

Andrzej Emeryk<sup>1</sup>, Małgorzata Bartkowiak-Emeryk<sup>2</sup>, Magdalena Kowalska<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

## Nowe oblicze azytromycyny w chorobach układu oddechowego u dzieci

Praca nie była finansowana

### Streszczenie

W niniejszej pracy mówiono o wynikach najnowszych badań dotyczących stosowania azytromycyny (AZT) u dzieci z chorobami dolnych dróg oddechowych. Po raz pierwszy wykazano skuteczność i możliwą rolę AZT w terapii objawów astmopodobnych u dzieci w wieku 1–3 lat. Lek ten może być również przydatny w prewencji ciężkich schorzeń dolnych dróg oddechowych przebiegających z obturacją oskrzeli u dzieci w wieku przedszkolnym, w prewencji dysplazji oskrzelowo-płucnej noworodków oraz w prewencji świszczącego oddechu u dzieci po przebyciu zapalenia oskrzelików. Wszystkie omawiane badania wymagają dalszego potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania AZT w omawianych stanach chorobowych.

**Słowa kluczowe:** azytromycyna, dzieci, choroby zapalne dolnych dróg oddechowych, świszczący oddech, obturacyjne zapalenie oskrzeli, objawy astmo-podobne, prewencja

**Pneumonol Alergol Pol 2016; 84, supl. 6: 58–63**

### Wstęp

Antybiotyki makrolidowe (makrolidy) znane są od ponad 60 lat. Wraz z działaniem bakteriostatycznym poznano liczne właściwości przeciwzapalne, immunomodulujące, przeciwwirusowe i przeciwastmatyczne makrolidów, które przedstawiono w wielu publikacjach o charakterze przeglądowym [1–4]. Dowody na takie działania dotyczą przede wszystkim azytromycyny (AZT) i klarytromycyny, rzadziej opisywano je dla innych makrolidów (oleandromycyna, roksytromycyna czy spiromycyna). W wyniku opublikowania licznych badań klinicznych makrolidy (głównie AZT) stały się istotnym elementem farmakoterapii takich przewlekłych zapalnych chorób dróg oddechowych, jak: mukowiscydoza, rozstrzenia oskrzeli, pierwotna dyskineza rzęsek, rozlane zapalenie oskrzelików, potransplantacyjne zarostowe zapalenie oskrzelików, a być może w najbliższej przyszłości przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP) oraz astmie [5, 6].

Celem artykułu było omówienie najnowszych doniesień dotyczących zastosowania AZT w prewencji i terapii chorób dolnych dróg oddechowych u dzieci. Dokonano przeglądu publikacji dostępnych w bazie Pubmed i opublikowanych między 1.01.2014 a 1.07.2016 r. Znalaziono 5 prac dotyczących omawianego zagadnienia, w tym 4 publikacje z badań oryginalnych wysokiej jakości (badania typu RDBPC — z randomizacją, podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo) oraz jeden przegląd systematyczny z metaanalizą.

### Azytromycyna w prewencji ciężkich schorzeń dolnych dróg oddechowych przebiegających z obturacją oskrzeli u dzieci w wieku przedszkolnym

Choroby dolnych dróg oddechowych (ChDDO), w tym o ciężkim przebiegu klinicznym (konieczność hospitalizacji), są ciągle bardzo ważnym i trudnym problemem pneumonologii dziecięcej [7, 8].

**Adres do korespondencji:** prof. dr hab. n. med. Andrzej Emeryk, Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej UM, ul. A. Gębali, 120–093 Lublin, tel. +48 81 718 54 77

