

Aikuisten astma, sen taustatekijät ja antibioottien merkitys hoidon osana

Kirjallisuuskatsaus

Vilma Hosio

Syventävien opintojen kirjallinen työ
Keuhkosairausoppi ja kliininen allergologia
Turun yliopisto, Lääketieteellinen tiedekunta

Kevät 2023

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Oppiaine: Keuhkosairausoppi ja kliininen allergologia

Tekijä: Vilma Hosio

Otsikko: Aikuisten astma ja antibioottien merkitys hoidon osana

Ohjaaja: Arja Viinanen, LT, EL, Turun yliopisto ja TYKS Keuhkosairauksien vastuualue

Sivumäärä: 49 sivua

Päivämäärä: 7.4.2023

Tämä syventävien opintojen kirjallisenä työnä laadittu kirjallisuuskatsaus käsittelee aikuisten astmaa, sen taudinkuvaa, taustatekijöitä, liitännäissairauksia sekä antibiootteja astman lyhyt- ja pitkäaikaishoidon osana. Lisäksi siinä käsitellään lyhyesti antibioottien käyttömääriä astmaatikoilla sekä antibioottien haittoja ja vaikutuksia mikrobiomiin.

Astma on kansantaloudellisesti varsin merkittävä, krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus. Se on sairautena varsin heterogeeninen, ja taudinkuvassa on suurta vaihtelua yksilöiden välillä. Lääkehoidon perustan muodostavat keuhkoputkien tulehdusta rauhoittavat inhaloitavat glukokortikoidit sekä tarvittaessa oirelääkkeenä käytettävät keuhkoputkia avaavat lääkeaineet. Näiden lisäksi vaikeammissa astmamuodoissa voidaan käyttää biologisia lääkkeitä, atsitromysiiniä ja systeemisiä glukokortikoideja. Astmasta on tunnistettu erilaisia tulehduksellisia alatyyppejä, ja viime vuosina lääkettä on lisääntyvästi suunnattu tulehduksellisen alatyypin perusteella. Tärkeimmät tulehdukselliset alatyypit ovat eosinofiilinen ja neutrofiilinen astma. Keuhkojen mikrobiomilla lienee merkitystä astmaan sairastumisessa sekä astman vaikeutumisen – erityisesti atyyppiset bakteerit on yhdistetty vaikeampaan taudinkuvaan. Keuhkojen mikrobiomissa on havaittu eroja verrattaessa astmaa sairastavia terveisiin verrokkeihin.

Nykyisissä hoitosuosituksissa antibiooteista vain atsitromysiiniä suositellaan käytettäväksi astman pitkäaikaishoidossa – sitäkin vain vaikeassa, ensisijaisesti neutrofiilisessä astmassa. Kolmesti viikossa annosteltava matala-annoksinen atsitromysiini vaikuttaa tutkimuksissa vähentävän pahenemisvaiheita, ja lisäksi sillä on mahdollisesti myös elämänlaatua parantava vaikutus. Myös muita makrolideja astman pitkäaikaishoidossa on tutkittu, ja vaikka niillä on vaikutusta neutrofiilisen tulehduksen merkkiaineiden ilmenemiseen, ei niillä ole saavutettu pysyvää vastetta astman hoidossa.

Pahenemisvaiheissa antibiootteja ei suositella rutiinimaisesti käytettävän, ellei pahenemisvaiheeseen liity selkeästi ylä- tai alahengitysteiden bakteeri-infektiota. Telitromysiinin on havaittu nopeuttavan pahenemisvaiheesta toipumista, mutta sen maksatoksisuus estää lääkkeen käytön. Muutoin antibiootteihin liittyviä tyypillisiä haittoja ovat ruoansulatuskanavan haitat ja allergiset reaktiot. Atsitromysiiniin liittyy myös riski QT-ajan pidentymiselle, mikä altistaa rytmihäiriöille. Haittojen ilmenemiseen voidaan vaikuttaa potilasvalinnalla.

Antibiootteja käytetään astman pahenemisvaiheissa yli suositusten. Merkkiaine prokalsitoniinin määrittäminen pahenemisvaiheiden yhteydessä näyttäisi vähentävän turhien antibioottikuurien määräämistä. Tämä on tärkeää, sillä turhat antibioottikuurit ja antibioottien liikakäyttö lisäävät mikrobilääkeresistenssin kehittymistä, mikä on suuri maailmanlaajuinen ongelma. Tutkimuksissa atsitromysiinin pitkäaikaiskäyttö vaikuttaisi lisäävän mikrobilääkeresistenssiä.

Mikrobilääkeresistenssin kehittymisestä huolimatta vaikean astman hoito matala-annoksisella atsitromysiinillä vaikuttaisi olevan kustannustehokasta.

Avainsanat: astma, antibiootit, makrolidit, mikrobiomi, atsitromysiini

Sisällysluettelo

1	Johdanto	2
2	Yleistä astmasta	4
2.1	Kansantaloudellinen merkitys	4
2.2	Astman alatyypit	5
2.3	Astman patofysiologiaa	7
2.4	Vaikean astman komorbiditeetit	9
2.5	Nykyisten hoitosuositusten päälinjaukset	11
3	Makrolidit astman pitkäaikaishoidossa	14
3.1	Atsitromysiini	15
3.2	Klaritromysiini	18
3.3	Roksitromysiini	20
3.4	Vaikutukset muiden astmalääkkeiden tarpeeseen	21
4	Antibiootit astman pahenemisvaiheiden hoidossa	22
4.1	Astman pahenemisvaiheen tausta	22
4.2	Makrolidit astman pahenemisvaiheen hoidossa	23
4.3	Muut antibiootit	25
4.4	Antibiootteja puoltavat merkkiaineet astman pahenemisvaiheessa	25
5	Antibioottien haitat	28
6	Antibioottien vaikutus mikrobiomiin	31
6.1	Mikrobiomi astmaatikoilla	31
6.2	Atyyppiset bakteerit	32
6.3	Antibioottien käytön vaikutus mikrobiomiin	33
7	Antibioottien käyttömäärät astmaatikoilla	36
8	Yhteenveto	37
	Lähteet	39

1 Johdanto

Astma on krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus, jossa keskeistä ovat keuhkoputkien limakalvon tulehdustila, keuhkoputkien seinämien sileän lihaksen tavallisesta poikkeava supistumistaipumus sekä näistä johtuva alempien hengitysteiden vaihteleva ahtautuminen. Astma on sairautena varsin heterogeeninen – siitä on tunnistettavissa useita eri alatyyppejä ja taudinkuvassa voi olla suurta yksilöllistä vaihtelua. Vaikka suurella osalla potilaista astman taudinkuva vaikuttaa olevan varsin lievä, on astma sairautena kuitenkin kansantaloudellisesti merkittävä.

Ajantasaisissa hoitosuosituksissa astman lääkehoidon perustan muodostavat keuhkoputkien tulehdusta hillitsevät inhaloitavat glukokortikoidit sekä inhaloitavat keuhkoputkia avaavat lääkkeet. Näiden lisäksi erityisesti vaikeiden astmamuotojen hoitoon on täysin uusien lääkkeiden kehittämisen lisäksi pyritty löytämään toimivia lääkkeitä muun muassa antibiooteista. Niistä eniten on tutkittu makrolidiryhmän lääkkeitä. Tällä hetkellä voimassa olevissa hoitosuosituksissa ei kuitenkaan suositella antibioottien rutiininomaista käyttöä osana astman tai sen pahenemisvaiheen hoitoa – niiden käyttö on rajattu lähinnä erikoistilanteisiin ja vaikean astman liittäishoidoksi.

Tässä syventävien opintojen opinnäytetyönä laaditussa kirjallisuuskatsauksessa tarkastellaan aikuisten astman taudinkuvaa sekä antibioottien merkitystä ja käyttöä aikuisten astman lyhyt- ja pitkäaikaishoidossa. Aluksi käsitellään astman kansantaloudellista merkitystä, patofysiologiaa, tärkeimpiä alatyyppejä ja liittäissairauksia sekä ajankohtaisesti yleisesti hyväksytyyn lääkehoidon päälinjauksia. Tämän jälkeen tarkastellaan antibiootteja osana astman pitkäaikaishoitoa ja pahenemisvaiheen hoitoa. Tässä yhteydessä kiinnitetään erityisesti huomiota siihen, miten antibiootit osana astman hoitoa vaikuttavat astman hoitotasapainoon, muiden astmalääkkeiden tarpeeseen ja yleiseen elämänlaatuun astmapotilailla. Lisäksi tarkastellaan, onko antibiootihoidolla vaikutusta astman pahenemisvaiheen ohittumiseen ja onko tutkimuksissa havaittu antibiootihoidon puoltavia merkkiaineita. Koska suuri osa aiheeseen sopivista tutkimuksista käsittelee erityisesti makrolidiryhmän antibiootteja, on tässä kirjallisuuskatsauksessakin painopiste makrolideissa. Tämän jälkeen käsitellään antibiootihoidon liittyviä haittoja sekä antibiootihoidon vaikutusta keuhkojen mikrobiomiin. Lopuksi tarkastellaan vielä antibioottien käyttömääriä astmaa sairastavilla.

Kirjallisuuskatsausta varten perehdyttiin aluksi ajantasaisiin suomalaisiin ja kansainvälisiin astman hoitosuosituksiin sekä suomalaisiin alan oppikirjoihin. Tämän jälkeen tehtiin tietokantahakuja keskeisimmistä lääketieteellisistä tietokannoista (PubMed, Cochrane). Myös haun tuloksina saatujen artikkelien lähdeluetteloita käytiin läpi. Saaduista hakutuloksista pyrittiin pääosin rajaamaan ennen vuotta 2000 julkaistut artikkelit pois, jotta saatu tieto olisi mahdollisimman ajantasaista. Samoin rajattiin pois lapsipotilaisiin keskittyneet julkaisut, sillä tässä katsauksessa keskityttiin antibioottien käyttöön aikuisilla astmapotilailla.

2 Yleistä astmasta

Astma on krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus, jossa keskeistä ovat hengitysteiden sileän lihaksen hyperreaktiviteetista johtuva vaihteleva keuhkoputkien supistuminen sekä alahengitysteiden limakalvojen krooninen inflammaatio. Astmaan sairastumisriskiin vaikuttavat paitsi perintötekijät ja elintavat, myös erilaiset ympäristötekijät, kuten yksilön altistuminen ympäristön erilaisille mikrobeille ja allergeeneille. (1–3) On myös viitteitä siitä, että hengitysteiden mikrobiomin koostumuksella olisi vaikutusta astmaan sairastumisessa (4).

Astmalle tyypillisiä oireita ovat keuhkoputkien lihaskerroksen supistumisen aiheuttamasta alempien hengitysteiden ahtautumisesta johtuvat hengenahdistus ja uloshengityksen vinkuna sekä keuhkoputkien limakalvojen tulehduksesta johtuvat limaisuus ja yskä. Oireet ovat usein voimakkuudeltaan hyvin vaihtelevia ja esiintyvät kohtausittain. Tyypillisten oireiden lisäksi astmadiagnoosin asettamiseksi vaaditaan objektiivisin mittarein todettu keuhkoputkien ahtautumisen vaihtelu tai sen selkeä helpottuminen astmalääkkeillä. Perustasolla diagnostiikassa tavallisimmin käytettyjä menetelmiä aikuisilla ovat spirometria bronkodilataatiokokeella, PEF-seuranta ja lääkehoitokokeilu inhaloitavalla glukokortikoidilla, sekä allergiatestit ja eosinofilian määrittäminen verikokein. (1,3) Vaikeissa tapauksissa sekä ammattitautiepäilyissä on erikoissairaanhoidossa saatavilla lisää menetelmiä, kuten metakoliinialtistuskoe ja uloshengityksen typpioksidipitoisuuden mittaaminen, diagnostiikan tarkentamiseksi ja astman alatyypin määrittämiseksi (3,5).

2.1 Kansantaloudellinen merkitys

Suomessa noin 6–10 prosenttia väestöstä saa jossain vaiheessa elämänsä astmadiagnoosin. Kehittyneiden lääkehoitojen ansiosta kuolleisuus astmaan on kuitenkin Suomessa erittäin vähäistä. (1,3) Astman kansantaloudellinen merkitys on Suomessa kuitenkin huomattava. Vuonna 2017 suoritetussa laajassa suomalaisessa väestön terveystutkimuksessa (FinTerveys 2017) kyselyyn osallistuneista miehistä kymmenen prosenttia ilmoitti saaneensa joskus elämänsä aikana lääkärin asettaman astmadiagnoosin. Naisilla vastaava osuus oli hieman korkeampi, 14 %. Tämän pohjalta arvioiden Suomessa olisi siis noin vajaat puoli miljoonaa joskus astmadiagnoosin saanutta henkilöä. (6) Tutkimuksessa astman esiintyvyys oli suurempi kuin edellisessä laajassa väestön terveystutkimuksessa vuonna 2011. Edeltävän viikon aikana astmalääkkeitä raportoi käyttäneensä kaikista tutkituista miehistä 7 % ja naisista 10 % – astmadiagnoosin joskus saaneista hieman yli puolet (57 % ja 59 %) raportoi

käyttäneensä astmalääkkeitä samana ajanjaksona. Lääkkeiden käyttömäärien perusteella astman taudinkuva vaikuttaa suurella osalla astmaatikoista olevan varsin lievä. Toisaalta astmalääkkeiden käyttö lisääntyy ikääntymisen myötä. (6) Suomessa astma on kolmanneksi yleisin erityiskorvattava sairaus, jota yleisempiä ovat vain verenpainetauti ja diabetes (5). Myös globaalisti tarkasteltuna astman merkitys on huomattava – maailmanlaajuisesti astman esiintyvyydeksi on arvioitu noin 334 miljoonaa (7). Kustannuksia aiheuttavat erityisesti astman vaikeat muodot sekä toistuvat pahenemisvaiheet (8).

Kansantaloudellisia kustannuksia aiheuttaa myös työperäinen ammattiastma, joka on meluvamman jälkeen yksi yleisimmistä työikäisillä vahvistetuista ammattitaudeista. Tuoreimmista julkaistuissa tilastoissa vuodelta 2018 ammattiastmaepäilyjä oli koko Suomessa 370, ja niistä ammattiastmaksi vahvistettiin 52. Tyypillisiä ammattiastman aiheuttajia ovat homesienet, jauhot, eläinperäiset altisteet sekä erilaiset kemikaalit. Pidemmällä aikavälillä tarkasteltuna todettujen ammattiastmojen määrä vaikuttaisi olevan laskusuuntainen. (9)

2.2 Astman alatyypit

Vaikka astmaan assosioituvia geenejä on tunnistettu useita ja perimällä on selkeästi merkitystä sairastumisessa, ei astman jako eri genotyypeihin perimän perusteella ole mahdollista – vaikuttavia geenejä ja niiden ilmenemiseen vaikuttavia epigeneettisiä tekijöitä on hyvin paljon, eivätkä ne yksinään selitä yksilön sairastumista astmaan (10). Astmasta tunnetaan erilaisia alatyyppejä, joita on aluksi pyritty luokittelemaan erilaisten ilmiöiden eli fenotyyppien perusteella, ja sittemmin viime vuosina eri tautimekanismien eli eri endotyyppien perusteella. Tavallisesti toisistaan erotettavia fenotyypejä ovat olleet esimerkiksi aikuisiällä ja lapsuudessa alkava astma, hengitystieinfektion yhteydessä ensimmäisen kerran oireileva astma, lihavuuteen liittyvä astma sekä tupakointiin tai pitkään pölyaltistukseen liittyvät astmat. Eri alatyyppeihin liittyy tyypillisesti erilaisia liitännäissairauksia, kuten keuhkohtaumatauti tupakointiin liittyvään astmaan ja uniapnea tai muu hengitysvajaus ylipainoon liittyvään astmaan. Lääkehoidon valinnassa keskeistä on kuitenkin endotyypin tunteminen. Endotyypit luokitellaan eosinofiilisen ja neutrofiilisen tulehdusmekanismin perusteella. Eosinofiiliset tautimuodot tunnetaan paremmin, ja ne ovat allerginen eosinofiilinen ja ei-allerginen eosinofiilinen astma. Neutrofiilinen ja vähägranulosyyttinen astma ovat huonommin tunnettuja. Myös eosinofiilisen ja neutrofiilisen astman sekamuotoa tavataan. (1–3)

Allerginen eosinofiilinen astma todetaan tyypillisimmin nuoruusiässä, ja sen liitännäissairauksina tavataan tyypillisimmin allergista nuhaa ja konjunktiviittia (11). Allergista eosinofiilistä astmaa sairastavalla potilaalla on allergiatestein (ihotestein tai seerumista) todettavissa oleva IgE-välitteinen allergia jollekin hengitettävälle allergeenille, esimerkiksi siitepölylle tai eläimen hilseelle. Potilaan astmaoireilu pahenee hengitettävälle allergeenille altistumisen jälkeen. Eosinofiilien määrä on suurentunut potilaan veri- ja yskösnäytteissä merkinä eosinofiilisestä tulehduksesta. (1,2)

Ei-allerginen eosinofiilinen astma todetaan tyypillisimmin myöhäisemmässä vaiheessa aikuisikää, ja sen tyypillisimpänä liitännäissairautena tavataan kroonista polypoottista rinosinuiittia (11). Tässä astmatyypissä potilaan allergiatesteissä ei ole havaittavissa IgE-välitteistä herkistymistä, mutta verinäytteessä tai yskösnäytteessä on eosinofiliaa.

