnikom. Priporočljivo bi bilo tudi zbiranje podatkov o številu in značilnostih bolnikov, ki tako terapijo prejemajo. Zlasti je potrebna tehtna presoja o ustreznosti take terapije pri KOPB, ki je pogosta bolezen (prevalenca v odrasli populaciji je ocenjena na okoli 10 %), skoraj tretjina teh bolnikov pa doživlja tudi poslabšanja (1).

7 Zaključek

Uporaba makrolidnih antibiotikov, predvsem azitromicina, ima svoje mesto pri zdravljenju bolnikov s številnimi kroničnimi pljučnimi boleznimi s pogostimi poslabšanji. Pri tem pa moramo upoštevati možna tveganja tako za bolnika kot za pojav antibiotične odpornosti v širši skupnosti.

Literatura

1. Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J*. 2019;53(5):1900164.
2. 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.
3. Macaluso C, Maritano Furcada J, Alzaher O, Chaube R, Chua F, Wells AU, et al. The potential impact of azithromycin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2019;53(2):1800628.
4. Altenburg J, de Graaff CS, van der Werf TS, Boersma WG. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics - part 1: biological mechanisms. *Respiration*. 2011;81(1):67-74.
5. Cirioni O, Ghiselli R, Silvestri C, Minardi D, Gabrielli E, Orlando F, et al. Effect of the combination of clarithromycin and amikacin on *Pseudomonas aeruginosa* biofilm in an animal model of ureteral stent infection. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(6):1318-23.
6. Black PN. Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics. *Eur Respir J*. 1997;10(5):971-2.

7. Simpson JL, Powell H, Baines KJ, Milne D, Coxson HO, Hansbro PM, et al. The Effect of Azithromycin in Adults with Stable Neutrophilic COPD: A Double Blind Randomised, Placebo Controlled Trial. In: PLoS One. 2014;9(8):e105609.
8. Asgrimsson V, Gudjonsson T, Gudmundsson GH, Baldursson O. Novel effects of azithromycin on tight junction proteins in human airway epithelia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(5):1805-12.
9. Tojima I, Shimizu S, Ogawa T, Kouzaki H, Omura S, Sunazuka T, et al. Anti-inflammatory effects of a novel non-antibiotic macrolide, EM900, on mucus secretion of airway epithelium. *Auris Nasus Larynx.* 2015;42(4):332-6.
10. Suzuki T, Yamaya M, Sekizawa K, Hosoda M, Yamada N, Ishizuka S, et al. Erythromycin inhibits rhinovirus infection in cultured human tracheal epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(8):1113-8.
11. Tan WC. Viruses in asthma exacerbations. *Curr Opin Pulm Med.* 2005;11(1):21-6.
12. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(9):1618-23.
13. Kobrehel G, Lazarevski G, Dokić S, Kolacny-Babić L, Kucisec-Iepes N, Cvrlje M. Synthesis and antibacterial activity of O-methylazithromycin derivatives. *J Antibiot (Tokyo).* 1992;45(4):527-34.
14. Stepanić V, Žihor D, Gabelica-Marković V, Jelić D, Nunhuck S, Valko K, et al. Physicochemical profile of macrolides and their comparison with small molecules. *Eur J Med Chem.* 2012;47(1):462-72.
15. Taylor SP, Sellers E, Taylor BT. Azithromycin for the prevention of COPD exacerbations: the good, bad, and ugly. *Am J Med.* 2015;128(12):1362.e1-6.
16. Kudoh S. Erythromycin treatment in diffuse panbronchiolitis. *Curr Opin Pulm Med.* 1998;4(2):116-21.
17. Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, Izumi T, Ando M. Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(6 Pt 1):1829-32.
18. Castellani C, Duff AJ, Bell SC, Heijerman HG, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018;17(2):153-78.
19. Amitani R, Wilson R, Rutman A, Read R, Ward C, Burnett D, et al. Effects of human neutrophil elastase and *Pseudomonas aeruginosa* proteinases on human respiratory epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1991;4(1):26-32.
20. 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(3):212-6.
21. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, et al.; Macrolide Study Group. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290(13):1749-56.
22. 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(10):895-902.
23. Mayer-Hamblett N, Retsch-Bogart G, Kloster M, Accurso F, Rosenfeld M, Albers G, et al.; OPTIMIZE Study Group. Azithromycin for Early *Pseudomonas* Infection in Cystic Fibrosis. The OPTIMIZE Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(9):1177-87.
24. Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett N, Lands LC, Kloster M, Hocevar-Trnka J, et al.; AZ0004 Azithromycin Study Group. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;303(17):1707-15.
25. Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiladis D, Hoag JB, et al.; Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(7):680-9.
26. Oliveira C, Padilla A, Martínez-García M-Á, de la Rosa D, Girón R-M, Vendrell M, et al. Etiology of Bronchiectasis in a Cohort of 2047 Patients. An Analysis of the Spanish Historical Bronchiectasis Registry. *Arch Bronconeumol.* 2017;53(7):366-74.
27. Gao YH, Guan WJ, Liu SX, Wang L, Cui JJ, Chen RC, et al. Aetiology of bronchiectasis in adults: A systematic literature review. *Respirology.* 2016;21(8):1376-83.
28. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, Sloos JH, van Haren EH, Koppers RJ, et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA.* 2013;309(12):1251-9.
29. Wong C, Jayaram L, Karalus N, Eaton T, Tong C, Hockey H, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9842):660-7.
30. Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, Lourie R, Chen AC, Brain B, et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *JAMA.* 2013;309(12):1260-7.
31. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2017;50(3):1700629.
32. Barnes PJ. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest.* 2008;118(11):3546-56.
33. Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax.* 2000;55(2):114-20.
34. Huckle AW, Fairclough LC, Todd I. Prophylactic Antibiotic Use in COPD and the Potential Anti-Inflammatory Activities of Antibiotics. *Respir Care.* 2018;63(5):609-19.

35. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA, Criner GJ, et al.; COPD Clinical Research Network. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011;365(8):689-98.
36. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, Mulder PG, van't Veer NE, Ermens AA, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2(5):361-8.
37. Pomares X, Montón C, Bullich M, Cuevas O, Oliva JC, Gallego M, et al. Clinical and Safety Outcomes of Long-Term Azithromycin Therapy in Severe COPD Beyond the First Year of Treatment. *Chest.* 2018;153(5):1125-33.
38. Naderi N, Assayag D, Mostafavi-Pour-Manshadi SM, Kaddaha Z, Joubert A, Ouellet I, et al. Long-term azithromycin therapy to reduce acute exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2018;138:129-36.
39. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(3):218-24.
40. Pavord ID, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ. Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma. *Lancet.* 1999;353(9171):2213-4.
41. 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.
42. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. [cited 2019 Aug 01]. Available from: <http://www.ginaasthma.org/>
43. Esteban-Gorgojo I, Antolín-Amérigo D, Domínguez-Ortega J, Quirce S. Non-eosinophilic asthma: current perspectives. *J Asthma Allergy.* 2018;11:267-81.
44. Gauthier JM, Hachem RR, Kreisel D. Update on Chronic Lung Allograft Dysfunction. *Curr Transplant reports.* 2016;3(3):185-91.
45. Gerhardt SG, McDyer JF, Girgis RE, Conte JV, Yang SC, Orens JB. Maintenance azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome: results of a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(1):121-5.
46. Verleden GM, Vanaudenaerde BM, Dupont LJ, Van Raemdonck DE. Azithromycin reduces airway neutrophilia and interleukin-8 in patients with bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(5):566-70.
47. 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:CD011825.
48. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med.* 2012;366(20):1881-90.
49. Grayston JT, Kronmal RA, Jackson LA, Parisi AF, Muhlestein JB, Cohen JD, et al.; ACES Investigators. Azithromycin for the secondary prevention of coronary events. *N Engl J Med.* 2005;352(16):1637-45.
50. Bergman M, Huikko S, Huovinen P, Paakkari P, Seppälä H; Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance (FiRe Network). Macrolide and azithromycin use are linked to increased macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(11):3646-50.
51. Cizman M. The use and resistance to antibiotics in the community. *Int J Antimicrob Agents.* 2003;21(4):297-307.
52. Čizman M, Bajec T, Korošec A. Poraba antibiotikov v Sloveniji in drugod po svetu. [cited 2019 Aug 22]. Available from: http://www.szpz.info/content/2018/podiplomskitecaj/Milan_Cizman_Tom_Bajec_Ales_Korošec-Poraba_antibiotikov_v_sloveniji_in_drugod.pdf
53. Paragi M, Mioč V, Kastrin T, Kraigher A, Čretnik Žohar T. Slovenska skupina za meningitise. Invazivne pneumokokne okužbe po uvedbi cepljenja s konjugiranim cepivom v nacionalni program cepljenja. *Med Razgl.* 2016;55:121-31.
54. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike. Slovenija 2011. [cited 2019 Aug 22]. Available from: <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz/dokumenti/bakterijska-obcutljivost-v-sloveniji-2011.pdf>
55. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike. Slovenija 2017. [cited 2019 Aug 22]. Available from: http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz/dokumenti/skuopz_porocilo_2017_CIP.pdf
56. Kastner U, Guggenbichler JP. Influence of macrolide antibiotics on promotion of resistance in the oral flora of children. *Infection.* 2001;29(5):251-6.
57. Taylor SL, Leong LEX, 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.
58. Tramper-Stranders GA, Wolfs TF, Flear A, Kimpen JL, van der Ent CK. Maintenance azithromycin treatment in pediatric patients with cystic fibrosis: long-term outcomes related to macrolide resistance and pulmonary function. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(1):8-12.
59. Tramper-Stranders GA, van der Ent CK, Gerritsen SA, Flear A, Kimpen JL, Wolfs TF. Macrolide-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in cystic fibrosis patients: is there transmission to household contacts? *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(3):665-8.
60. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, et al.; Study Group participants. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut.* 2013;62(1):34-42.
61. Tepeš B, Vujasinović M, Šeruga M, Stefanović M, Forte A, Jeverica S. Randomized clinical trial comparing 10-day sequential, 7-day concomitant and 7-day standard triple therapies for *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(6):676-83.

62. Haworth CS, Banks J, Capstick T, Fisher AJ, Gorsuch T, Laurenson IF, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax*. 2017;72:ii1-64.
63. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al.; ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(4):367-416.
64. Grosset J, Ji B. Prevention of the selection of clarithromycin-resistant *Mycobacterium avium-intracellulare* complex. *Drugs*. 1997;54:23-7.
65. Hosono Y, Kitada S, Yano Y, Mori M, Miki K, Miki M, et al. The association between erythromycin monotherapy for *Mycobacterium avium* complex lung disease and cross-resistance to clarithromycin: A retrospective case-series study. *J Infect Chemother*. 2018;24(5):353-7.