Wpłynęło: 24.08.2016

Copyright © 2016 PTChP

Dysponujemy niewielkimi możliwościami efektywnej farmakologicznej prewencji zakażeń i innych chorób dróg oddechowych u dzieci, a szczególnie ChDDO przebiegających z obturacją oskrzeli [9, 10]. Stanowiło to jedną z przesłanek do przeprowadzenia badania z AZT podawaną przed pojawieniem się objawów ciężkiego epizodu ChDDO (związanego z zakażeniem dróg oddechowych) u dzieci z nawracającymi epizodami takich schorzeń, przebiegającymi bardzo często z obturacją drzewa oskrzelowego [11]. Kolejną przesłanką były dane wskazujące, że obecność *Streptococcus pneumoniae* lub *Moraxella catarrhalis* w wymazach z nosa przy współobecności rhinowirusów zwiększa prawdopodobieństwo zaostrzenia astmy [12], a tak zwane bakterie oddechowe są obecne w drogach oddechowych podczas takich epizodów [13]. Ponadto wzięto pod uwagę możliwość przeciwzapalnego działania makrolidów, w tym korzystny wpływ niektórych antybiotyków makrolidowych na przebieg zaostrzeń astmy [14, 15]. Zasadniczym celem badania była próba zahamowania rozwoju ciężkiego epizodu ChDDO u dzieci mających już wstępne objawy choroby dróg oddechowych (ChDO), najczęściej związanej z zakażeniem dróg oddechowych. Bacharier i wsp. [11] przeprowadzili badanie typu RDBPC w grupach równoległych w 9 akademickich ośrodkach medycznych USA należących do sieci *National Heart, Lung, and Blood Institute's AsthmaNet*. Do badania zrandomizowano 607 dzieci w wieku 12–71 miesięcy, które miały w wywiadzie po kilka ciężkich epizodów ChDDO z obturacją oskrzeli wymagających podawania systemowych glikokortykosteroidów, wizyty w SOR lub hospitalizacji (w polskiej nomenklaturze: ciężkie obturacyjne zapalenia oskrzeli — patrz dokument KOMPAS POZ) [9]. Inaczej mówiąc, były to dzieci z nawrotowym, ciężkim obturacyjnym zapaleniem oskrzeli związanym często z zakażeniem dróg oddechowych i spotykanym bardzo często w praktykach lekarzy rodzinnych także w Polsce. Cechy atopii wykazywało 39% dzieci, a 47% spełniało kryteria dodatniego, zmodyfikowanego indeksu przewidywania astmy [16]. Spośród tej grupy 443 dzieci było leczonych chociaż jeden raz z powodu ChDO w trakcie badania trwającego 12–18 miesięcy. Na początku każdego epizodu ChDO (dość typowe objawy u dzieci przed rozwinięciem się ChDDO), rodzice dzieci (odpowiednio przeszkoleni i pozostający w kontakcie z ośrodkiem klinicznym) podawali AZT 1 raz /dobę w dawce 12 mg/kg/dobę przez 5 dni (n = 223) lub placebo przez 5 dni (n = 220). Zanotowano 937 epizodów ChDO (grupa AZT —

473; grupa placebo — 464) u 443 dzieci, w tym 92 ciężkie epizody ChDDO (grupa AZT — 35; grupa placebo — 57). Podczas ChDO i ChDDO wszystkie dzieci otrzymywały dodatkowo salbutamol w inhalacji zgodnie z wcześniej ustalonym schematem. Okazało się, że AZT istotnie zmniejszała ryzyko rozwoju ciężkiej postaci ChDDO v. placebo (*hazard ratio* 0,64 [95% CI, 0,41–0,98], p = 0,04; absolutne ryzyko dla pierwszego epizodu ChDO: 0,05 dla AZT i 0,08 dla placebo; różnica w ryzykach 0,03 [95% CI, 0,00–0,06]). Skumulowane ryzyko ciężkiej ChDDO występującej u chorych z co najmniej 4 epizodami ChDO wynosiło 0,40 w grupie otrzymującej placebo i tylko 0,24 w grupie leczonej AZT. Liczba terapii zapobiegających (NNT, *number needed to treat*) jednemu ciężkiemu epizodowi ChDDO zależała od liczby leczonych epizodów ChDO u danego dziecka i zmniejszała się wraz liczbą kolejnych epizodów ChDO (NNT dla 1 ChDO = 33; dla 2 ChDO = 14; dla 3 ChDO = 10 oraz dla 4 ChDO = 7). Ponadto AZT zmniejszała ciężkość objawów ChDDO v. placebo, ale jedynie podczas epizodów przechodzących w ciężką postać ChDDO. Bezpieczeństwo takiego postępowania terapeutycznego okazało się wysokie. Rzadko obserwowano indukcję szczepów opornych na AZT (głównie *Staphylococcus aureus*): jedynie u 17% dzieci leczonych AZT i u 11% z grupy otrzymującej placebo. Najczęstszym objawem ubocznym były łagodne zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (AZT — 3 dzieci; placebo — 1 dziecko).