Molemmissa eosinofiilisen astman alatyypeissä havaitaan uloshengityksen suurentuneet typpioksiditasot (FeNO) merkinä tyypin 2 tulehduksesta. (1) Eosinofiilisissä astmoissa tärkeimmät seurattavat tutkimukset helpon toistettavuutensa vuoksi ovat veren eosinofiilisten granulosityttien määrä sekä uloshengityksen typpioksidipitoisuus.

Neutrofiilinen astma ilmenee useimmiten aikuisiällä. Siinä ei havaita IgE-välitteistä herkistymistä eikä eosinofiliaa potilaan veri- tai yskösnäytteessä. Sen sijaan indusoidussa yskösnäytteessä (12), bronkoskopiassa otetussa limanäytteessä tai keuhkoputkien limakalvolta otetussa koepalassa havaitaan usein tavallista suurempi neutrofiilien määrä. (1) Seerumin C-reaktiivisen proteiinin (CRP) pitoisuus voi myös olla koholla viitaten systeemitason tulehdukseen (3). Neutrofiilisen astman tunnistamiseen ei nykyisin ole sille spesifiä, helposti toistettavaa merkkiainetta, kuten esimerkiksi verikoetta. Lisäksi neutrofiilisen tulehduksen arviointia vaikeuttavat useat sekoittavat tekijät – sekä infektiot että edeltävä glukokortikoidilääkitys vaikuttavat neutrofiliaa lisäten (3). Toisaalta glukokortikoidit vaikuttavat myös tyypin 2 tulehdusta hillitsevästi, mikä osaltaan voi johtaa vaikutelmaan neutrofiilisen tulehduksen suhteellisesta lisääntymisestä (2).

Vähägranulosyyttinen astma on astman endotyypeistä huonoiten tunnettu. Siinä indusoidussa yskösnäytteessä tai keuhkoputkien limakalvobiopsiassa ei havaita eosinofiliaa tai neutrofiliaa. (2,3)

2.3 Astman patofysiologiaa

Hengitysteiden epiteelin merkitys astmatulehduksen synnyssä on merkittävä – epiteeli paitsi säätelee tulehdusvasteen aiheuttavien aineiden pääsyä elimistöön, myös tuottaa tulehdusreaktiota lisääviä sytokiineja epiteelisolujen pinnan reseptorien ohjaamana.

Hengitysepiteelin immuunivastetta aktivoivia tekijöitä voivat olla esimerkiksi inhaloitavat allergeenit, hengitysteitä ärsyttävät yhdisteet kuten kemikaalit ja tupakansavu sekä virus- ja bakteeri-infektiot. Immuunivasteen ja sytokiinien erityksen laukaisevat tekijät vaihtelevat suuresti yksilöiden välillä, ja tulehdusvasteen syntyyn vaikuttavat myös yksilöiden väliset erot keuhkoputkien limakalvon mikrobiomissa (13). Epiteelisolujen tuottamat sytokiinit aktivoivat edelleen tulehdusvastetta paitsi suoraan hengitysepiteelillä paikallista immuunivastetta stimuloiden, myös muun muassa dendriittisolujen välityksellä muualla elimistössä. (10)

Sytokiiniympäristön aktivoitessa tyypin 2 inflammaation syntyy eosinofiilinen tulehdus, joka on allergisen ja ei-allergisen eosinofiilisen astman taustalla. Tyypin 2 inflammaatiota tavataan astman lisäksi tyypillisesti myös muissa allergisissa ja eosinofiilisissa sairauksissa, kuten atooppisessa ihottumassa, ja se reagoi yleensä hyvin glukokortikoidihoitoon. Tyypin 2 inflammaation synnyssä keskeisiä immuunijärjestelmän soluja ovat erityisesti tyypin 2 auttajalymfosyytit (Th2), eosinofiiliset granulositytit, mast- eli syöttösolut ja immunoglobuliini E:tä (IgE) tuottavat plasmakolut. Tyypin 2 tulehduksessa keskeisiä sytokiineja ovat muun muassa edellä mainittujen Th2-lymfosyyttien tuottamat interleukiinit IL-4, IL-5 ja IL-13. Sytokiinit vaikuttavat lisäten eosinofiliaa, plasmakolujen IgE-tuotantoa, limantuottoa sekä keuhkoputkien sileän lihaksen hyperreaktivateettia. Syöttösolut vapauttavat IgE:n vaikutuksesta histamiineja ja erilaisia proteaaseja, jotka aiheuttavat verisuonten seinämien permeabiliteetin lisääntymistä ja sen kautta kudosturvotusta. Eosinofiliassa keskeisessä osassa on erityisesti IL-5, joka lisää eosinofiilien proliferaatiota ja parantaa niiden selviämistä perifeerisissä kudoksissa. Eosinofiilit tuottavat proinflammatorisia eli tulehdusvastetta stimuloivia sytokiineja ja vapauttavat sytotoksisia proteiineja, jotka myös lisäävät tulehdusreaktion voimakkuutta. (2,10,14)

Edellä kuvattua tyypin 2 tulehdusta ja siihen liittyvien sytokiinien yliekspressiota ei kuitenkaan havaita kaikilla astmaatikoilla, sillä vain noin puolessa aikuisten astmatapauksista on kyseessä tyypin 2 tulehdus. Muiden astman endotyypin tulehdusmekanismit ovat huonommin tunnettuja, muun muassa sen vuoksi, että niiden mallintaminen eläinkokein on haastavaa. Toistaiseksi ei ole myöskään löydetty selkeitä vain näihin endotyyppeihin

assosioituvia merkkiaineita. (14) On havaittu, että mikäli astman taustalla on muu kuin tyypin 2 tulehdus, astma reagoi yleensä huonommin glukokortikoidihoitoon. Keskeisiä sytokiineja muissa kuin tyypin 2 tulehduksissa ovat muun muassa interleukiinit IL-6 ja IL-8 sekä tuumorinekroositekijä TNF α . Nämä houkuttelevat paikalle lisää immuunijärjestelmän soluja. Neutrofiilissä astmassa on taustalla lisääntynyt Th1- ja Th17-tyyppinen tulehdus. (14) Lisäksi on esitetty arvioita, että näissä tapauksissa inflammaation taustalla voisi olla hengitysteiden epiteelikudoksen ja luontaiseen immunitettiin kuuluvien alveolaaristen makrofagien aktivoituminen esimerkiksi jonkin ympäristötekijän tai bakteerin endotoksiinin vaikutuksesta, mikä puolestaan aiheuttaisi proinflammatoristen sytokiinien erittymisen. Erityisesti tämän luontaisen immunitetin aktivoituminen vaikuttaa olevan keskeistä tulehdusreaktion synnyssä – neutrofiilistä astmaa sairastavien potilaiden yskösnäytteissä verrattuna muihin astman alatyyppeihin on havaittavissa huomattavasti enemmän luontaisen immunitetin reseptorien (muun muassa TLR-2 ja TLR-4) ja tulehdusvälittäjäaineiden (IL-8, IL-1 β , TNF α , CD-14) mRNA-ekspressiota (15). Neutrofiileistä erittyvät yhdisteet, kuten neutrofiilielastaasi ja myeloperoksidaasi, vaurioittavat epiteelisoluja (14).

Bakteerien merkitys astman patofysiologiassa on vielä suurelta osalta tuntematon. On tiedossa, että hengitetyt mikrobit voivat lisätä tulehdusreaktiota hengitysteissä johtaen tulehdussellisten keuhkosairauksien, kuten astman, pahenemiseen. Astmaa sairastavien ja terveiden verrokkien välillä on havaittu eroja hengitysteiden mikrobiomissa sekä bakteeriperäisten solunulkoisten vesikkelien (extracellular vesicle, EV) ja bakteeriperäisen mikro-RNA:n (miRNA) esiintymisessä hengitysteissä. Solunulkoiset vesikkelit vaikuttavat solujenväliseen viestintään, ja ne ovat nanometrien kokoisia lipidivaipan suojaamia vesikkeleitä, jotka voivat sisältää esimerkiksi paloja DNA:sta, mRNA:ta, miRNA:ta, proteiineja tai lipidejä. Mikro-RNA:t ovat yksijuosteisia, lyhyitä RNA-pätkiä, jotka vaikuttavat sekä luontaisen että hankitun immunitetin solujen geenien ilmentymiseen. (16) Hiirillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu, että sisäilmapölyssä tavallisten mikrobien (*Staphylococcus aureus*, *Esterichia Coli*) EV:t lisäävät erityisesti neutrofiilistä tulehdusta ja siihen assosioituvien sytokiinien (esimerkiksi IL-6) sekä Th1- ja Th17-solujen määrää hengitysteissä (17–19). Ei-eosinofiilistä astmaa sairastavilla on myös havaittu seerumissa korkeampia IgG-vasta-ainepitoisuuksia sisäilman mikrobien EV-molekyyleille (20,21). Terveiden ja astmaa sairastavien seerumin miRNA-profiileissa on myös havaittu eroavaisuuksia (22). Indusoidun ysköksen suuri miRNA-määrä näyttää liittyvän vaikeaan astmaan ja erityisesti neutrofiiliseen tulehdukseen (23). Sekä EV-molekyylit että miRNA

voivat tulevaisuudessa tarjota potentiaalisia merkkiaineita tulehdustyyppien määrittämistä varten, sillä ne ovat hyvin säilyviä, niitä voidaan tutkia helposti saatavista näytteistä (muun muassa veri- ja virtsanäytteestä) ja niiden merkitys vaikuttaa olevan suuri erityisesti neutrofiilisessä tulehdusreaktiossa.

Myös hengitysteiden bakteerikanta voi vaikuttaa hengitysteiden tulehdussoluprofiiliin ja siten immuunivasteen ja tulehdusvasteen laatuun. Eräissä tutkimuksissa niillä astmaatikoilla, joiden alahengitystienäytteistä löytyi PCR-testauksessa atyyppinen bakteeri-infektio, havaittiin myös enemmän mast-soluja ja T-lymfosyyttejä keuhkoputkibiopsiassa verrattuna PCR-negatiivisiin astmaa sairastaviin (24). Neutrofiiliseen astmaan puolestaan liittyy huomattavasti muita astman alatyyppejä useammin jonkin patologisen bakteerin kolonisaatiota ja endotoksiinien määrän lisääntymistä hengitysteissä (jopa 43 % yskösnäytteistä bakteerikasvua, vastaavat luvut eosinofiilisessä astmassa 8 % ja vähägranulosyyttisessä 0 %) (15). Yksittäisistä bakteereista erityisesti *Haemophilus influenzae* esiintyvyys vaikuttaa olevan suurentunut neutrofiilistä astmaa sairastavilla (25).

Tulehdustyyppistä riippumatta astmassa on aina havaittavissa hengitysteiden epiteelivaurio (2). Tulehdusreaktio hengitysteissä voi pitkittyessään johtaa hengitysteiden kudosten patologiseen uudelleenmuovautumiseen, joka on palautumatonta ja vaikuttaa pysyvästi hengitysfunktioon. Kroonisen inflammaation myötä voi vähitellen kehittyä keuhkoputkien epiteelisolujen hyperplasiaa, keuhkoputkea ympäröivän sileän lihaksen määrä voi lisääntyä ja sidekudoksen määrä voi lisääntyä aiheuttaen keuhkoputkien arpeutumisen. Limakalvon turvotus lisääntyy limakalvonalaisten verisuonten määrän lisääntymisen ja tulehdussoluinfiltraation myötä. Lisäksi pitkittyvä tulehdus voi aiheuttaa paitsi submukoottisten limarauhasen hyperplasiaa, myös metaplasiaa limaa tuottavissa pikarisoluissa sekä huonontaa hengitysteiden värekarvatoimintaa. Edellä mainitut muutokset ahtauttavat keuhkoputkia entisestään ja lisäävät limantuotantoa sekä pahentavat hyperreaktivateettia heikentäen astman hoitotasapainoa ja vaikeuttaen obstruktiota. Ne myös altistavat astman liitännäissairauksien, esimerkiksi bronkiektasioiden, synnylle. (2,10,26)

2.4 Vaikean astman komorbiditeetit

Erilaiset komorbiditeetit, etenkin hoitamattomana, voivat osaltaan pahentaa astmaoireita ja lisätä astman pahenemisvaiheita, mikä vaikeuttaa hyvän astman hoitotasapainon saavuttamista ja voi johtaa liialliseen astmalääkkeiden käyttöön. Myös astmalääkitys voi osaltaan aiheuttaa iatrogeenisia eli hoitoon liittyviä liitännäissairauksia. Erityisesti pitkäaikaiseen systeemisten

glukokortikoidien käyttöön voi liittyä painonnousua, hyperglykemiaa, osteoporoosia, masennusoireilua, ruokatorven refluksitautia sekä pahimmillaan lisämunuaiskuoren lamaa ja hypokortisolismia. (11)

Suhteellisen yleisiä astman liitännäissairauksia ovat ylähengitysteiden krooninen rinosinuiitti sekä allerginen rinokonjuktiviitti. Erityisesti krooninen rinosinuiitti lisää limaisuutta ja astman pahenemisvaiheiden riskiä (11), sillä ylähengitysteiden bakteerikanta ja toistuvat bakteerinfektiot vaikuttavat myös suuresti alahengitysteiden mikrobiomiin (27). Astmaan liittyen on havaittu myös toiminnallisia hengityshäiriöitä, jotka osaltaan voivat aiheuttaa hengenahdistusta, mikä tulkitaan astman oireeksi. Myös psykiatrisia sairauksia, ahdistusta ja masennusta, havaitaan tavallisena astman komorbiditeettina. Astman kaltaista oireilua voivat myös aiheuttaa erilaiset kurkunpään toimintahäiriöt, esimerkiksi äänihuulten toimintahäiriö. (11)

Ylipaino astman komorbiditeettina paitsi vaikeuttaa oireita, myös heikentää glukokortikoidien vastetta, heikentää keuhkofunktiota restriktion kautta sekä lisää pahenemisvaiheiden esiintyvyyttä. Ylipaino lisää hengitysteiden neutrofiliaa, mikä mahdollisesti liittyy lisääntyneeseen tyydyttyneiden rasvahappojen saantiin ravinnosta sekä ylipainosta aiheutuvaan matala-asteiseen systeemitason tulehdukseen. Laihduttamisen on vastaavasti havaittu vähentävän neutrofiliaa. Ylipaino lisää muiden astman komorbiditeettien, uniapnean ja ruokatorven refluksitaudin esiintyvyyttä. Refluksitauti lisää kurkunpään toimintahäiriöitä sekä pahenemisvaiheita, mahdollisesti ruokatorveen nousseen mahansisällön mikroaspiraatioiden kautta. Harvinaisempana astman liitännäissairautena tavataan muun muassa verisuonia affisioivaa systeemistä eosinofiilistä granulomatoottista polyangiittia. (11)

Erityisesti vaikean astman liitännäissairautena todetaan bronkiektasiatautia. On epäselvää, johtuuko astman vaikeahoitoisuus jo olemassa olevasta primaarista bronkiektasiataudista vai johtuvatko bronkiektasiat vaikeasta astmasta – todennäköisesti kyse on molemmista. Bronkiektasiat ovat palautumattomia keuhkoputkien rakenteellisia laajentumia, joissa elastiinin, lihaskudoksen ja ruston määrä on vähentynyt (28). Bronkiektasioissa on yleensä havaittavissa voimakas neutrofiilinen tulehdus (29), ja niiden bakteerikolonisaatio altistaa toistuville alahengitystieinfektioille (1). Ne voidaan diagnosoida radiologisesti keuhkojen ohutleiketietokonekuvauksella. Bronkiektasiat astman liitännäissairautena voidaan jakaa erilaisiin alatyyppeihin – krooniseen infektiin liittyviin bronkiektasioihin ja eosinofiilisiin bronkiektasioihin. Eosinofiilisiin bronkiektasioihin voi liittyä myös allerginen

bronkopulmonaarinen aspergilloosi (ABPA), jossa taustalla on pitkittynyt sienikolonisaatio hengitysteissä. Muutoin eosinofiilisiä bronkiektasioita, joissa kyseessä on eosinofiilisen astman tavoin tyypin 2 tulehdus, arvioidaan olevan noin viidesosa bronkiektasioista. Niiden syntymekanismi on epäselvä, mutta mahdollisesti taustalla voisi olla vaikeassa astmassa hengitysteitä ahtauttavat paksut eosinofiiliset limatulpat. Krooniseen infektiin ja inflammaatioon liittyvien bronkiektasioiden taustalla olevia tekijöitä ovat makrofagien toimintahäiriö, heikentynyt värekarvatoiminta, proteaasien määrän nousu, epiteelivaurio, obstruktio ja gammaproteobakteereita suosiva muutos mikrobiomissa (29,30).

Bronkiektasioiden esiintyvyys astmaatikoilla vaihtelee suuresti tutkimuksen mukaan, vaikean astman yhteydessä esiintyvyys vaihtelee välillä 25–68 % (28,29), lievässä astmassa esiintyvyys on huomattavasti matalampi, vain noin kolme prosenttia (31). Bronkiektasiat vaikean astman komorbidityteettina yleistyvät ikääntymisen myötä (28), ja tähän liittyen veren eosinofilia (28) ja sairaalahoitoa vaativat astman pahenemisvaiheet vaikuttavat myös lisääntyvän (28,30,31). Lisäksi bronkiektasiat astman liitännäissairautena lisäävät riskiä kroonisen hengitysvajauksen kehittymiselle, sekä assosioituvat mittauksissa huonompaan keuhkofunktion verrattuna pelkkää astmaa sairastaviin (30,31).

2.5 Nykyisten hoitosuositusten päälinjaukset

Astman vastikään alkuvuodesta 2022 päivitetty suomalainen Käypä hoito -suositus on pääpiirteiltään hyvin yhteneväinen kansainvälisiin hoitosuosituksiin verrattuna. Astman hoidon keskeisimmät tavoitteet ovat hyvä oirehallinta, pahenemisvaiheiden estäminen, lääkehaittojen estäminen, keuhkofunktion heikkenemisen estäminen sekä työ- ja toimintakyvyn säilyttäminen. Astman kokonaisvaltaisessa hoidossa lääkehoidon lisäksi lääkkeettömän hoidon, potilasneuvonnan sekä terveellisten elämäntapojen merkitys on suuri. (5,32)

Säännöllisen lääkehoidon tärkein lääke on inhaloitava glukokortikoidi (ICS), joka hoitaa hengitysteiden tulehdusta. Astman vaikeusasteen mukaan inhalaatioglukokortikoidiin liitetään hengitysteitä avaavia inhaloitavia lääkkeitä astmaoireiden hallintaan. Näistä tavallisimmat lääkeryhmät ovat keuhkoputkien sileää lihasta relaksoivat beeta₂-agonistit, joita on sekä nopeasti vaikuttavia tarvittaessa otettavia lyhytvaikutteisia (SABA) sekä säännöllisesti annosteltavia pitkävaikutteisia (LABA). Hengitysteitä avaavia lääkkeitä ovat myös muskariinireseptorien kautta vaikuttavat inhaloitavat antikolinergiset lääkkeet, joita on sekä lyhytvaikutteisia (SAMA) että pitkävaikutteisia (LAMA). (5,32)

Lääkityksen määrää säädellään portaittain astman hoitotasapainon mukaan – kun hoitotasapaino on ollut useita kuukausia hyvä, voidaan kokeilla lääkityksen keventämistä ja vastaavasti oireiden lisääntyessä nostetaan hoitavan inhalaatioglukokortikoidin annostusta tai liitetään siihen säännöllisesti otettava pitkävaikutteinen oirelääke. Yksittäisen potilaan kohdalla voi oirelääkkeenä samanaikaisesti olla käytössä sekä beeta₂-agonisteja että antikolinergejä. (5,32) Lievässä astmassa tulehdusta hoitavaksi lääkkeeksi voi riittää myös pelkästään leukotrieenisalpaaja montelukasti. Astman vaikeusasteesta riippumatta kaikille astmaatikoilla tulisi olla jokin tarvittaessa otettava nopeasti vaikuttava oirelääke käytettävissään. (5,32)

Mikäli astmaa ei saada tyydyttävästi hallintaan edellä mainituilla lääkeryhmillä, tai sen tyydyttävään hallintaan vaaditaan jatkuvasti suuria inhalaatioglukokortikoidiannoksia, on kyseessä vaikea astma. Tällöin astman arvion ja hoidon tulisi tapahtua erikoissairaanhoidossa, jossa astman hoitoa voidaan edelleen tehostaa muun muassa biologisin lääkkein tai säännöllisesti otettavalla tablettiglukokortikoidilla tai atsitromysiinilla. (5,32) Suomalaisissa hoitosuosituksissa suositellaan ennen säännöllisen pieniannoksisen atsitromysiinin aloitusta tutkimaan potilaalta yskösnäyte mahdollisten lyhyellä antibioottikuurilla hoituvien bakteerien löytämiseksi sekä atyyppisten mykobakteerien poissulkemiseksi. (5) Atsitromysiinin lisäksi muilla antibiooteilla ei suosituksissa ole käyttöindikaatiota vaikeankaan astman pitkäaikaishoidossa. Atsitromysiiniä suositellaan kokeiltavaksi erityisesti vaikean, ei-eosinofiilisen (tavallisimmin neutrofiilisen) astman alatyypin lisälääkkeenä. Viime aikoina biologisten lääkkeiden merkitys on kasvanut nopeasti, ja ne ovatkin atsitromysiiniin verrattuna ensisijaisia erityisesti vaikean eosinofiilisen astman hoidossa, sillä markkinoille tulleet uudet biologiset lääkkeet ovat suureksi osaksi tyypin 2 tulehduksessa keskeisten välittäjäaineiden (IL-5, IL-4 ja IL-13) estäjiä (32). Lisäksi allergisessa astmassa biologisena lääkkeenä voidaan käyttää immunoglobuliini E:tä estäviä monoklonaalisia vasta-aineita (2,3). Mikäli lääkehoidosta ei saada riittävää vastetta, voidaan vaikean astman hoidoksi harkita myös keuhkoputkien termoplastiaa (32).

Astman pahenemisvaiheesta puhutaan, kun astmaoireet yhtäkkiä lisääntyvät voimakkaasti ja vaikeutuvat niin, että tarvitaan lääkehoidon tehostamista tai potilas hakeutuu oireiden vuoksi terveydenhuoltoon. Astman alatyypillä ei ole vaikutusta hoitosuosituksissa suositeltuun pahenemisvaiheen hoitoon. Lääkehoidossa keskeistä on lyhytvaikutteisen oirelääkkeen annosnosto ja annosteluvälin tihentäminen yhdistettynä tarvittaessa lyhyeen systeemiseen glukokortikoidikuuriin, joka voidaan tarvittaessa aloittaa suonensisäisestikin. Yleisemmin

kuitenkin tablettimuotoinen valmiste riittää. Vaikeassa pahenemisvaiheessa myös lisähappi ja muut hengityksen sekä ventilaation tukimuodot voivat olla tarpeen. Astman pahenemisvaiheen rutiininomaista hoitoa antibioottikuurilla ei suositella, ellei pahenemisvaiheen yhteydessä havaita selkeitä alahengitysteiden bakteeri-infektioon viittaavia löydöksiä – näistä tyypillisimpinä mainittakoon kuume, purulentit yskökset ja pneumoniaan sopivat infiltraatit kuvantamistutkimuksissa. (32) Kansainvälisesti yhtenäisistä hoitosuosituksista huolimatta astman pahenemisvaiheiden hoito vaikuttaa kuitenkin olevan edelleen suboptimaalista, sillä glukokortikoideja käytetään todennäköisesti liian vähän ja antibiootteja vastaavasti yli suositusten (33–35).

3 Makrolidit astman pitkäaikaishoidossa

Antibioottien eli bakteereihin vaikuttavien antimikrobisten lääkeaineiden vaikutusmekanismeissa on suurta vaihtelua. Lääkeaineiden antibakteerinen vaikutus voi perustua bakteerin soluseinämän heikentämiseen, foolihapposynteesin estoon tai bakteerin nukleiinihappojen tai valkuaisainesynteesin häirintään (36). Makrolidit on ainoa antibioottiryhmä, jolla on nykyisin paikka hoitosuosituksissa astman pitkäaikaishoidon lisälääkkeenä (32). Makrolidien lisäksi muita antibioottiryhmiä ei viime vuosina ole juuri tutkittu astman pitkäaikaishoidossa.

Antibakteeristen ominaisuuksien lisäksi makrolideilla on myös muita astmassa hyödyllisiä vaikutuksia – ne ovat lisäksi anti-inflammatorisia ja antiviraalisia (37–41). Makrolidit paitsi vaikuttavat bakteerien proteiinisynteesiin ja vähentävät bakteerien toksiinien tuotantoa, myös vähentävät lymfocytoosia ja proinflammatoristen sytokiinien tuotantoa sekä limaneritystä keuhkoputkien epiteelillä. Lisäksi niiden on havaittu parantavan makrofagien toimintaa ja lisäävän anti-inflammatoristen sytokiinien, kuten IL-10:n ja prostaglandiinien, synteesiä. (41)

Atyyppisten bakteerien, erityisesti solunsisäisten *Mycoplasma pneumoniae* ja *Chlamydia pneumoniae*, esiintymisestä astman yhteydessä on jo pidempään ollut serologisia todisteita. Niiden on ajateltu olevan osallisena paitsi astman pahenemisvaiheiden syntyyn, myös astman yleiseen vaikeahoitoisuuteen. Nämä atyyppiset bakteerit ovat yksi syistä, joiden vuoksi antibiooteista ja erityisesti makrolideista on pyritty löytämään lääkkeitä astmaan. On ajateltu, että makrolidien avulla voitaisiin vaikuttaa keuhkoputkien penisilliineille usein huonosti vastaavien atyyppisten bakteerien kolonisaatioon ja krooniseen infekioon, jonka hoitaminen voisi parantaa astman hoitotasapainoa. (42,43)

Makrolideja suositellaan kokeilemaan erityisesti huonosti glukokortikoidihoitoon vastaavassa, vaikeassa neutrofiilisessä astmassa (3). Tämän syynä lienee vaikean astman varsin yleinen komorbiditeetti, bronkiektasiat, joiden bakteerikolonisaatio osaltaan usein aiheuttaa neutrofiilistä tulehdusreaktiota (2). Makrolidien on myös todistetusti havaittu vähentävän bronkiektasiataudin pahenemisvaiheita (30). Uudet biologiset lääkkeet ovat suureksi osaksi suunnattu eosinofiilisten astman alatyypin hoitoon, jolloin lisälääkkeiden tarve korostuu erityisesti muissa astman alatyypeissä.

Siinä missä makrolideista ensin tutkittiin erityisesti troleandomysiiniä ja erytromysiiniä (44), viime aikoina tutkimus on keskittynyt uudempiin makrolideihin, erityisesti klaritromysiiniin

ja atsitromysiiniin, joiden haitat ovat vähäisempiä. Tutkimuksissa makrolidi on tavallisesti yhdistetty lisälääkkeenä muuhun astmalääkitykseen. Tavallisimpia poissulkukriteereitä ovat olleet akuutti infektio, edeltävä antibioottien käyttö, antibioottiallergiat, jokin muu krooninen keuhkosairaus astman lisäksi ja pitkä tupakointihistoria. Tuorein Cochrane-katsaus makrolideista astman pitkäaikaishoidossa on vuodelta 2021. Sen mukaan makrolidien keskeinen etu lumelääkkeeseen verrattuna on erityisesti astman pahenemisvaiheiden väheneminen. Katsauksen mukaan makrolideilla voi olla lievä myönteinen vaikutus myös astmaoireisiin, astmatestin (ACT, Asthma Control Test) pisteisiin, astmaatikon elämänlaatuun sekä joihinkin keuhkofunktiota kuvaaviin suureisiin. Tehdyistä tutkimuksista kootusta meta-analyysistä ei kuitenkaan selviä, millaisten potilaiden kohdalla nämä hyödyt ilmenevät. (45) Tutkimustulosten vertailua elämänlaadun ja astman oireisuuden kohdalla vaikeuttaa myös se, että eri tutkimuksissa näitä suureita seurataan toisistaan eroavin kyselyin, joiden pisteytys vaihtelee – poikkeuksena astmaa sairastavien elämänlaadun määrittämisessä jo pidempään käytetty standardoitu AQLQ-kysely (Asthma Quality of Life Questionnaire) sekä astman hallinnan arviointiin käytetty astmatesti (ACT, Asthma Control Test).

3.1 Atsitromysiini

Hahn työtovereineen tutki atsitromysiiniä vaikeassa astmassa (46). AZMATICS-tutkimus oli perusterveydenhuollossa toteutettu, satunnaistettu, osittain kaksoissokkoutettu ja lumelääkekontrolloitu tutkimus, jossa potilaat jaettiin kolmeen ryhmään. Ryhmistä kaksi oli kaksoissokkoutettuja, niistä toisessa potilaille annettiin kerran viikossa atsitromysiiniä ja toiselle vastaavasti lumelääkettä. Kolmas ryhmä muodosti avoimen osan tutkimusta, sillä osa vaikeaa astmaa sairastavista potilaista ei suostunut satunnaistamiseen vaan halusi ehdottomasti atsitromysiinilääkityksen – näin ollen avoimessa ryhmässä oli sokkoutettuihin ryhmiin verrattuna enemmän vaikeita astman taudinkuvia, aikuisiällä ja infektion seurauksena puhjennutta astmaa sekä enemmän kroonista sinuiittia. Annettujen antibioottien määrät vaihtelivat hieman; Sokkoutetussa atsitromysiiniryhmässä annostus oli ensimmäisen viikon jälkeen 600 mg kerran viikossa ja avoimessa ryhmässä annostus oli hieman korkeampi, 750 mg kerran viikossa. 12 viikon hoidon jälkeen seuranta jatkettiin yhteensä yhden vuoden ajan. Yhden vuoden kohdalla sokkoutetuissa ryhmissä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa elämänlaatukyselyissä atsitromysiinin ja lumelääkkeen välillä, sen sijaan avoimessa ryhmässä havaittiin tilastollisesti merkittävä paraneminen astman oireissa, astman hallinnassa ja elämänlaadussa verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Pahenemisvaiheiden ilmenemiseen atsitromysiinihoidolla ei tässä tutkimuksessa ollut vaikutusta. Tutkimuksen yhteydessä

ilmenneet haitat olivat lieviä, lähinnä ruoansulatuskanavan haittoja, eikä niiden esiintymisessä ollut merkitsevää eroa atsitromysiiniä ja lumelääkettä saaneiden välillä. Tutkimuksessa ei tehty erillisiä analyysejä astman eri endotyypeillä. (46)

Myöskään AZMATICS-tutkimusta edeltävässä pienemmän tutkimuspopulaation tutkimuksessa atsitromysiini (600 mg) kerran viikossa annosteltuna ei tavallisen astman hoidon lisälääkkeenä parantanut potilaiden elämänlaatua tai vähentänyt merkittävästi inhaloitavien avaavien oirelääkkeiden tarvetta, mutta sillä oli edullinen vaikutus astmaoireisiin lumelääkkeeseen verrattuna. Mahdollisilla *C. pneumoniae* -infektioon viittaavilla serologisilla löydöksillä ei tässä tutkimuksessa ollut merkittävää vaikutusta atsitromysiinin tehoon. (47)

Brusselle työtovereineen tutki atsitromysiiniä vaikeassa, pahenemisvaiheisiin taipuvaisessa astmassa (48). AZISAST-tutkimuksessa tutkittavat satunnaistettiin kahteen ryhmään, joista toiseen kuuluvat saivat astman hoitoon lisälääkkeenä atsitromysiiniä 250 milligrammaa kolmesti viikossa puolen vuoden ajan (ensimmäisellä viikolla 250 milligrammaa viisi kertaa viikossa), kun taas toiseen ryhmään kuuluvat saivat vastaavasti lumelääkettä. Lääkityksen loputtua seuranta jatkettiin vielä neljä viikkoa. Lumelääkkeeseen verrattuna säännöllisen atsitromysiinin havaittiin vähentävän pahenemisvaiheiden ja antibioottihoitoa vaativien alahengitystieinfektioiden määrää tilastollisesti merkitsevästi ei-eosinofiilistä astmaa sairastavilla – seurannan aikana pahenemisvaiheita tai alahengitystieinfektioita oli atsitromysiiniä saaneilla keskimäärin 0.44, kun lumelääkettä saaneilla vastaava luku oli 1.03. Muissa astman endotyypeissä vastaavaa hyötyä atsitromysiinistä ei havaittu.