Podsumowując, jest to pierwsze tego typu doniesienie wskazujące na potencjalną rolę AZT w prewencji ciężkich postaci ChDDO przebiegających z obturacją oskrzeli u dzieci z kilkoma epizodami takich schorzeń w wywiadzie. I choć wydaje się ono bardzo istotne z punktu widzenia codziennej praktyki klinicznej (duża liczba potencjalnych chorych, proste, tanie i bezpieczne leczenie możliwe do przeprowadzenia w warunkach ambulatoryjnych), to jego wyniki wymagają dalszego potwierdzenia w przyszłości, także w populacji dzieci z dobrze zdefiniowaną astmą wczesnodziecięcą.

### Azytromycyna w terapii objawów astmopodobnych u dzieci w wieku 1–3 lat

Stokholm i wsp. [17] opublikowali niedawno kolejne, bardzo ciekawe badanie dotyczące możliwej roli AZT w terapii świszczącego oddechu (objawów astmo-podobnych, w Polsce: dzieci z obturacyjnym zapaleniem oskrzeli — patrz KOMPAS POZ [9] u dzieci [17]. Autorzy włączali

Tabela 1. Najważniejsze rezultaty badania Stokholm i wsp. [17]

Parametry kliniczne	Azytromycyna	Placebo	p
Średni czas trwania objawów astmo-podobnych w dniach	3,4	7,7	< 0,001
Skrócenie czasu trwania epizodu w przypadku podania leku przed 6 dniem trwania objawów (% chorych)	83	36	< 0,001
Średnia liczba dni z koniecznością stosowania SABA	8,9	10,1	0,006

SABA (*short-acting beta-agonists*) — krótkodziałający  $\beta$ -2 mimetyk

to tego badania dzieci w wieku 1–3 lat z objawami astmopodobnymi z kohorty biorącej udział w *Copenhagen Prospective Studies on Asthma in Childhood 2010* (COPSAC 2010) [18]. W badaniu o charakterze RDBPC wzięło udział 151 dzieci, w których wystąpił typowy epizod objawów astmo-podobnych trwający co najmniej 3 dni, a pacjent nie prezentował objawów sugerujących zapalenie płuc. Każdy epizod objawów astmopodobnych był monitorowany w dzienniczku objawów wypełnianym przez rodziców od momentu urodzenia dziecka [18]. W przypadku pojawienia się takiego epizodu był on oceniany każdorazowo przez lekarza i dziecko było losowo przydzielane albo do grupy otrzymującej AZT (roztwór, 10 mg/kg/d. przez 3 dni) albo placebo. Ponadto każdy epizod był leczony zgodnie z obowiązującymi wytycznymi postępowania w astmie wczesnodziecięcej: krótkodziałający  $\beta$ -2 mimetyk (SABA, *short-acting beta-agonists*) w inhalacji i glikokortykosteroid wziewny (GKSw) lub montelukast [19]. W sumie oceniono 158 epizodów objawów astmopodobnych u 72 dzieci (79 epizodów z grupy AZT i 79 z grupy placebo). Wyniki zestawiono w tabeli 1.

Średni czas trwania objawów astmopodobnych po włączeniu terapii AZT wynosił 3,4 dnia, a po placebo 7,7 dnia. Oznacza to, że AZT powodowała znamienne skrócenie czasu trwania objawów astmopodobnych o 63% (95% CI 56,0–69,3;  $p < 0,0001$ ). Efekt kliniczny AZT był znacznie lepszy, jeśli lek był podany przed 6 dniem trwania objawów — skrócenie czasu trwania epizodu występowało u 83% chorych. W przypadku grupy dzieci z inicjacją terapii po 6. dniu trwania objawów — skrócenie czasu trwania objawów zanotowano jedynie u 36% chorych ( $p < 0,0001$ ). Azytromycyna zmniejszyła też o 22% czas koniecznego stosowania SABA. Ten rodzaj terapii był dobrze tolerowany przez dzieci, a objawy uboczne wystąpiły u 23% dzieci z grupy otrzymującej AZT i u 30% z grupy otrzymującej placebo ( $p = 0,30$ ). Autorzy nie analizowali oporności bakterii po leczeniu, co wydaje się pewnym mankamentem pracy (być może te dane będą