Elämänlaatukyselyiden pisteissä havaittiin lievä, joskaan ei tilastollisesti merkitsevä paraneminen atsitromysiiniä saaneilla, muissa päätemuuttujissa sen sijaan ei eroja havaittu. Tässäkin tutkimuksessa atsitromysiini oli hyvin siedetty, eikä haittavaikutuksien esiintyvyys eronnut lumelääkettä saaneista. Toisaalta atsitromysiinihoidon myötä makrolideille resistenttien streptokokkien määrässä havaittiin lisääntymistä. Tutkimuksen perusteella erityisesti ei-eosinofiilistä astman alatyyppejä sairastavat voisivat hyötyä atsitromysiinistä lisälääkkeenä. (48)

Viime vuosien merkittävin atsitromysiiniä ja ylipäänsä antibiootteja astman hoidossa koskeva tutkimus lienee AMAZES, jossa Gibson työtovereineen tutki atsitromysiinin tehokkuutta vaikeassa, hoitoresistentissä astmassa, jossa oireet olivat vaikeita keskisuurista tai suurista inhalaatioglukokortikoidien annoksista ja pitkävaikutteisesta keuhkoputkia avaavasta (LAMA

tai LABA) lisälääkkeestä huolimatta (49). Kyseessä oli 420 potilaan aineistolla toteutettu kaksoissokkoutettu tutkimus, jossa osallistujat satunnaistettiin kahteen ryhmään. Toinen ryhmistä sai atsitromysiiniä 500 milligrammaa kolmesti viikossa 48 viikon ajan, toinen vastaavasti lumelääkettä. Lähtötilanteessa ryhmien ominaisuudet olivat varsin samanlaiset. Vuoden seurantaan kuului useiden seurantakäyntien lisäksi puhelimitse tapahtuvia kontroleja. Astma luokiteltiin edelleen eosinofiiliseen ja ei-eosinofiiliseen alatyyppeihin ysköksen tai veren eosinofiilien määrän perusteella. Vuoden seurannassa atsitromysiini vähensi merkittävästi pahenemisvaiheiden ilmaantuvuutta verrattuna lumelääkkeeseen. Lumelääkettä saaneilla pahenemisvaiheita oli keskimäärin 1.9, kun atsitromysiiniä saaneilla vastaava luku oli 1.1. Atsitromysiiniä saaneista suurempi osa säästyi myös täysin ilman pahenemisvaiheita. Myös elämänlaatu parani tilastollisesti merkittävästi atsitromysiiniä saaneilla keskimääräisen eron AQLQ-kyselyn pisteissä ollessa 0.36 pistettä. Atsitromysiinin teho havaittiin molemmissa astman endotyypeissä, eikä tuloksissa ollut merkittävää eroa eosinofiilistä ja ei-eosinofiilistä astmaa sairastavien välillä. Atsitromysiinin havaittiin myös vähentävän ysköksen eosinofiliaa – neutrofiileihin sillä puolestaan ei ollut vaikutusta. Haittavaikutusten ilmenemisessä ei yleisesti ottaen ollut merkittävää eroa atsitromysiiniä ja lumelääkettä saaneiden välillä, paitsi ripulin esiintyvyys oli merkittävästi suurempi atsitromysiiniä saaneilla. (49)

Pari vuotta myöhemmin Gibson työtovereineen hyödynsi AMAZES-tutkimuksessa keräämänsä dataa selvittäessään atsitromysiinin vaikutuksia erityisesti vaikeaa astmaa sairastavilla; AMAZES-tutkimuksesta etsittiin vaikeaa astmaa sairastavat potilaat, ja heidän tutkimustuloksensa analysoitiin uudelleen (50). Vaikealla astmalla tarkoitettiin astmaa, joka suuriannoksisesta inhalaatioglukokortikoidista ja säännöllisesti otettavasta pitkävaikutteisesta avaavasta lääkkeestä huolimatta ei ole hallinnassa, tai sen hallitsemiseksi vaaditaan jatkuvasti vastaava raskas astmalääkitys. Havaittiin, että alkuperäistutkimuksessa suuri osa vaikeaa astmaa sairastavista oli naisia. Tulokset vaikeassa astmassa olivat hyvin samankaltaiset verrattuna alkuperäistutkimukseen, jossa tutkittiin sekä vaikeaa että keskivaikeaa runsasoireista astmaa sairastavia; Atsitromysiini vähensi merkittävästi pahenemisvaiheita sekä paransi elämänlaatua lumelääkkeeseen verrattuna, sekä eosinofiilistä että ei-eosinofiilistä astmaa sairastavilla. (50)

Vaikka vaikeaa astmaa sairastavien osuus kaikista astmaa sairastavista on hyvin pieni, suurin osa astman kuluista aiheutuu juuri vaikeasta, toistuville pahenemisvaiheille alttiista astmasta. AMAZES-tutkimuksen tulosten pohjalta arvioitiin myös atsitromysiinin kustannustehokkuutta vaikeahoitoisen astman lisälääkkeenä. Tutkimuksessa huomioitiin

paitsi atsitromysiinin teho pahenemisvaiheiden estämisessä, myös atsitromysiinihoidon muut myönteiset vaikutukset. Se vähentää käyntejä terveydenhuoltopalveluissa, vähentää resepti- ja itsehoitolääkkeiden käyttömääriä, estää pahenemisvaiheista johtuvaa yksilön tuottavuuden laskua ja vähentää suurten glukokortikoidiannosten käytöstä aiheutuvia liitännäissairauksia. Myös mahdollisesti lisääntyneestä bakteerien antibioottiresistenssistä aiheutuvat kulut huomioitiin. Atsitromysiiniä verrattiin kustannuksiltaan muihin vaikean astman lisälääkkeisiin (tiotropium, monoklonaaliset vasta-aineet, systeemiset glukokortikoidit). Tutkimuksen perusteella atsitromysiinihoito vähensi kauttaaltaan terveydenhuoltokuluja, ja huolimatta mahdollisesta mikrobilääkeresistenssin lisääntymisestä hoito oli kustannustehokasta. Tutkimuksessa rahallisen nettohyödyn arvioitiin olevan jopa 1200 euroa yhtä estettyä pahenemisvaihetta kohden. Rahallisen hyödyn arvioinnissa käytettiin terveydenhuoltokuluja Australiassa. Terveydenhuoltokuluissa luonnollisesti on suuria eroja eri maiden välillä. (51)

Koska suurin osa tutkimuksista on tehty tupakoimattomilla astmaa sairastavilla, Cameron työtovereineen tutki atsitromysiiniä tupakoivilla astmaa sairastavilla (52). Tarvetta tupakoitsijoilla toimivalle lisälääkkeelle olisi, sillä tupakoivilla astman hallinta on yleensä huonompi, keuhkofunktio huononee nopeammin ja heidän astmansa vastaa usein huonosti glukokortikoidihoidolle. Kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa yli viisi askivuotta tupakoineet astmaa sairastavat potilaat satunnaistettiin kahteen ryhmään, joista toinen sai tavallisen astmalääkityksen lisäksi päivittäin 250 mg atsitromysiiniä ja toinen vastaavasti lumelääkettä 12 viikon ajan. Tutkimuksessa atsitromysiinin lisäämisestä ei kuitenkaan ollut mainittavaa hyötyä; 12 hoitoviikon päätteeksi atsitromysiiniä ja lumelääkettä saaneiden välillä ei ollut merkittävää eroa aamuissa PEF-mittauksissa, keuhkofunktiossa (FEV1), keuhkoputkien hyperreaktiviteetissa metakoliinialtistuskokeessa, elämänlaadussa, astmatestissä (ACT, Asthma Control Test) tai keuhkoputkien tulehdusta kuvaavissa laboratorioskokeissa. Mainittavia haittoja ei 12 viikon aikana ilmennyt. Huolimatta siitä, että tutkituilla tupakoitsijoilla oli ei-eosinofiilinen astma, ei lyhyestä hoitajaksosta atsitromysiinillä vaikuttanut olevan heille lisähyötyä astman hoidossa. (52)

3.2 Klaritromysiini

Simpson työtovereineen tutki säännöllisen klaritromysiinin (500 milligrammaa kahdesti vuorokaudessa) vaikutuksia vaikeassa astmassa (37). Lumelääkkeeseen verrattuna klaritromysiinillä oli havaittavissa neutrofiilistä tulehdusta vähentävä vaikutus. Kahdeksan viikon hoidon myötä neutrofiilisessä tulehduksessa keskeisen IL-8:n sekä muiden mitattujen

neutrofiilisen tulehduksen merkkiaineiden (neutrofiilielastaasi, MMP-9) määrä yskösnäytteessä väheni merkittävästi, samoin ysköksen neutrofilia. Eosinofiilisen tulehduksen merkkiaineisiin – eosinofiliaan ja uloshengityksen typpioksidipitoisuuteen – klaritromysiinillä sen sijaan ei ollut merkittävää vaikutusta. Muutokset olivat suurempia ei-eosinofiilisessä astmassa, erityisesti sen neutrofiilisessä alatyypissä. Myös elämänlaatukyselyn (AQLQ) pisteet paranivat hoidon myötä verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Klaritromysiinillä ei kuitenkaan ollut pysyvää vaikutusta – seurannassa jo neljä viikkoa hoidon päättymisestä neutrofiilisen tulehduksen merkkiaineet (neutrofiilit ja IL-8) olivat jälleen lisääntyneet ja elämänlaatukyselyn pisteet huonontuneet. (37)

Myös Sutherland työtovereineen tutki klaritromysiiniä astmaatikoilla, joilla astman hyvä hoitotasapaino oli inhalaatioglukokortikoidista huolimatta saavuttamatta (53). Tutkimuksen tulosten perusteella klaritromysiini flutikasonin lisälääkkeenä ei kuitenkaan vaikuttanut parantavan astman hallintaa, keuhkofunktiota tai elämänlaatua verrattuna lumelääkkeeseen. Sillä ei myöskään ollut vaikutusta uloshengityksen typpioksidipitoisuuteen tai sinuiittien ja nuhan esiintymiseen. Lumelääkkeeseen verrattuna klaritromysiini vähensi hieman keuhkoputkia avaavien oirelääkkeiden tarvetta sekä paransi hieman metakoliinialtistuskokeessa todettua keuhkoputkien hyperreaktiviteettia. Tutkimuksessa selvitettiin myös atyyppisten bakteeri-infektioiden merkitystä, mutta niillä ei kuitenkaan havaittu olevan merkitystä astman hallintaan tai astman alatyypisiin. (53)

Vuosituhanen alussa Kraft työtovereineen tutki klaritromysiiniä astmapotilailla (54). Kuuden viikon hoidon myötä keuhkofunktiossa (FEV1) havaittiin paranemista verrattuna lumelääkettä saaneisiin, mutta vain niillä astmaatikoilla, joilla oli lähtötilanteessa ysköksen PCR-testauksessa atyyppinen bakteeri (*M. pneumoniae* tai *C. pneumoniae*). Sinuiittien määrässä ei hoidon myötä tapahtunut muutoksia, joten keuhkofunktion paraneminen ei oletettavasti tapahtunut sinuiittien vähenemisen kautta. Tutkimuksessa seurattiin myös tulehduksen merkkiaineiden (IL-2, IL-4, IL-5, IL-12 ja TNF α) määrää bronkoskopian yhteydessä otetussa keuhkoputkibiopsiassa ja limanäytteessä (BAL). Alkutilanteessa tulehdusmarkkerien määrä oli samankaltainen atyyppisen bakteerin esiintymisestä riippumatta. Klaritromysiinihoidon myötä havaittiin koepalassa TNF α :n väheneminen ja BAL-huuhteessa TNF α :n ja IL-12:n väheneminen, atyyppisten bakteerien yhteydessä myös IL-5:n määrä BAL-huuhteessa oli vähentynyt klaritromysiinihoidon myötä verrattuna lumelääkettä saaneisiin. (54)

Vanhemmissa tutkimuksissa säännöllisen klaritromysiinin on havaittu vähentävän eosinofiliaa sekä eosinofiilien vapauttamien toksisten yhdisteiden määrää veri- ja yskösnäytteissä sekä vähentävän keuhkoputkien hyperreaktiviteettia metakoliinialtistuskokeessa – joskin kyseisessä tutkimuksessa tutkittujen potilaiden astmalääkitys ei noudattanut nykysuosituksia, eikä heillä ollut inhalaatioglukokortikoidia säännöllisessä käytössä (55). Tuoreemmassa tutkimuksessa vuodelta 2004 havaittiin klaritromysiinin vähentävän tilastollisesti merkittävästi keuhkoputkien hyperreaktiviteettia metakoliinialtistuskokeessa myös astmaatikoilla, joilla oli säännöllisessä käytössä inhaloitava budesonidi. Keuhkoputkien hyperreaktiviteettia vähentävä vaikutus havaittiin sekä pienemmällä (500 milligrammaa vuorokaudessa) että suuremmalla (750 milligrammaa vuorokaudessa) klaritromysiinin annoksella verrattuna lumelääkkeeseen. Klaritromysiinin eri annosten välillä tehossa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Kahdeksan viikon klaritromysiinihoidolla ei kuitenkaan havaittu olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta keuhkofunktioon. (56)

Myös retrospektiivisissä havainnoivissa tutkimuksissa atsitromysiinin ja klaritromysiinin on havaittu parantavan keuhkofunktiota (FEV1 parani keskimäärin kymmenen prosenttiyksikköä) ja oireita merkittävästi – erityisen hyvä vaste neomakrolidilisälääkitykselle havaittiin iäkkäillä ja pidempään astmaa sairastaneilla potilailla. Endotyypin merkitystä vasteeseen ei tässä tutkimuksessa kuitenkaan havainnoitu (57).

Klaritromysiinin tehosta astman lisälääkkeenä on tutkimuksissa saatu siis hyvin ristiriitaisia tuloksia. Mahdollisen hyödyn merkitys kliinisessä työssä on tutkimusten perusteella vähäinen ja lyhytkestoinen. Sillä ei näin ollen ole sijaa hoitosuosituksissa, vaikka sen on havaittu vähentävän neutrofiilisen tulehduksen merkkiaineiden esiintymistä.

3.3 Roksitromysiini

Klaritromysiinin tapaan myöskään roksitromysiiniä ei nykyisissä astman hoitosuosituksissa mainita, eikä sitä myöskään ole viime vuosina juuri tutkittu. Black työtovereineen tutki roksitromysiiniä astman lisälääkkeenä astmaa sairastavilla, joilla serologisissa testeissä oli vasta-aineita *C. pneumoniae* -bakteeria kohtaan (58). CARM-tutkimuksessa kuuden viikon mittaisen säännöllisen roksitromysiinin käytön (150 milligrammaa kahdesti päivässä) jälkeen havaittiin illalla ja aamulla mitattujen PEF-arvojen parantuneen hieman enemmän roksitromysiiniä saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Ero oli kuitenkin varsin pieni, aamu-PEF parani keskimäärin 8 l/min enemmän ja ilta-PEF keskimäärin 12 l/min enemmän, eikä ero ollut tilastollisesti merkitsevää. Pidemmässä seurannassa ero keuhkofunktiossa

lääkettä ja lumelääkettä saaneiden välillä pieneni entisestään. Tässä taustalla voisi olla mahdollisesti se, että *C. pneumoniae* ei pystytty häättämään keuhkoputkista yksittäisen antibiootin voimalla – mahdollisesti roksitromysiini oli vain vähentänyt bakteerin aktiiviteettia hetkellisesti. Myös oirepisteet paranivat roksitromysiiniä saaneilla näennäisesti enemmän, joskaan tämäkään ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. (58)

3.4 Vaikutukset muiden astmalääkkeiden tarpeeseen

Tiedetään, että jotkut makrolidit vaikuttavat muiden astmalääkkeiden – glukokortikoidien ja teofylliinin – metaboliaan lisäten niiden pitoisuutta seerumissa sekä parantaen niiden tehoa (43), mikä osaltaan voi vähentää näiden lääkkeiden tarvetta. Makrolideilla on myös muita glukokortikoidien kanssa synergistisiä vaikutuksia, kuten lymfosyyttien aktivaatiota vähentävä vaikutus.

Makrolidien pitkäaikaiskäytön mahdollisesti edullisia vaikutuksia muiden astmalääkkeiden tarpeeseen on kuitenkin tutkittu varsin vähäisesti. Tapausselostuksia aiheesta on jonkin verran. Esimerkiksi klaritromysiinin on pitkäaikaiskäytössä havaittu vähentävän systeemisen prednisolonin tarvetta yksittäisillä iäkkäillä astmapotilailla, joilla edeltävästi oli vaikea, prednisolonista riippuvainen astma – kolmesta potilaasta kaksi pääsi täysin eroon prednisolonista ja kolmaskin pystyi vähentämään sen annosta (59). Vastaavia tuloksia on tapausselostuksissa kuvattu myös nuoremmilla potilailla atsitromysiinin ja klaritromysiinin käytön myötä – myös kahden vuoden seurannassa potilaiden astman hoitotasapaino oli pysynyt hyvänä pelkillä inhaloitavilla astmalääkkeillä ilman systeemistä glukokortikoidia (60). Eräessä varsin pienellä aineistolla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin kuuden viikon klaritromysiinihoidon vähentävän huomattavasti (keskimäärin 30 %) systeemisen prednisolonin tarvetta vaikeassa glukokortikoidiriippuvaisessa astmassa ilman keuhkofunktion, elämänlaadun tai astmaoireiden huonontumista (61).