opublikowane później). Wiadomo że bakterie oddechowe mogą brać udział w patogenezie epizodów świszczącego oddechu u małych dzieci, choć to wirusy oddechowe uważane są za główny czynnik etiologiczny takich zaburzeń [12, 13, 20]. Antybiotykoterapia nie jest jednak aktualnie rekomendowana w napadach świszczącego oddechu (astmopodobnych objawów) u dzieci [21, 22]. Autorzy omawianej publikacji rozważali 2 przypuszczalne mechanizmy działania AZT. Po pierwsze, chodzi tu o efekt przeciwzapalny AZT hamujący zapalenie neutrofilowe, w tym szczególnie wpływ na IL-8 (*interleukine 8*). Takie dane płyną z badań eksperymentalnych, ale też klinicznych [23–26]. Po drugie, AZT działa bakteriostatycznie na patogeny obecne w drogach oddechowych i być może odpowiedzialne za epizod świszczącego oddechu (dodatkowe zakażenie po zakażeniu wirusowym). Wtedy wczesna interwencja AZT może być skuteczniejsza niż podanie leku po kilku dniach [27]. Wydaje się, że oba mechanizmy mogą wchodzić w grę, co powiększa efekt kliniczny AZT.

Podsumowując, AZT znamienne redukuje czas trwania epizodów astmopodobnych objawów u dzieci w wieku 1–3 lat z nawracającymi obturacyjnymi zapaleniami oskrzeli, co sugeruje możliwą rolę AZT w terapii zaostrzeń takich epizodów. Korzystny wpływ AZT na przebieg epizodów obturacji oskrzeli była niezależny od czynnika wywołującego obturację i jej klinicznej manifestacji, co wskazuje na możliwość szerokiego zastosowania AZT w przyszłości. Podobnie jak w poprzednim, należy zachować ostrożność przy interpretacji wyników tego badania i przeprowadzić dalsze szczegółowe badania wyjaśniające możliwe mechanizmy działań przeciwzapalnych i przeciwbakteryjnych u takich dzieci.

### Azytromycyna w prewencji dysplazji oskrzelowo-płucnej noworodków

Azytromycyna jest od kilku lat badana jako potencjalny lek w profilaktyce farmakologicznej dysplazji oskrzelowo-płucnej u niemowląt (BPD

[*bronchopulmonary dysplasia*] lub przewlekła choroba płuc [CLD, *chronic lung disease*). Wynika to między innymi z faktu możliwej roli zakażenia *Ureaplasma urealyticum* w patogenezie BDP, a bakteria ta jest wrażliwa na AZT [28]. Przed rokiem ukazał się przegląd systematyczny obejmujący 3 badania z tego obszaru tematycznego [29]. Wykazał on, że AZT istotnie zmniejsza ryzyko rozwoju BPD u krańcowo wcześnie urodzonych noworodków (RR = 0,83, 95% CI 0,71–0,98, p = 0,02). Dysplazja oskrzelowo-płucna u niemowląt rozwijała się jedynie u 55% wcześniaków otrzymujących wcześniej AZT w porównaniu z 67% dzieci bez takiej terapii lub otrzymujących placebo, przy czym w dwóch badaniach najpierw podawano AZT dożylnie w dawce 10 mg/kg/dobę przez pierwszy tydzień, a następnie dawkę 5 mg/kg/dobę przez 5 tygodni [30, 31]. W trzecim badaniu AZT stosowano doustnie w dawce 10 mg/kg/dobę przez pierwszy tydzień, a potem 5 mg/kg/dobę przez kolejne 7 dni [32]. Choć powyższe dane wskazują na skuteczność takiego postępowania, należy jednak zachować ostrożność przed powszechnym rekomendowaniem tego typu profilaktyki farmakologicznej BDP, pamiętając, iż NNT (*number need to treat*) wyniósł 10, a zatem korzyści z takiej terapii odniesie jedno dziecko na dziesięć [33]. Należy też pamiętać o możliwości rozwoju przerostowego zwężenia odźwiernika u niemowląt (IHPS, *infantile hypertrophic pyloric stenosis*), choroby łączonej także z bardzo wczesnym użyciem makrolidów. Wykazano bowiem, że w przypadku ekspozycji na AZT w pierwszych 14 dniach życia dziecka ryzyko rozwoju IHPS jest szczególnie wysokie (aOR [*adjusted odds ratio*] = 8,26; 95% CI [*confidence interval*] 2,62–26,0). Taka ekspozycja między 15. a 42. dniem po urodzeniu zwiększa także ryzyko IHPS, ale jest ono prawie trzykrotnie mniejsze niż ekspozycja w pierwszych 2 tygodniach życia dziecka (aOR = 2,98, 95% CI 1,24–7,20) [34].