4 Antibiootit astman pahenemisvaiheiden hoidossa

4.1 Astman pahenemisvaiheen tausta

Astman pahenemisvaiheen tausta on usein monitekijäinen. Ymmärrettävästi huono astman hoitotasapaino altistaa pahenemisvaiheille. Myös astman endotyypillä on havaittu olevan vaikutusta – aktiivi tyypin 2 inflammaatio hengitysteissä suurentaa riskiä pahenemisvaiheelle, toisaalta neutrofiilisen astman vaste tavallisimmille astmalääkkeille on heikompi kuin eosinofiilisten muotojen. Lisäksi taustalla vaikuttavat komorbiditeetit, kuten esimerkiksi ruokatorven refluksitauti, bronkiektasiat ja ylipaino, jotka suurentavat pahenemisvaiheen riskiä. (62)

Pahenemisvaiheille altistavien tekijöiden lisäksi on havaittu myös selkeitä pahenemisvaiheen laukaisevia tekijöitä, joita useimmiten ovat erilaiset virusinfektiot tai ympäristön allergeenit (62). Viruksista erityisesti hengitystieinfektioita aiheuttavat virukset ovat tässä keskeisiä, ja on arvioitu, että jopa 80 prosentissa astman pahenemisvaiheista yhtenä keskeisenä laukaisevana tekijänä on hengitysteiden virusinfektio (2). Tavallisimpia virusinfektion aiheuttajia ovat rino-, metapneumo-, influenssa-, parainfluenssa-, RS-, adeno- tai koronavirukset (63–65). Näistä erityisesti RS- ja rinovirukset vaikuttavat myös astman syntyyn, sillä lapsuudessa sairastetut vaikeat virusinfektiot lisäävät astman esiintyvyyttä (66). Ympäristön allergeenien vaikutus korostuu allergisen astman yhteydessä, jonka pahenemisvaiheissa on havaittu lisääntymistä esimerkiksi keväällä siitepölykausien aikaan. Toisaalta myös viruspatogeenien esiintymisessä on kausittaista vaihtelua. (62,66)

Virusten lisäksi myös bakteeriperäisillä hengitystieinfektioilla ja hengitysteiden bakteerikolonisaatiolla lienee jonkinlainen merkitys astman pahenemisvaiheen synnyssä. Bakteeri-infektioiden merkitys vaikuttaa kuitenkin olevan virusinfektioita vähäisempi, ja ne esiintyvät suurilta osin sekainfektioina virusinfektion yhteydessä. Pahenemisvaiheen yhteydessä indusoiduissa yskösnäytteissä on havaittu kasvavan muun muassa erilaisia streptokokkeja sekä *Moraxella*- ja *Haemophilus*-sukujen lajeja (64–66). Toisaalta myös pahenemisvaiheen ulkopuolella oireettomilta henkilöiltä otetuissa näytteissä edellä mainitut bakteerit ovat yleistyneet astmaa sairastavilla verrattuna terveisiin (27). Joissakin tutkimuksissa on havaittu yksittäisiä bakteereita, kuten pneumokokki (65) sekä atyyppiset bakteerit kuten *Mycoplasma pneumoniae* (67) ja *Chlamydia pneumoniae* (68), jotka saattavat lisätä pahenemisvaiheen riskiä. Erityisesti atyyppisten bakteerien merkitys lienee huomattava,

sillä sitoutuessaan tiukasti hengitysteiden epiteeliin ne myös aiheuttavat virusinfektiota muistuttavan inflammaatiovasteen epiteelillä (44). Loppujen lopuksi bakteeri-infektioiden merkitys pahenemisvaiheiden synnyssä on kuitenkin edelleen hyvin epäselvä.

Antibiootteja ei nykyisin suositella rutiininomaisesti astman pahenemisvaiheen hoidossa käytettäväksi, mikäli potilaalla ei ole samanaikaiseen bakteeri-infektioon viittaavia oireita, kuten kuumetta ja purulentteja ysköksiä (32). Antibiootteja aikuisten astman pahenemisvaiheissa käsitteleviä tutkimuksia on edelleen varsin vähäisesti, ja suuressa osassa tutkimuksia osallistujat on kerätty sairaala- ja päivystysympäristöistä, jolloin tulokset eivät välttämättä ole yleistettävissä perustasolla tapahtuvaan lievempien astman pahenemisvaiheiden hoitoon (69).

4.2 Makrolidit astman pahenemisvaiheen hoidossa

Johnston työtovereineen tutki telitromysiiniä astman pahenemisvaiheiden hoidon lisälääkkeenä astmaatikoilla, joilla ei ollut muita hengityselimistön sairauksia eikä selkeää samanaikaista infektiota (70). TELICAST-tutkimuksessa tutkittavat satunnaistettiin kahteen ryhmään, joista toinen sai tavallisen astman pahenemisvaiheen hoidon lisäksi 10 vuorokauden ajan päivittäin 800 milligrammaa telitromysiiniä, ja toinen vastaavat tabletit lumelääkettä. Tutkimuksessa astmaoireet (oirepisteet, asteikko 0–6 pistettä) vähenivät oirepäiväkirjaseurannassa merkittävästi enemmän telitromysiiniä saaneessa ryhmässä, jossa oirepisteet laskivat hoidon myötä keskimäärin 1.3 pisteen verran lähtötilanteeseen (keskivaikkeat oireet, 3.0 pistettä) verrattuna, kun taas lumelääkeryhmässä lasku oli vastaavasti keskimäärin 1.0 pistettä (lähtötilanteessa 2.8 pistettä). Telitromysiiniä saaneilla oirepisteet olivat myös hoidon päätteeksi kokonaisuudessaan matalammat, ja heillä oli hoidon aikana enemmän täysin oireettomia päiviä. Itsemitattujen aamu-PEF-arvojen muutoksissa ei ollut merkittävää eroa ryhmien välillä, mutta telitromysiiniryhmän spirometriatulokset olivat parantuneet hoidon päätteeksi tilastollisesti merkittävästi enemmän verrattuna lumeryhmään. Lumeryhmään verrattuna FEV1 parantui keskimäärin 0.29 litraa enemmän, PEF 26.9 l/min ja FVC 0.27 litraa enemmän. Kuuden viikon seurannan päätteeksi keuhkofunktiossa ei kuitenkaan havaittu merkittävää eroa telitromysiiniä ja lumelääkettä saaneiden välillä. Tutkimuksessa 61 prosentilla tutkittavista havaittiin merkkejä atyyppisestä bakteeri-infektiosta (*Chlamydia pneumoniae* tai *Mycoplasma pneumoniae*), pääosin löydökset olivat serologisia. Mahdollisella atyyppisellä bakteeri-infektiolla ei kuitenkaan ollut vaikutusta telitromysiinin tehoon lukuun ottamatta FEV1-arvojen kehitystä, jossa tilastollisesti

merkittävä ero telitromysiiniä saaneiden hyväksi havaittiin vain siinä alaryhmässä, jossa tutkittavilla oli todettavissa atyyppinen bakteeri-infektio. Raportoidut haitat olivat vaikeusasteeltaan pääosin lieviä ja keskivaikeita, eikä haittojen esiintyvyydessä ollut tilastollisesti merkittävää eroa telitromysiiniä ja lumelääkettä saaneiden välillä.

Telitromysiiniin on kuitenkin liitetty vaikeaa, akuuttia maksan vajaatoimintaa aiheuttavaa maksatoksisuutta, mikä todellisuudessa rajoittaa telitromysiinin käyttöä. Hoidosta johtuvaksi tulkittavia vakavia haittoja ei raportoitu. Tutkimuksessa potilaita ei jaoteltu eri alaryhmiin endotyypin perusteella. (70)

Kymmenen vuotta myöhemmin Johnston työtovereineen tutki atsitromysiinin tehoa käyttäen varsin samanlaista tutkimusasetelmaa kuin TELICAST-tutkimuksessa. AZALEA-tutkimuksessa (71) atsitromysiiniä annosteltiin kolmesti päivässä 500 milligrammaa kerrallaan kolmen päivän ajan tai vastaavanlaisesti lumelääkettä. Lyhyemmän kuurin pituuden mahdollisti atsitromysiinin pidempi puoliintumisaika ja säilyminen elimistössä. Lisäksi tutkimuksen sisäänottokriteerinä oli tarve systeemiselle glukokortikoidille vaikeampien pahenemisvaiheiden löytämiseksi. Lähtötilanteessa tutkimusryhmien ominaisuudet olivat varsin yhtenäiset. Oirepäiväkirjan ja seurantakäyntien lisäksi potilailta kerättiin mahdollisuuksien mukaan mikrobiologisia näytteitä atyyppisten ja muiden bakteerien sekä virusten osoittamiseksi. Tutkimuksessa atsitromysiinistä ei ollut hyötyä lisälääkkeenä astman pahenemisvaiheen hoidossa. Astmaoireiden (oirepistekysely) muutoksessa kymmenen päivän seurannassa, elämänlaatukselyissä tai keuhkofunktioiden muutoksissa kymmenen päivän kohdalla satunnaistamisesta tai 50 % oireiden paranemiseen kuluneessa ajassa atsitromysiiniä ja lumelääkettä saaneiden ryhmien välillä ei havaittu tilastollisesti merkittävää eroa. Saaduista mikrobiologisista näytteistä noin kymmenessä prosentissa oli atyyppiseen bakteeriin sopiva löydös, mikä oli huomattavasti pienempi osuus verrattuna TELICAST-tutkimukseen. Mikrobiologisten alaryhmien välillä ei myöskään havaittu eroa atsitromysiinin tehossa. Haittavaikutukset olivat tutkimuksessa harvinaisia, mutta atsitromysiiniryhmään assosioitui suurempi ruoansulatuskanavan haittojen määrä, kun taas hengitystieinfektiot olivat yleisempiä lumelääkettä saaneessa ryhmässä. (71)

AZALEA-tutkimuksen yhteydessä havaittiin konkreettisesti, kuinka antibiootteja käytetään astman pahenemisvaiheissa astman hoitosuosituksia enemmän. Tutkimuksen toteuttamisessa haasteeksi muodostui sopivien tutkimushenkilöiden löytäminen – suurelle osalle (45 % tarkistetuista) potilaista oli jo ehditty kirjoittamaan pahenemisvaiheeseen antibioottihoito, mikä esti tutkimukseen osallistumisen. Raportin mukaan jokaista tutkimukseen

satunnaistettua potilasta kohden kymmenen jouduttiin hylkäämään antibioottien käytön vuoksi. Tutkimuspotilaiden löytämisen haasteiden vuoksi tutkimuksen tilastollinen voima jäi tavoitetta heikommaksi, kun jouduttiin tyytymään pienempiin tutkimuspopulaatioihin. (71)

4.3 Muut antibiootit

Muita antibioottiryhmiä ei viime aikoina juuri ole tutkittu astman pahenemisvaiheissa. Sachs työtovereineen tutki lähes 30 vuotta sitten antibioottien tehoa kroonisten obstruktiivisten keuhkosairauksien pahenemisvaiheissa lisälääkkeenä systeemisen prednisolonikuurin lisälääkkeenä. Tutkimuksen perusteella viikon mittainen antibioottikuuri amoksisilliinilla tai kotrimoksatsolilla ei nopeuttanut paranemista – oireiden tai PEF-arvojen kehityksessä ei havaittu merkittävää eroa verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Suurimmalla osalla (86 %) tutkimukseen osallistuneista potilaista oli perussairautena astman sijaan keuhkohtaumatauti, minkä vuoksi tuloksia ei juurikaan voida yleistää astmaan. (72)

Myös Graham työtovereineen tutki aikanaan amoksisilliinin tehoa astman pahenemisvaiheissa verrattuna lumelääkkeeseen. Tutkimuksesta poissuljettiin penisilliinille allergiset potilaat sekä potilaat, joilla oli keuhkokuvassa pneumoniaan viittaava löydös. Tässäkään tutkimuksessa kolmesti vuorokaudessa annosteltavasta 500 milligramman annoksesta amoksisilliinia ei havaittu olevan etua, sillä se ei lyhentänyt sairaalassaoloaikaa, nopeuttanut voinnin paranemista tai parantanut hengitysfunktiota (FEV1, PEF, FVC) lumelääkkeeseen verrattuna. (73)

Astman pahenemisvaiheen yhteydessä havaitut infektiiviset komorbiditeetit hoidetaan tautikohtaisten hoitosuosituksen mukaisesti, mikä usein onkin indikaatio antibioottihoidon aloitukselle. Tavallisia astman pahenemisvaiheen yhteydessä ilmeneviä komorbiditeettejä ovat erilaiset ylä- ja alahengitystieinfektiot. Mahdollinen antibiootti valitaan hoidettavan taudin mukaan – esimerkiksi avohoitosyntyisessä pneumoniassa ensisijaisesti antibiootiksi valitaan amoksisilliini, eikä hoito pelkällä makrolidilla ole edes suositeltavaa, sillä tavallisella keuhkokuumeen aiheuttajalla pneumokokilla on havaittu lisääntyvästi makrolidiresistenssin kehittymistä (74).

4.4 Antibiootteja puoltavat merkkiaineet astman pahenemisvaiheessa

Nykytilanteessa pahenemisvaiheiden hoitoon lisätään usein antibiootti, mikäli potilaan oirekuvassa tai tavallisimmissa laboratoriokokeissa on viitteitä bakteeri-infektiosta. Oireista

bakteeri-infektioon viittaavat esimerkiksi purulentit yskökset ja kuume, kun taas laboratoriotulosten tuloksissa huomiota kiinnitetään leukosytoosiin tai seerumin C-reaktiivisen proteiinitason suurentumiseen. Nämä muutokset eivät kuitenkaan ole spesifejä bakteeri-infektioille. Yskösnäytteiden käyttöä astman pahenemisvaiheen bakteerietiologian osoittamisessa vaikeuttaa niiden epätarkkuus – bakteerin osoitus PCR-menetelmällä tai viljelyllä ei yksinään riitä osoittamaan sen merkitystä yksittäisen pahenemisvaiheen aiheuttajana, ja yskösnäytteen tuloksiin vaikuttavat myös ylähengitysteissä olevat mikrobit.

Tutkimuksissa on pyritty löytämään luotettavampia merkkiaineita helpottamaan päätöstä antibiootihoidon aloittamisesta akuutissa tilanteessa, jolloin aikaa bakteeriviljelyiden odottamiselle ei ole. Yksi potentiaalinen bakteeri-infektioille spesifi merkkiaine on seerumin prokalsitoniini (PCT) (75,76). Kyseessä on kalsitoniinihormonin esiaste, jonka on havaittu olevan varsin spesifi bakteeriperäisille infektioille. Toinen kiintoisa verestä mitattava merkkiaine on interleukiini 6 (IL-6), jonka määrä suurenee bakteerien tuottamien toksiinien vaikutuksesta, ja joka vaikuttaisi suurenevan samankaltaisissa tilanteissa verrattuna prokalsitoniiniin (75).

Tang työtovereineen tutki prokalsitoniinin käyttöä astman pahenemisvaiheissa antibiootihoidon ohjaavana tekijänä. Potilaat jaettiin satunnaisesti kahteen ryhmään, josta toisessa antibiootin aloituspäätöksen teki lääkäri kliinisen kuvan perusteella, ja toisessa antibiootti aloitettiin prokalsitoniiniarvon mukaan – antibiootin aloituksen rajana oli 0.25 µg/l pitoisuus, jota pienemmillä pitoisuuksilla antibioottia ei suositeltu. Prokalsitoniinipitoisuuden ollessa ensimmäisessä mittauksessa alle 0.25 µg/l, toteutettiin uusi mittaus 6–8 tunnin kuluttua, ja jos PCT oli tuolloin noussut yli 0.25 µg/l, johti myös tämä antibiootin aloittamiseen. Kuuden viikon seurannan perusteella PCT-ryhmässä havaittiin huomattavasti vähemmän antibioottien käyttöä (46 %) verrattuna toiseen ryhmään (74 %). Hoidon tuloksissa ei kuitenkaan ollut merkittävää eroa, eivätkä haitat siis lisääntyneet. (75) Jatkotutkimuksena tälle tutkimukselle Long työtovereineen tutki prokalsitoniinihojattua antibioottien määräämistä vaikeampien, sairaalahoitoa vaativien astman pahenemisvaiheiden yhteydessä varsin samanlaisella tutkimusasetelmalla. Tutkimuksessa PCT-raja antibiootin määräämiselle oli sama 0.25 µg/l, ja seuranta-aikaa pidettiin 12 kuukauteen. Tutkimuksessa molemmissa ryhmissä eri antibioottiryhmiä käytettiin jokseenkin samassa suhteessa – eniten käytettiin makrolideja, fluorokinoloneja ja aminopenisilliinejä. Tässäkin tutkimuksessa prokalsitoniinihojattu antibioottien käyttö vähensi huomattavasti antibioottien määräämistä – antibiootteja määrättiin 49 prosentille PCT-ryhmässä, kun standardihoitoa saaneista 88

prosentille määrättiin antibiootteja. Ryhmien välillä ei havaittu merkittäviä eroja paranemisnopeudessa, sairaalajakson kestossa, spirometrian tuloksissa tai laboratoriotulosten tuloksissa. Seurantakäynnillä 12 kuukauden kuluttua ryhmien välillä ei myöskään havaittu eroa astman pahenemisvaiheiden tai päivystyskäyntien määrässä, eikä elämänlaadussa. (76)

Tutkimusten perusteella seerumin prokalsitoniini vaikuttaisi olevan tehokas ja turvallinen bakteeriperäisten pahenemisvaiheiden tunnistamisessa, ja sen käyttö vaikuttaisi vähentävän potilaan toipumisen kannalta turhia ja haitallisia antibioottikuureja sekä lievemmissä että vaikeissa astman pahenemisvaiheissa – lisää tutkimusta aiheesta toki vielä tarvitaan.