### Azytromycyna w prewencji świszczącego oddechu u dzieci po przebytych zapaleniu oskrzelików

Od wielu lat wiadomo, że zapalenie oskrzelików (*bronchiolitis*) u dzieci w pierwszych latach życia wywołane RSV jest silnym czynnikiem ryzyka rozwoju nawrotowego świszczącego oddechu (tzw. nawrotowe obturacyjne zapalenie oskrzeli), a następnie astmy [35–37]. Ciągłe też poszukuje się skutecznych metod prewencji nawrotowego świszczącego oddechu/astmy u dzieci po przebyciu *bronchiolitis*, jedyną uznaną metoda

farmakologiczną jest stosowanie paliwizumabu [38]. Jedną z dróg może być zastosowanie makrolidów, co sugerują badania na modelu zwierzęcym *bronchiolitis* [39], choć stosowanie antybiotyków z tej grupy, w tym AZT w terapii zapalenia oskrzelików u dzieci nie wpłynęło istotnie na przebieg ostrej fazy choroby [40, 41] bądź rezultaty nie były jednoznaczne [42].

Autorzy publikacji z Washington University School of Medicine and St. Louis Children's Hospital, St. Louis, MO USA przeprowadzili badanie typu RDBPC, do którego kwalifikowali dzieci w wieku 1–18 miesięcy hospitalizowane z powodu pierwszego epizodu zapalenia oskrzelików z dodatnim wynikiem na obecność RSV w wymazie z nosogardła [26]. W sumie zrandomizowano 40 dzieci (po 20 w grupach przyjmujących AZT i placebo). Dzieci były leczone zgodnie z aktualnymi wytycznymi amerykańskimi [43]. Do takiej terapii dodawano AZT doustnie w postaci zawiesiny (Teva Pharmaceuticals, Sellersville, PA, USA) w dawce 10 mg/kg 1 raz/dobę przez 7 dni i 5 mg/kg 1 raz/dobę przez następne 7 dni lub placebo o podobnym smaku. Po wypisaniu ze szpitala dzieci były monitorowane przez kolejne 50 tygodni poprzez comiesięczny kontakt telefoniczny, podczas którego zbierano informacje dotyczące stanu zdrowia dziecka, w tym szczególnie chorób dolnych dróg oddechowych. Najważniejsze wyniki tego badania ukazano w tabeli 2.

Liczba dni bez objawów ze strony układu oddechowego (świsty, kaszel, krótki oddech) była istotnie mniejsza w grupie leczonej AZT niż w grupie placebo. Także odsetek dzieci z co najmniej 3 epizodami obturacji oskrzeli lub z co najmniej 2 epizodami obturacji oskrzeli był mniejszy w grupie otrzymującej AZT v. placebo, ale różnice nie były istotne statystycznie. Terapia AZT istotnie wydłużała jednak czas do pojawienia się 3 epizodu obturacji oskrzeli v. placebo (p = 0,048). Ponadto wykazano znamienne spadki stężenia IL-8 w popłuczynach nosowych w 15 dniu od początku terapii AZT v. placebo (p = 0,026), choć takiej różnicy nie było w 8. dniu terapii AZT (p = 0,62). Tolerancja leku była dobra, a objawy uboczne występowały z podobną częstością w obu grupach. Najważniejszym mankamentem tej publikacji jest stosunkowo mała liczba badanych dzieci oraz brak obiektywnych danych o stanie zdrowia chorych (dane z wywiadu telefonicznego). Pozytywny wynik tego badania jest częściowo sprzeczny z wcześniejszymi badaniami, choć są między nimi spore różnice metodologiczne [40–44].