Käytännössä prokalsitoniinin käyttöä diagnostiikan apuna rajoittavat myös sen saatavuus sekä tavallisia tulehduksen merkkiaineita suuremmat kustannukset.

5 Antibioottien haitat

Yleisesti ottaen antibiootit ovat hyvin siedettyjä lääkeaineita. Niiden tavallisimmat haitat ovat ruoansulatuskanavan haittoja – löysät ulosteet ja ripuli, kouristukset sekä pahimmillaan toksiineita tuottavan ja vaikeaa ripulia aiheuttavan *Clostridium difficile* -bakteerin valtauspääsy suoliston mikrobiomilla. Kuten muutkin lääkeaineilla, myös antibiooteilla voi olla metaboliareitistä riippuen vahingollisia vaikutuksia maksaan sekä munuaisiin. Myös muita harvinaisempia haittoja, kuten esimerkiksi ototoksisuutta on liitetty yksittäisiin antibiootteihin. Maailmanlaajuisesti tarkasteltuna suurin antibioottien käyttöön liittyvä haitta on bakteerien lisääntynyt resistenssi mikrobilääkkeille, joka johtaa vaikeahoitoisempiin infektioihin, kun tavallisesti käytetyt antibiootit eivät enää vaikutakaan taudinaiheuttajaan. Tärkein keino antibioottiresistenssin kehittymisen ehkäisyssä on turhien antibioottikuurien sekä laajakirjoisten antibioottien käytön välttäminen. (77)

Viimeisimmässä laajassa Cochrane-katsauksessa kiinnitettiin huomiota siihen, että vaikka makrolideja astman pitkäaikaishoidossa on tutkittu, suuressa osassa tutkimuksia ei lievempiä haittavaikutuksia juurikaan huomioitu tai raportoitu. Vakavia haittoja makrolidien käyttöön liittyen ei kuitenkaan vaikuta olevan lumelääkeryhmiin verrattuna – makrolidit matalalla annoksella ovat yksittäisen potilaan kohdalla varsin turvallisia myös pidemmässä käytössä. (45)

Atsitromysiinillä tehdyissä astmatutkimuksissa tyypillisimpiä haittavaikutuksia ovat olleet erilaiset ruoansulatuskanavan haitat – pahoinvointi, ripuli ja vatsakipu (46,48,49). Niiden esiintyvyys on vaihdellut suuresti, mutta yleisesti ottaen haitat ovat olleet varsin lieviä, eivätkä juuri ole johtaneet lääkkeen käytön lopettamiseen. Tilastollisesti merkittävää eroa lievien tai vaikeiden haittojen ilmaantumisessa verrattuna lumelääkkeeseen ei useinkaan ole havaittu (46,48) pois lukien AMAZES-tutkimus, jossa ripulin esiintyminen oli atsitromysiiniä saaneilla merkittävästi yleisempää – atsitromysiiniä saaneista 34 % raportoi ripulia, kun lumelääkettä saaneista vain 19 % (49). AMAZES-tutkimuksessa atsitromysiinillä oli myös merkittävä haitoilta suojaava vaikutus, sillä lumelääkettä saaneilla kirjattiin merkittävästi enemmän hengitystieinfektioita (36 % vs. 20 %), tämä heijastui myös muiden antibioottikuurien määrään, joka oli suurempi lumelääkettä saaneilla.

Atsitromysiiniin liitettyjä vakavampia haittavaikutuksia ovat kuulohaitat sekä sydämen johtumishäiriöt, erityisesti QT-ajan piteneminen. QT-ajan piteneminen altistaa pahimmillaan

hengenvaarallisille rytmihäiriöille, kuten kääntyvien kärkien takykardialle. Yksittäisessä tupakoivilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa ei QTc-ajan pidentymistä havaittu 12 viikon seurannassa (52). AMAZES-tutkimuksessa yhdellä potilaalla sekä atsitromysiini- että lumelääkeryhmästä havaittiin tutkimuksen keskeyttämiseen johtava QT-ajan pidentyminen (yli 480ms), mutta tässä ei ollut eroa ryhmien välillä (49). Tärkeimmistä atsitromysiinillä tehdyistä tutkimuksista on useimmiten poissuljettu potilaat, joilla on tiedossa pidentynyt QT-aika, QT-ajan pidentymiselle altistava lääkitys, rytmihäiriö tai jokin muu sydänsairaus (40,46,48,49). Näin ollen tutkimuksia ei juurikaan ole tehty näillä potilailla, eikä atsitromysiinin turvallisuutta näin ollen voida suoraan arvioida heidän kohdallaan. Tämä on otettu huomioon myös nykyisissä astman hoitosuosituksissa, joissa atsitromysiinin aloituksen yhteydessä sekä kuukauden kuluttua lääkityksen aloittamisesta suositellaan tarkistamaan potilaan EKG (5,32). Myös erinäiset kuulon heikentymät ovat usein tutkimuksissa olleet poissulkukriteerinä (49). Kuulohaittoihin liittyen AZISAST-tutkimuksessa yhdelläkään atsitromysiiniä saaneista ei raportoitu kuulon menetystä (48), AMAZES-tutkimuksessa puolestaan kolme potilasta raportoi jonkinlaisen kuulohaitan – he kaikki olivat kuitenkin saaneet lumelääkettä, eikä haitta siten johtunut atsitromysiinistä (49).

Telitromysiiniin yleisesti liitettyjä ja sen käyttöä suuresti rajoittavia haittoja ovat erilaiset maksahaitat, erityisesti vaikea maksatoksisuus, joka voi aiheuttaa akuutin, vaikean maksan vajaatoiminnan (78,79). TELICAST-tutkimuksen yhteydessä telitromysiiniä saaneilla havaittiin lumeryhmää enemmän pahoinvointia. Lisäksi kahdella tutkittavalla havaittiin ALAT- ja ASAT-arvojen suurentumista kolminkertaisesti yli normaalin ylärajan – joskin kyseisillä potilailla arvot olivat suurentuneet normaalista jo lähtötilanteessa. Lumelääkettä saaneessa ryhmässä vastaavaa maksa-arvojen nousua ei raportoitu. Tutkimuksessa ei raportoitu vakavia maksahaittoja, joskin tutkimuksen koko oli varsin pieni (70). Vaikeiden maksahaittojen vuoksi telitromysiinin käyttö on nykyisin rajattu lähinnä erikoistilanteisiin.

CARM-tutkimuksessa ei havaittu merkittävää eroa haittavaikutusten ilmaantuvuudessa roksitromysiiniä ja lumelääkettä saaneiden välillä. Roksitromysiinin pitkäaikaiskäyttöön liittyi määrällisesti enemmän ruoansulatuskanavan haittoja – ripulia ja pahoinvointia.

Tutkimuksessa roksitromysiiniä saaneilla havaittiin myös maksaentsyymeistä transaminaasien (ALAT, ASAT) nousua yli viiterajojen, joskin arvot palautuivat viitealueelle roksitromysiinin käytön päätyttyä. (58)

Antibiootit ovat lisäksi yksi yleisimmistä allergisia reaktioita aiheuttavista lääkeryhmistä. Allergiset reaktiot voivat ilmetä joko välittömästi (IgE-välitteiset reaktiot) tai tulla viiveellä (T-soluvälitteiset reaktiot). Allergisten reaktioiden voimakkuus molemmissa välittymistavoissa vaihtelee lievästä ihoreaktiosta (urtikaria, eksanteema) aina pahimmillaan hengenvaarallisiin reaktioihin (anafylaksia, Stevens-Johnsonin oireyhtymä). Antibioottiallergiat osaltaan lisäävät antibioottiresistenssin kehittymistä, kun allergioiden vuoksi joudutaan käyttämään toissijaisia, usein laajakirjoisempia antibiootteja. (77)

Mikrobilääkeresistenssin ollessa kasvava, maailmanlaajuinen ongelma, on se luonnollisesti huomioitava. Koska makrolideilla on havaittu astmassa edullisia anti-inflammatorisia vaikutuksia, on niiden hyödyntämiseksi pyritty kehittämään uusia makrolideja, joilla ei olisi antimikrobisia vaikutuksia – eikä niiden käyttö näin lisäisi riskiä mikrobilääkeresistenssin kehittymiselle. (40). Myös paikallisesti inhaloitavat antibiootit lienevät tulevaisuudessa kiintoisa tutkimuskohde, jonka avulla voitaisiin mahdollisesti vähentää antibiootihoidosta koituvia systeemisiä ja ruoansulatuskanavaan kohdistuvia haittoja – nykytilanteessa inhaloitavat antibiootit ovat käytössä kystisessä fibroosin ja siihen liittyvien bronkiektasioiden hoidossa (80).

6 Antibioottien vaikutus mikrobiomiin

6.1 Mikrobiomi astmaatikoilla

Elimistön limakalvojen mikrobiomi vaikuttaa immuunijärjestelmän soluihin ja niiden toimintaan ja päinvastoin. Viime vuosina on havaittu, että keuhkojen mikrobiomi vaikuttaa paitsi astmaan sairastumiseen, myös astman vaikeusasteeseen. Erityisesti varhaislapsuuden elinolojen ja tapahtumien merkitys on suuri mikrobiomin muotoutumisessa, mikä edelleen vaikuttaa immuunijärjestelmän kehittymiseen. Dysbioosille altistavia asioita on havaittu olevan muun muassa syntyminen sekotiolla, vastasyntyneen antibioottikuurit ja toistuvat hengitysteiden virusinfektiot lapsuudessa. On havaittu, että maaseutu asumisympäristönä voi toimia normaalia mikrobiomia suojaavana tekijänä. Astman esiintyvyyden viimeaikaista kasvua on selitetty muun muassa niin kutsutulla hygieniahypoteesilla, jonka mukaan kaupungistumisen myötä vähentynyt bakteeri-infektioiden määrä lapsuudessa johtaa allergisten sairauksien, siis myös astman, lisääntymiseen. Mikrobiomin epätasapaino ja yksipuolisuus lisäävät tulehdusreaktiota hengitysteissä ja siten astmalle tyypillistä hyperreaktiivisuutta ja obstruktiota. Aikuisuudessa keuhkojen mikrobiomiin vaikuttavat esimerkiksi inhaloitavat allergeenit, tupakointi ja inhaloitavat glukokortikoidit sekä ylähengitysteiden mikrobiomi. Myös suoliston mikrobiomin dysbioosilla ja siitä aiheutuvalla suoli-keuhkoakselin toimintahäiriöllä on havaittu olevan merkitystä astman synnyssä. (27,81,82)

Terveiden, ei-astmaa sairastavien henkilöiden keuhkoista otetuissa näytteissä yleisiä löydöksiä ovat aktinobakteerit sekä *Bacteroidetes*- ja *Firmicutes*-pääjaksojen bakteerit. Sen sijaan astmaatikoilla, erityisesti neutrofiilisessä astmassa, keuhkon mikrobiomin diversiteetti on huonontunut, ja varsinkin *Bacteroidetes*-pääjakson *Prevotella*-lajit ovat vähentyneet. Astmaa sairastavilla tavallista paremmin menestyviä bakteereita vaikuttavat olevan gammaproteobakteerit *Moraxella*- ja *Haemophilus*-suvuista sekä erilaiset streptokokit kuten pneumokokki. (27,81,82) Lisääntyneeseen *Moraxella*- ja *Haemophilus*-sukujen esiintymiseen hengitysteissä on havaittu liittyvän neutrofiliaa sekä hoitoresistentimpi taudinkuva (25,83,84).

Astma vaikuttaa lisäävän myös kliinisesti merkittävien bakteeri-infektioiden sairastumisriskiä – tässä taustalla voisi mahdollisesti olla hengitysteiden epiteelin ja sen immuunivasteen dysfunktio, mikä altistaa vakavampienkin infektioiden kehittymiselle. Amerikkalaisessa tapaus-verrokkitutkimuksessa astmaa sairastavilla nuorilla aikuisilla vaikuttaisi olevan

terveisiin verrokkeihin verrattuna ainakin kaksi kertaa suurempi riski sairastua invasiiviseen pneumokokkitautiin (85), jossa *Streptococcus pneumoniae* on löydettävissä joko aivoselkäydinnesteestä tai verinäytteestä. Suomalaisessa rekisteritutkimuksessa vastaavasti havaittiin, että sekä vaikea astma että lievemmat astman muodot suurentavat invasiiviseen pneumokokkitautiin sairastumisen riskiä työikäisillä – tutkimuksessa viisi prosenttia kaikista pneumokokkitaudin saaneista oli astmaa sairastavia (86). Tällä hetkellä pneumokokkia vastaan rokottautumista ei kuitenkaan oletuksenomaisesti suositella kaikille astmaatikoille (87).

6.2 Atyyppiset bakteerit

Atyyppisiä bakteereita, tärkeimpinä *Mycoplasma pneumoniae* ja *Chlamydia pneumoniae* on jo pidemmän aikaa tutkittu astman yhteydessä, sillä niillä ajatellaan olevan merkitystä astman synnyssä, sen kroonistumisessa ja vaikeammassa astman taudinkuvassa. Molempien bakteerien on havaittu aiheuttavan astmassa keskeistä tyyppiä 2 inflammaatiota. (88) Tutkimuksissa astmaatikoilla on havaittu lisääntyneesti akuuttiin tai jo sairastettuun atyyppiseen bakteeri-infektioon sopivia löydöksiä – eräässä tutkimuksessa yli puolella (56 %) stabiilia astmaa sairastavista oli alahengitysteistä otetuissa näytteissä (koepala tai limanäyte bronkoskopian yhteydessä) nukleinihappotestauksessa (PCR) joko *M. pneumoniae* tai *C. pneumoniae* tai molemmat (24). Niiden merkitys astman ja sen pahenemisvaiheiden syntyyn tai astman vaikeusasteeseen on kuitenkin edelleen epäselvä, ja löydökset ovat vaihdelleet suuresti tutkimusten välillä. Tulosten tulkinta on myös haasteellista – serologiset merkit bakteeri-infektiosta tai bakteerin perimä PCR-testauksessa eivät välttämättä tarkoita elinkelpoisia bakteereita tai akuuttia infektiota näytteenottohetkellä. Bakteriviljelyn käyttöä puolestaan haittaa näytteenoton haasteellisuus sekä atyyppisten bakteerien vaikea viljeltävyys.

Mycoplasma pneumoniae on soluseinätön solunulkoisen bakteeri, joka oman rajallisen aineenvaihduntansa vuoksi tarvitsee isäntäsolun selvitäkseen ja lisääntyäkseen (88). Se tarttuukin tiukasti hengitysteiden värekarvalliseen epiteeliin vaikuttaen solujen väliseen viestintään sekä epiteelin toimintaan (89). Hengitysepiteelillä *M. pneumoniae* tuottaa vetyperoksidia sekä voimakkaita happiradikaaleja, jotka lisäävät hengitysepiteelin solujen oksidatiivisen stressin määrää (88). Se aiheuttaa muun muassa atyyppistä keuhkokuumetta, trakeobronkiittia ja bronkioliittia. Solutasolla sen on havaittu lisäävän IL-8:n ja TNF α :n erittymistä epiteeliltä. (90) Astmaa sairastavilla on havaittu suurempi *M. pneumoniae* esiintyvyys alahengitysteissä verrattuna terveiltä henkilöiltä otettuihin PCR-testattuihin

näytteisiin (91). Joissakin tutkimuksissa jopa lähes joka toisen astmaatikon alahengitystienäytteistä on löydetty jokin *Mycoplasma*-suvun bakteerilaji (24).

Chlamydia pneumoniae -infektioon sopivat serologiset löydökset vaikuttavat myös olevan yhteydessä vaikeampaan astman taudinkuvaan ja huonompaan elämänlaatuun (92,93) sekä erityisesti hengitystieinfektion laukaisemaan astmaan (94). Se voi aiheuttaa paitsi paikallisen, myös systeemitason immuunivasteen – joissakin tutkimuksissa *C. pneumoniae* on yhdistetty astman lisäksi muun muassa ateroskleroosin ja Alzheimerin taudin syntymiseen (88). Eräässä tutkimuksessa yli kolmanneksella astman pahenemisvaiheeseen sairastuneista aikuisista havaittiin *C. pneumoniae* -vasta-aineissa suurentumista viitaten akuuttiin infektiin, reinfektioon tai latentin infektion reaktivaatioon (68). *C. pneumoniaella* onkin taipumus kroonistua ja jäädä solujen sisälle latenttiin muotoon, sillä intrasellulaarisena patogeeninä se tarvitsee isäntäsolun lisääntyäkseen (95). Vaikka latentissa muodossa *C. pneumoniae* ei lisäännä, on sen havaittu tuottavan latenttinakin voimakkaita immuunivasteita aiheuttavia proteiineja, näistä esimerkkinä mainittakoon stressiproteiini HSP60 (heat shock protein 60) (88). Eräässä hiirillä tehdyssä suomalaistutkimuksessa infektiosta jo kertaalleen parantuneilla hiirillä havaittiin *Chlamydia pneumoniae* -bakteerin reaktivaatio systeemisen kortisonihoidon myötä (96). Inhaloitavien glukokortikoidien käytöllä lienee myös vaikutusta atyyppisten bakteerien esiintymiseen – eräässä tutkimuksessa inhalaatioglukokortikoidia käyttävillä astmaatikoilla havaittiin vähemmän bakteeri-infektion merkkejä PCR-testauksessa verrattuna niihin astmaatikoihin, joiden astman hoitoon ei kuulunut ICS (24). Toisaalta toisessa tutkimuksessa suurten inhalaatioglukokortikoidiannosten käyttö assosioitui voimakkaampiin serologisiin merkkeihin *C. pneumoniae* -infektiosta (92). In vitro -tutkimuksissa *C. pneumoniae* on osoittautunut vaikeaksi häädettäväksi – 30 päivänkään mittainen kuuri keuhkoputkien epiteelillä saavutettavissa olevalla määrällä atsitromysiinin, klaritromysiinin ja levofloksasiinin yhdistelmää ei vaikuta eliminoivan bakteeria, joskin vähentää sen määrää (97).

6.3 Antibioottien käytön vaikutus mikrobiomiin

Koska elimistön mikrobiomilla näyttää olevan vaikutusta astmaan, on mikrobiomiin vaikuttamisesta luonnollisesti pyritty löytämään uusia keinoja astman hoitoon. Mikrobeihin vaikuttavista pre- ja probiooteista ei toistaiseksi ole löytynyt ihmelääkettä astmaan – niiden vaikutukset ovat olleet varsin vaatimattomia, jopa olemattomia (82). Pre- ja probiootteihin verrattuna antibioottien vaikutukset mikrobiomiin ovat olleet merkittävämpiä.

AMAZES-tutkimuksen jatkotutkimuksena Taylor työtovereineen analysoi AMAZES-tutkimuksen yhteydessä osalta tutkimukseen osallistuneista lähtötilanteessa ja 48 viikon hoidon kohdalla kerättyjen yskösnäytteiden mikrobiomia. Atsitromysiiniä saaneilla havaittiin ysköksen mikrobiomissa lukuisia muutoksia, joita ei ollut havaittavissa lumelääkettä saaneilla. Atsitromysiini ei sinänsä vaikuttanut ysköksen bakteerien kokonaismäärään, mutta se vähensi huomattavasti bakteerien monimuotoisuutta. Lisäksi se vähensi gammaproteobakteerien, erityisesti *Haemophilus influenzae* määrää hengitysteissä. Muiden tavallisimpien alahengitysteiden patogeenien (pneumokokki, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella catarrhalis*) määrään atsitromysiinillä ei havaittu olevan vaikutusta. Lisäksi atsitromysiini lisäsi bakteerien antibioottiresistenssiä aiheuttavien geenien ilmenemistä. Näytteistä tunnistettiin yhteensä 89 antibioottiresistenssiä aiheuttavaa geeniä, näistä viisi makrolidiresistenssiä ja kaksi tetrasykliiniresistenssiä aiheuttavaa geeniä lisääntyivät tilastollisesti merkittävässä määrin hoidon myötä. (98) Sen sijaan alkuperäistutkimuksen yskösnäytteiden analyysin mukaan atsitromysiini ei lisännyt merkittävässä määrin atsitromysiinille resistenttien mikrobien määrää, eikä se myöskään vaikuttanut ysköksen solumääriin (49).

AZISAST-tutkimuksen yhteydessä kahdessa tutkimuspaikassa seurattiin myös atsitromysiinihoidon vaikutusta mikrobien makrolidiresistenssin kehittymiseen. Lumelääkkeeseen verrattuna atsitromysiinihoidon myötä havaittiin suunielunäytteissä huomattava lisääntyminen makrolidiresistenttien streptokokkien esiintymisessä sekä suhteellisissa määrissä. Kun lähtötilanteessa 48 prosentilta atsitromysiiniryhmään satunnaistetuilta löydettiin suunielunäytteestä makrolidiresistentti streptokokki, seurannan lopuksi sellainen löytyi jopa 87 prosentilta. Myös makrolidiresistenttien streptokokkien suhteellinen määrä kasvoi – sinä missä lähtötilanteessa 17 % streptokokeista oli makrolideille resistenttejä, kuuden kuukauden hoidon päätteeksi vastaava osuus oli 74 %. Lääkehoidon jälkeisen kuukauden mittaisen seurannan päätteeksi resistenttien streptokokkien määrä kuitenkin laski huomattavasti ollen 46 %. Makrolideille resistenttien streptokokkien lisääntymisen kliininen merkitys jäi tutkimuksessa kuitenkin epäselväksi, sillä alahengitystieinfektioiden määrä ei kuitenkaan niiden mukana lisääntynyt. (48)

Myös pienemmissä aineistoissa on havaittu muutoksia keuhkojen mikrobiomissa atsitromysiinin käytön seurauksena. Slater työtovereineen tutki viideltä astmaa sairastavalta potilaalta bronkoskopian yhteydessä otettuja huuhenäytteitä ennen ja jälkeen kuuden viikon mittaisen atsitromysiinihoidon (250 milligrammaa atsitromysiiniä päivittäin). Tutkimuksessa

havaittiin, että atsitromysiinihoidon myötä erityisesti *Prevotella*-, *Staphylococcus*-, *Haemophilus*- ja *Pseudomonas*-sukujen bakteerien esiintyvyys näytteissä väheni. Toisaalta bakteerien diversiteetti huononi ja *Anaerococcus*-suvun bakteerilajien määrä kasvoi (99).

7 Antibioottien käyttömäärät astmaatikoilla

Astmaa sairastavien potilaiden antibioottien käyttömääriä tai sairastumista antibioottihoitoa vaativiin infektioihin ei viime vuosina juurikaan ole tutkittu, ja tietoa aiheesta on tämän vuoksi saatavilla vähänlaisesti. Tiedetään kuitenkin, että astman pahenemisvaiheiden yhteydessä kirjoitetaan maailmanlaajuisesti antibioottikuureja yli hoitosuosituksen. Noin viidesosassa kaikista astman pahenemisvaiheista potilaalle määrätään antibioottikuuri (33,34). Sairaalahoitoon pahenemisvaiheen vuoksi joutuneista potilaista jopa 58 prosentille määrätään antibiootteja jossakin vaiheessa hoitajaksoa, suurelle osalle (40 %) jo ensimmäisenä hoitopäivänä (35). Antibioottien käytön lisääntyessä myös mahdolliset haittavaikutukset lisääntyvät. Tutkimuksissa on havaittu merkittäviä paikallisia eroja antibioottien käyttömäärissä paitsi eri maiden, myös kaupungin ja maaseudun välillä (34,100,101). Eräässä yhdysvaltalais tutkimuksessa havaittiin myös potilaan ihonvärin ja etnisyyden vaikuttavan antibioottien määräämiseen – valkoihoisille määrättiin herkemmin antibioottikuuri astman pahenemisvaiheen yhteydessä verrattuna muita ihonvärejä edustaviin potilaisiin (34).

Eräässä pohjoismaisessa kyselytutkimuksessa astmaa sairastavien riski sairastua hengitystieinfektioon oli noin kolme kertaa suurempi verrattuna astmaa sairastamattomiin henkilöihin. Myös toistuvia antibioottikuureja määrättiin astmaa sairastaville kolme kertaa enemmän kyseisen tutkimuksen perusteella. Tutkimuksessa toistuville antibioottikuureille altistavia tekijöitä sekä astmaa sairastavilla, että sairastamattomilla olivat naissukupuoli, korkea ikä, yli- ja alipaino sekä tupakointi. (101)

Eräässä englantilaisessa tutkimuksessa havainnoitiin antibioottien käyttöä ja toistuvien antibioottikuurien tarvetta alahengitystieinfektioiden yhteydessä Isossa-Britanniassa. Tutkimuksessa eniten käytetyt antibiootit olivat ensilinjassa amoksisilliini sekä klaritromysiini, toisen linjan lääkkeitä eniten käytettyjä olivat klaritromysiini, doksisykliini ja amoksisilliini. Antibioottikuurit olivat pituudeltaan keskimäärin seitsemän vuorokauden mittaisia. Tässä tutkimuksessa ei havaittu tilastollisesti merkittävää eroa toistuvien antibioottikuurien määrässä astmaa sairastavien ja terveiden yksilöiden välillä. (102) Myös toinen englantilaistutkimus päättyi samaan lopputulokseen, eikä tilastollisesti merkitsevää eroa antibioottikuureissa astmaatikkojen ja ei-astmaatikkojen välillä havaittu. Tässä tutkimuksessa astmaatikkojen kohdalla antibioottikuurin määräämisen todennäköisyyttä lisäsi vähäinen aikaisempien alahengitystieinfektioiden määrä, useat aikaisemmat antibioottikuurit sekä jatkuva tarve astmalääkitykselle. (100)

8 Yhteenveto

Astma on taudinkuvaltaan ja taustatekijöiltään varsin heterogeeninen sairaus. Se on väestössä yleinen, ja erityisesti sen vaikeat tautimuodot pahenemisvaiheineen aiheuttavat suuria kansantaloudellisia kustannuksia. Sekä virus- että bakteeri-infektioiden osuus astmatulehduksen synnyssä vaikuttaa olevan merkittävä. Siinä, missä vuosituhannen vaihteessa keskityttiin erityisesti atyyppisten bakteerien merkitykseen astman patogeneesissä, viime vuosina ymmärrys erilaisten taustalla olevien tulehdusmekanismien merkityksestä on kasvanut, ja onkin kehitetty uusia endotyypispesifisiä biologisia lääkkeitä vaikean astman hoitoon. Biologisia lääkkeitä on saatavilla erityisesti eosinofiilisiin astman alatyyppihin, ja antibiootteihin verrattuna niiden etuna on tehokkuuden lisäksi se, että ne eivät lisää mikrobilääkeresistenssin kehittymistä. Uusien astmalääkkeiden tarve painottuu muihin astman alatyyppihin, erityisesti neutrofiiliseen astmaan.

Antibiooteista lähinnä makrolideja on viime vuosina tutkittu astman hoidon lisälääkkeenä. Vaikuttavimmat tutkimukset on toteutettu atsitromysiinillä. Sillä on havaittu olevan tehokkaasti pahenemisvaiheita vähentävä vaikutus, joka korostuu ei-eosinofiilisissä astman alatyypeissä. Tutkimuksissa käytössä olleiden poissulkukriteerien myötä atsitromysiinin tehosta ei kuitenkaan ole laajasti tietoa esimerkiksi tupakoivilla potilailla, tai potilailla, joilla on astman lisäksi muita huomattavia pitkäaikaissairauksia. Klaritromysiinillä ja roksitromysiinillä tehdyissä tutkimuksissa pysyvää hyötyä astman hoidossa ei ole saavutettu, vaikka klaritromysiini vähentääkin merkittävästi neutrofiilisen tulehduksen merkkiaineiden esiintymistä. Neutrofiilisen astman lisäksi bronkiektasiat astman liitännäissairautena puoltavat makrolidien käyttöä astman lisälääkkeenä. Makrolidit ovat yleisesti ottaen hyvin siedettyjä, ja hoidon turvallisuuteen voidaan vaikuttaa potilasvalinnalla. Nykyisissä hoitosuosituksissa vain atsitromysiiniä suositellaan astman pitkäaikaishoitoon.

Astman pahenemisvaiheissa antibiooteista ei vaikuta olevan merkittävää hyötyä, ellei pahenemisvaiheen yhteydessä potilaalla ole myös samanaikainen ylä- tai alahengitystieinfektio. Seerumin prokalsitoniinin käyttäminen antibioottien määräämisen apuna vaikuttaa vähentävän paranemisen kannalta turhia antibioottikuureja.

Astmaa sairastavien ja terveiden henkilöiden keuhkojen mikrobiomit eroavat toisistaan. Keuhkojen mikrobiomiin on pyritty vaikuttamaan antibiootein. Atsitromysiini pitkäaikaikäikäytössä vaikuttaa vähentävän bakteerien monimuotoisuutta sekä neutrofiilisessä

astmassa keskeisen patogeenin, *Haemophilus influenzae* määrää alahengitysteissä, mutta samaan aikaan se lisää antibioottiresistenssiä aiheuttavien geenien esiintymistä.

Astmaa sairastavien potilaiden antibioottien käyttömäärästä saatavilla oleva tieto on vähäistä, ja aihe vaatii lisätutkimuksia. On tiedossa, että erityisesti astman pahenemisvaiheisiin antibiootteja määrätään suosituksia suurempia määriä huomioiden viruspatogeenien merkityksen pahenemisvaiheen aiheuttajana. Antibioottien liiallisen käytön myötä myös niihin liittyvät haitat lisääntyvät niin yksilö- kuin väestötasolla – erityisesti mikrobien lisääntynyt antibioottiresistenssi on kasvava ongelma, joka jo nykytilanteessa aiheuttaa ylimääräisiä kustannuksia. Näin ollen antibioottien haittoja ja hyötyjä tulee aina miettiä tarkkaan niiden määräämistä potilaalle – myös astmassa.

Lähteet

1. Kaarteenaho R, Halme M, Koskela H, Saaresranta Tarja (toim.) 2021: Keuhkosairaudet: diagnostiikka ja hoito. [2., uudistettu painos]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2021. Print.
2. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK 2018: Asthma (Seminar). *Lancet* 391(10122):783-800.
3. Mäkelä M, Harvima I, Kauppi P, Ralli P, Savolainen J (toim.) 2020: Allergiset sairaudet ja astma. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki. Print.
4. Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, Desantis TZ, Baek MS, Liu J, ym. 2011: Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol* 127(2):372-81.
5. Astma. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Keuhkolääkäriyhdistys ry:n, Suomen Lastenlääkäriyhdistys ry:n ja Suomen Kliinisen Fysiologian Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2022 (viitattu 21.01.2023). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi
6. Koponen P, Borodulin K, Lundqvist A, Sääksjärvi K, Koskinen S (toim.) 2018: Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa FinTerveys 2017-tutkimus. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos (THL), Raportti 4/2018.
7. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, ym. 2012: Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380(9859):2163-96.
8. Israel E, Reddel HK 2017: Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N Engl J Med* 377(10):965-76.
9. Koskela K, Lehtimäki J, Aalto-Korte K, Pesonen M, Lindström I, Suojalehto H, ym. 2022: Ammattitaudit ja ammattitautiepäilyt 2018: Työperäisten sairauksien rekisteriin kirjatut uudet tapaukset. Työterveyslaitos, 2022.

10. Mims JW 2015: Asthma: Definitions and pathophysiology. *Int Forum Allergy Rhinol* 5(1):S2-6.
11. Porsbjerg C, Menzies-Gow A 2017: Co-morbidities in severe asthma: Clinical impact and management. *Respirology* 22(4):651-61.
12. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG 2006: Inflammatory subtypes in asthma: Assessment and identification using induced sputum. *Respirology* 11(1):54-61.
13. Chung KF 2017: Potential Role of the Lung Microbiome in Shaping Asthma Phenotypes. *Ann Am Thorac Soc* 14(Supplement 5):S326–31.
14. Hammad H, Lambrecht BN 2021: The basic immunology of asthma. *Cell* 184(6):1469–85.
15. Simpson JL, Grissell T V., Douwes J, Scott RJ, Boyle MJ, Gibson PG 2007: Innate immune activation in neutrophilic asthma and bronchiectasis. *Thorax* 62(3):211–8.
16. Kim YY, Joh JS, Lee JY 2020: Importance of microbial extracellular vesicle in the pathogenesis of asthma and chronic obstructive pulmonary disease and its diagnostic potential. *Asia Pac Allergy* 10(3):e25.
17. Kim YS, Choi EJ, Lee WH, Choi SJ, Roh TY, Park J, ym. 2013: Extracellular vesicles, especially derived from Gram-negative bacteria, in indoor dust induce neutrophilic pulmonary inflammation associated with both Th1 and Th17 cell responses. *Clin Exp Allergy* 43(4):443-54.
18. Kim MR, Hong SW, Choi EB, Lee WH, Kim YS, Jeon SG, ym. 2012: Staphylococcus aureus-derived extracellular vesicles induce neutrophilic pulmonary inflammation via both Th1 and Th17 cell responses. *Allergy* 67(10):1271-81.
19. Kim YS, Lee WH, Choi EJ, Choi JP, Heo YJ, Gho YS, ym. 2015: Extracellular vesicles derived from Gram-negative bacteria, such as Escherichia coli, induce emphysema mainly via IL-17A-mediated neutrophilic inflammation. *J Immunol* 194(7):3361-8.
20. Kim YS, Choi JP, Kim MH, Park HK, Yang S, Kim YS, ym. 2016: IgG Sensitization to Extracellular Vesicles in Indoor Dust Is Closely Associated with the Prevalence of

- Non-Eosinophilic Asthma, COPD, and Lung Cancer. *Allergy Asthma Immunol Res* 8(3):198-205.
21. Yang J, Hong G, Kim YS, Seo H, Kim S, McDowell A, ym. 2020: Lung Disease Diagnostic Model Through IgG Sensitization to Microbial Extracellular Vesicles. *Allergy Asthma Immunol Res* 12(4):669-83.
 22. Panganiban RPL, Pinkerton MH, Maru SY, Jefferson SJ, Roff AN, Ishmael FT 2012: Differential microRNA expression in asthma and the role of miR-1248 in regulation of IL-5. *Am J Clin Exp Immunol* 1(2):154-65.
 23. Maes T, Cobos FA, Schleich F, Sorbello V, Henket M, De Preter K, ym. 2016: Asthma inflammatory phenotypes show differential microRNA expression in sputum. *J Allergy Clin Immunol* 137(5):1433-46.
 24. Martin RJ, Kraft M, Chu HW, Berns EA, Cassell GH 2001: A link between chronic asthma and chronic infection. *J Allergy Clin Immun* 107(4):595–601.
 25. Simpson JL, Daly J, Baines KJ, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, ym. 2016: Airway dysbiosis: *Haemophilus influenzae* and *Tropheryma* in poorly controlled asthma. *Eur Respir J* 47(3):792–800.
 26. Boulet LP 2018: Airway remodeling in asthma: Update on mechanisms and therapeutic approaches. *Curr Opin Pulm Med* 24(1):56–62.
 27. Hufnagl K, Pali-Schöll I, Roth-Walter F, Jensen-Jarolim E 2020: Dysbiosis of the gut and lung microbiome has a role in asthma. *Semin Immunopathol* 42(1):75-93.
 28. Coman I, Pola-Bibián B, Barranco P, Vila-Nadal G, Dominguez-Ortega J, Romero D, ym. 2018: Bronchiectasis in severe asthma: Clinical features and outcomes. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 120(4):409-13.
 29. Matsumoto H 2022: Bronchiectasis in severe asthma and asthmatic components in bronchiectasis. *Respir Investig* 60(2):187-196.
 30. Crimi C, Ferri S, Campisi R, Crimi N 2020: The Link between Asthma and Bronchiectasis: State of the Art. *Respiration* 99(6):463–76.

31. Oguzulgen IK, Kervan F, Ozis T, Turktas H 2007: The impact of bronchiectasis in clinical presentation of asthma. *South Med J* 100(5):468–71.
32. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. Available from: www.ginasthma.org.
33. Craig S, Kuan W Sen, Kelly AM, Van Meer O, Motiejunaite J, Keijzers G, ym. 2019: Treatment and outcome of adult patients with acute asthma in emergency departments in Australasia, South East Asia and Europe: Are guidelines followed? AANZDEM/EuroDEM study. *Emerg Med Australasia* 31(5):756-62.
34. Vanderweil SG, Tsai CL, Pelletier AJ, Espinola JA, Sullivan AF, Blumenthal D, ym. 2008: Inappropriate use of antibiotics for acute asthma in United States emergency departments. *Acad Emerg Med* 15(8):736–43.
35. Lindenauer PK, Stefan MS, Feemster LC, Shieh MS, Carson SS, Au DH, ym. 2016: Use of Antibiotics Among Patients Hospitalized for Exacerbations of Asthma. *JAMA Intern Med* 176(9):1397–400.
36. Koulu M, Mervaala E, Elonen E (toim.). *Farmakologia ja toksikologia. 10. uudistettu painos*. Kuopio: Kustannusosakeyhtiö Medicina, 2018. Sivut 911-981. Print.
37. Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, Scott RJ, Gibson PG 2008: Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 177(2):148–55.
38. Altenburg J, De Graaff CS, Van Der Werf TS, Boersma WG 2011: Immunomodulatory Effects of Macrolide Antibiotics - Part 2: Advantages and Disadvantages of Long-Term, Low-Dose Macrolide Therapy. *Respiration* 81(1):75–87.
39. Gielen V, Johnston SL, Edwards MR 2010: Azithromycin induces anti-viral responses in bronchial epithelial cells. *Eur Respir J* 36(3):646–54.
40. Cameron EJ, Mcsharry C, Chaudhuri R, Farrow S, Thomson NC 2012: Long-term macrolide treatment of chronic inflammatory airway diseases: Risks, benefits and future developments. *Clin Exp Allergy* 42(9):1302–12.

41. Rollins DR, Good JT, Martin RJ 2014: The Role of Atypical Infections and Macrolide Therapy in Patients with Asthma. *J Allergy Clin Immun Pract* 2(5):511–7.
42. Blasi F, Johnston SL 2007: The role of antibiotics in asthma. *Int J Antimicrob Agents* 29(5):485–93.
43. Beuther DA, Martin RJ 2004: Antibiotics in Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 4(2):132–8.
44. Black PN 2007: Antibiotics for the treatment of asthma. *Curr Opin Pharmacol* 7(3):266–71.
45. Undela K, Goldsmith L, Kew KM, Ferrara G 2021: Macrolides versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2021.
46. Hahn DL, Grasmick M, Hetzel S, Yale S 2012: Azithromycin for bronchial asthma in adults: An effectiveness trial. *J Am Board Fam Med* 25(4):442–59.
47. Hahn DL, Plane MB, Mahdi OS, Byrne GI 2006: Secondary outcomes of a pilot randomized trial of azithromycin treatment for asthma. *PLoS Clin Trials* 1(2):e11.
48. Brusselle GG, VanderStichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, ym. 2013: Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): A multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 68(4):322–9.
49. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, ym. 2017: 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* 390(10095):659–68.
50. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, ym. 2019: Efficacy of azithromycin in severe asthma from the AMAZES randomised trial. *ERJ Open Res* 5(4):00056–2019.
51. O Neill C, Gibson PG, Heaney LG, Upham JW, Yang IA, Reynolds PN, ym. 2021: The cost-effectiveness of azithromycin in reducing exacerbations in uncontrolled asthma. *Eur Respir J* 57(2):2002436.

52. Cameron EJ, Chaudhuri R, Mair F, McSharry C, Greenlaw N, Weir CJ, ym. 2013: Randomised controlled trial of azithromycin in smokers with asthma. *Eur Respir J* 42(5):1412–5.
53. Sutherland ER, King TS, Icitovic N, Ameredes BT, Bleecker E, Boushey HA, ym. 2010: A trial of clarithromycin for the treatment of suboptimally controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol* 126(4):747–53.
54. Kraft M, Cassell GH, Pak J, Martin RJ 2002: *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in Asthma: Effect of Clarithromycin. *Chest* 121(6):1782–8.
55. Amayasu H, Yoshida S, Ebana S, Yamamoto Y, Nishikawa T, Shoji T, ym. 2000: Clarithromycin suppresses bronchial hyperresponsiveness associated with eosinophilic inflammation in patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 84(6):594–8.
56. Kostadima E, Tsiodras S, Alexopoulos EI, Kaditis AG, Mavrou I, Georgatou N, ym. 2004: Clarithromycin reduces the severity of bronchial hyperresponsiveness in patients with asthma. *Eur Respir J* 23(5):714–7.
57. Coeman M, Van Durme Y, Bauters F, Deschepper E, Demedts I, Smeets P, ym. 2011: Neomacrolides in the treatment of patients with severe asthma and/or bronchiectasis: A retrospective observational study. *Ther Adv Respir Dis* 5(6):377–86.
58. Black PN, Blasi F, Jenkins CR, Scicchitano R, Mills GD, Rubinfeld AR, ym. 2001: Trial of Roxithromycin in Subjects with Asthma and Serological Evidence of Infection with *Chlamydia pneumoniae*. *Am J Respir Crit Care Med* 164(4):536–41.
59. Garey KW, Rubinstein I, Gotfried MH, Khan IJ, Varma S, Danziger LH 2000: Long-term Clarithromycin Decreases Prednisone Requirements in Elderly Patients with Prednisone-Dependent Asthma. *Chest* 118(6):1826–7.
60. Hahn DL, Bukstein D, Luskin A, Zeitz H 1998: Evidence for *Chlamydia pneumoniae* infection in steroid-dependent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 80(1):45–9.
61. Gotfried MH, Jung R, Messick CR, Rubinstein I, Garey KW, Rodvold KA, ym. 2004: Effects of six-week clarithromycin therapy in corticosteroid-dependent asthma: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Curr Ther Res* 65(1):1–12.

62. Ramsahai JM, Hansbro PM, Wark PAB 2019: Mechanisms and management of asthma exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 199(4):423–32.
63. Jartti T, Bønnelykke K, Elenius V, Feleszko W 2020: Role of viruses in asthma. *Springer Semin Immunopathol* 42(1):61-74.
64. Sandrock CE, Norris A 2015: Infection in severe asthma exacerbations and critical asthma syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 48(1):104–13.
65. Iikura M, Hojo M, Koketsu R, Watanabe S, Sato A, Chino H, ym. 2015: The importance of bacterial and viral infections associated with adult asthma exacerbations in clinical practice. *PLoS One* 10(4):e0123584–e0123584.
66. Darveaux JI, Lemanske RF 2014: Infection-related asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2(6):658-63.
67. Lieberman D, Lieberman D, Printz S, Ben-Yaakov M, Lazarovich Z, Ohana B, ym. 2003: Atypical Pathogen Infection in Adults with Acute Exacerbation of Bronchial Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 167(3):406–10.
68. Wark PAB, Johnston SL, Simpson JL, Hensley MJ, Gibson PG 2002: Chlamydia pneumoniae immunoglobulin A reactivation and airway inflammation in acute asthma. *Eur Respir* 20(4):834–40.
69. Normansell R, Sayer B, Waterson S, Dennett EJ, Del Forno M, Dunleavy A 2018: Antibiotics for exacerbations of asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2018.
70. Johnston SL, Blasi F, Black PN, Martin RJ, Farrell DJ, Nieman RB 2006: The Effect of Telithromycin in Acute Exacerbations of Asthma. *N Eng J Med* 354(15):1589–600.
71. Johnston SL, Szigeti M, Cross M, Brightling C, Chaudhuri R, Harrison T, ym. 2016: Azithromycin for acute exacerbations of asthma: The AZALEA randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 176(11):1630–7.
72. Sachs APE, Koëter GH, Groenier KH, Van Der Waaij D, Schiphuis J, Meyboom-De Jong B 1995: Changes in symptoms, peak expiratory flow, and sputum flora during

- treatment with antibiotics of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease in general practice. *Thorax* 50(7):758–63.
73. Graham VAL, Knowles GK, Milton AF, Davies RJ 1982: Routine antibiotics in hospital management of acute asthma. *Lancet* 319(8269):418-21.
74. Alahengitystieinfektiot (aikuiset). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Keuhkolääkäriyhdistyksen, Suomen Infektiolääkärit ry:n ja Suomen Yleislääketieteen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2015 (viitattu 21.03.2023). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi.
75. Tang J, Long W, Yan L, Zhang Y, Xie J, Lu G, ym. 2013: Procalcitonin guided antibiotic therapy of acute exacerbations of asthma: a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis* 13(1):569-569.
76. Long W, Li L juan, Huang G zhong, Zhang X min, Zhang Y cui, Tang J guo, ym. 2014: Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in patients hospitalized with severe acute exacerbations of asthma: a randomized controlled study with 12-month follow-up. *Crit Care* 18(5):471-471.
77. Pätäri-Sampo A, Khawaja T, Kantele-Häkkinen A 2023: Bakterilääkkeiden haitat. Teoksessa Ruskoaho H, Hakkola J, Kantele A, Korpi ER, Moilanen E, Piepponen P, Rysä J, Savontaus E, Tenhunen O (toim.). *Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia*. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki, 2014 (päivitetty 2023, viitattu 27.3.2023). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/lft00377.
78. Telithromycin [Internet]. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. 2012 [viitattu 21. maaliskuuta 2023].
79. Graham DJ 2006: Telithromycin and acute liver failure. *N Engl J Med* 355(21):2260–1.
80. Suresh Babu K, Kastelik J, Morjaria JB 2013: Role of long-term antibiotics in chronic respiratory diseases. *Respir Med* 107(6):800–15.

81. Sokolowska M, Frei R, Lunjani N, Akdis CA, O'Mahony L 2018: Microbiome and asthma. *Asthma Res Pract* 4(1):1-1.
82. Chung KF 2017: Airway microbial dysbiosis in asthmatic patients: A target for prevention and treatment? *J Allergy Clin Immunol* 139(4):1071–81.
83. Green BJ, Wiriyaichaiyorn S, Grainge C, Rogers GB, Kehagia V, Lau L, ym. Potentially Pathogenic Airway Bacteria and Neutrophilic Inflammation in Treatment Resistant Severe Asthma. *PloS One* 9(6):e100645–e100645.
84. Taylor SL, Leong LEX, Choo JM, Wesselingh S, Yang IA, Upham JW, ym. 2018: Inflammatory phenotypes in patients with severe asthma are associated with distinct airway microbiology. *J Allergy Clin Immunol* 141(1):94-103.e15.
85. Talbot TR, Hartert T V., Mitchel E, Halasa NB, Arbogast PG, Poehling KA, ym. 2005: Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med* 352(20):2082–90.
86. Klemets P, Lyytikäinen O, Ruutu P, Ollgren J, Kaijalainen T, Leinonen M, ym. 2010: Risk of invasive pneumococcal infections among working age adults with asthma. *Thorax* 65(8):698–702.
87. Nohynek H, Leino T: Rokotukset. Lääkärin käsikirja. Kustannus Oy Duodecim (viitattu 22.3.2023) Saatavilla internetissä (vaatii käyttöoikeuden) www.terveysportti.fi/apps/dtk/ltk/article/ykt00061.
88. Carr TF, Kraft M 2016: Chronic Infection and Severe Asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 36(3):483–502.
89. Puolakkainen M, Järvinen A 2020: Mykoplasmat. Teoksessa Heikkinen T, Järvinen A, Meri S, Vapalahti O, Vuopio J (toim.). *Mikrobiologia*. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki, 2020 (viitattu 22.03.2023). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/mbg00188.
90. Kraft M, Hamid Q 2006: Mycoplasma in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 117(5):1197–8.

91. Kraft M, Cassell GH, Henson JE, Watson H, Williamson J, Marmion BP, ym. 1998: Detection of *Mycoplasma pneumoniae* in the Airways of Adults with Chronic Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 158(3):998–1001.
92. Black PN, Scicchitano R, Jenkins CR, Blasi F, Allegra L, Wlodarczyk J, ym. 2000: Serological evidence of infection with *Chlamydia pneumoniae* is related to the severity of asthma. *Eur Respir J* 15(2):254–9.
93. von Hertzen LC 2002: Role of persistent infection in the control and severity of asthma: focus on *Chlamydia pneumoniae*. *Eur Respir J* 19(3):546–56.
94. Hahn DL, Peeling RW, Dillon E, McDonald R, Saikku P 2000: Serologic markers for *Chlamydia pneumoniae* in asthma. *Ann Allergy Asthma* 84(2):227–33.
95. Puolakkainen M, Hiltunen-Back E 2020: Klamydiat. Teoksessa Heikkinen T, Järvinen A, Meri S, Vapalahti O, Vuopio J (toim.). *Mikrobiologia*. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki, 2020 (viitattu 22.03.2023). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/mbg00192.
96. Laitinen K, Laurila AL, Leinonen M, Saikku P 1996: Reactivation of *Chlamydia pneumoniae* infection in mice by cortisone treatment. *Infect Immun* 64(4):1488–90.
97. Kutlin A, Roblin PM, Hammerschlag MR 2002: Effect of prolonged treatment with azithromycin, clarithromycin, or levofloxacin on *Chlamydia pneumoniae* in a continuous-infection Model. *Antimicrob Agents Chemother* 2002 46(2):409–12.
98. Taylor SL, Leong LEX, Mobegi FM, Choo JM, Wesselingh S, Yang IA, ym. 2019: Long-Term Azithromycin Reduces *Haemophilus influenzae* and Increases Antibiotic Resistance in Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care* 200(3):309–17.
99. Slater M, Rivett DW, Williams L, Martin M, Harrison T, Sayers I, ym. 2014: The impact of azithromycin therapy on the airway microbiota in asthma. *Thorax* 69(7):673–4.
100. Denholm R, Van Der Werf ET, Hay AD 2020: Use of antibiotics and asthma medication for acute lower respiratory tract infections in people with and without asthma: Retrospective cohort study. *Respir Res* 21(1):4-4.

101. Kisiel MA, Zhou X, Björnsson E, Holm M, Dahlman-Höglund A, Wang J, ym. 2021: The risk of respiratory tract infections and antibiotic use in a general population and among people with asthma. *ERJ Open Res* 7(4):00429–2021.
102. Stolbrink M, Bonnett LJ, Blakey JD 2019: Antibiotic Choice and Duration Associate with Repeat Prescriptions in Infective Asthma Exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 7(2):548-553.e5.