Tabela 2. Najważniejsze wyniki badania z okresu 50 tygodni obserwacji [26]

Oceniany parametr kliniczny	Azytromycyna	Placebo	p
Liczba dni bez objawów ze strony układu oddechowego (świsty, kaszel, krótki oddech)	36,7	70,1	p = 0,01
% dzieci z co najmniej 3 epizodami obturacji oskrzeli	22	50	p = 0,07
% dzieci z co najmniej 2 epizodami obturacji oskrzeli	39	50	p = 0,5
% dzieci z astmą rozpoznaną przez lekarza	11	25	p = 0,5

### Podsumowanie

Azytromycyna jest stosowana w kilku przewlekłych chorobach zapalnych dróg oddechowych u dorosłych i u dzieci, a wskazania do jej podawania rozszerzają się w ostatnich latach. W omawianych czterech publikacjach wykazano skuteczność AZT w terapii i w prewencji różnych zapalnych schorzeń dolnych dróg oddechowych przebiegających z obturacją oskrzeli u dzieci w pierwszych latach życia. Szczególnie istotne z klinicznego punktu widzenia wydają się doniesienia o możliwej roli AZT w terapii objawów astmopodobnych u dzieci w wieku 1–3 lat oraz w prewencji ciężkich schorzeń dolnych dróg oddechowych przebiegających z obturacją oskrzeli u dzieci w wieku przedszkolnym. Bardzo interesujące wyniki dwóch kolejnych badań dotyczących możliwej roli AZT w prewencji dysplazji oskrzelowo-płucnej noworodków oraz w prewencji świszczącego oddechu u dzieci po przebytych zapaleniu oskrzelików należy przyjąć z daleko idącą ostrożnością. Wszystkie przedstawione wyniki badań wymagają dalszego potwierdzenia co do skuteczności i bezpieczeństwa AZT w omawianych stanach chorobowych, szczególnie z użyciem tego leku w przypadku noworodków i dzieci w pierwszych miesiącach życia.

### Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

### Piśmiennictwo:

- Shinkai M, Rubin BK. Macrolides and airway inflammation in children. *Paediatr Respir Rev* 2005; 6: 227–235.
- Wong EHC, Porter JD, Edwards MR et al. The role of macrolides in asthma: current evidence and future directions. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 657–670.
- Spagnolo P, Fabbri LM, Bush A. Long-term macrolide treatment for chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 2013; 42: 239–251.
- Luisi F, Gandolfi TD, Daudt AD et al. Anti-inflammatory effects of macrolides in childhood lung diseases. *J Bras Pneumol* 2012; 38: 786–796.
- Cameron EJ, McSharry C, Chaudhuri R et al. Long-term macrolide treatment of chronic inflammatory airway diseases: risks, benefits and future developments. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 1302–1312.
- Emeryk A, Mazurek H, Pirożyński M et al. Macrolide antibiotics in respiratory diseases. Recommendations of the Polish Expert Group — AD 2015. *Pneumonol Alergol Pol* 2016; 84: 62–80.
- Ly NP, Gold DR, Weiss ST, Celedon JC. Recurrent wheeze in early childhood and asthma among children at risk for atopy. *Pediatrics* 2006; 117: e1132–e1138.
- Mazurek H. Ostre zakażenia dolnych dróg oddechowych. In: Mazurek H. (ed.). Zakażenia układu oddechowego u dzieci. *Medical Tribune Polska* 2014: 110–129.
- Doniec Z, Mastalerz-Migas A, Bręborowicz A et al. Rekomendacje postępowania w astmie wczesnodziecięcej dla lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej — KOMPAS POZ. *Fam Med Prim Care Review* 2016; 18: 99–102.
- Feleszko W, Ruszczyński M, Zalewski BM. Non-specific immune stimulation in respiratory tract infections. Separating the wheat from the chaff. *Paediatr Respir Rev* 2014; 15: 200–206.
- Bacharier LB, Guilbert TW, Mauger DT et al. Early administration of azithromycin and prevention of severe lower respiratory tract illnesses in preschool children with a history of such illnesses: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314: 2034–2044.
- Kloepfer KM, Lee WM, Pappas TE et al. Detection of pathogenic bacteria during rhinovirus infection is associated with increased respiratory symptoms and asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1301–1307.
- Bisgaard H, Hermansen MN, Bonnelykke K et al. Association of bacteria and viruses with wheezy episodes in young children: prospective birth cohort study. *BMJ* 2010; 341: c4978.
- Johnston SL, Blasi F, Black PN et al. The effect of telithromycin in acute exacerbations of asthma. *N Engl J Med* 2006; 354: 1589–1600.
- Koutsoubari I, Papaevangelou V, Konstantinou GN et al. Effect of clarithromycin on acute asthma exacerbations in children: an open randomized study. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23: 385–390.
- Guilbert TW, Morgan WJ, Krawiec M et al. The Prevention of Early Asthma in Kids study: design, rationale and methods for the Childhood Asthma Research and Education network. *Control Clin Trials* 2004; 25: 286–310.
- Stokholm J, Chawes BL, Vissing NH et al. Azithromycin for episodes with asthma-like symptoms in young children aged 1-3 years: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 19–26.
- Bisgaard H, Vissing NH, Carson CG et al. Deep phenotyping of the unselected COPSAC2010 birth cohort study. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 1384–1394.
- Global Strategy for the Diagnosis and Treatment of Asthma in Children 5 Years and Younger 2009. <http://www.ginasthma.org/>; 15.04.2016.
- Kusel MM, de Klerk NH, Holt PG et al. Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 680–686.
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) Update 2015. [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_2015\\_Aug11.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015_Aug11.pdf); 28.06.2016.
- Ducharme FM, Dell SD, Radhakrishnan D et al. Diagnosis and management of asthma in preschoolers: a Canadian Thoracic Society and Canadian Paediatric Society position paper. *Can Respir J* 2015; 22: 135–143.

23. Kang JY, Jo MR, Kang HH et al. Long-term azithromycin ameliorates not only airway inflammation but also remodeling in a murine model of chronic asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2016; 36: 37–45.
24. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 2013; 68: 322–329.
25. Le Bourgeois M, Goncalves M, Le Clainche L et al. Bronchoalveolar cells in children < 3 years old with severe recurrent wheezing. *Chest* 2002; 122: 791–797.
26. Beigelman A, Isaacson-Schmid M, Sajol G et al. Randomized trial to evaluate azithromycin's effects on serum and upper airway IL-8 levels, and recurrent wheezing in infants with RSV bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 1171–1178.
27. Jartti T, Kuneinen S, Lehtinen P et al. Nasopharyngeal bacterial colonization during the first wheezing episode is associated with longer duration of hospitalization and higher risk of relapse in young children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30: 233–241.
28. Schelonka RL, Katz B, Waites KB et al. Critical appraisal of the role of *Ureaplasma* in the development of bronchopulmonary dysplasia with meta-analytic techniques. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 1033–1039.
29. Smith C, Egunsola O, Choonara I et al. Use and safety of azithromycin in neonates: a systematic review. *BMJ Open* 2015; 5: e008194.
30. Ballard HO, Shook LA, Bernard P et al. Use of azithromycin for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 111–118.
31. Ballard HO, Anstead MI, Shook LA. Azithromycin in the extremely low birth weight infant for the prevention of bronchopulmonary dysplasia: a pilot study. *Respir Res* 2007; 8: 41.
32. Gharehbaghi MM, Peirovifar A, Ghojzadeh M et al. Efficacy of azithromycin for prevention of bronchopulmonary dysplasia (BPD). *Turk J Med Sci* 2012; 42: 1070–1075.
33. Nair V, Loganathan P, Soraisham AS. Azithromycin and other macrolides for prevention of bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology* 2014; 106: 337–347.
34. Eberly MD, Eide MB, Thompson JL, Nylund CM. Azithromycin in early infancy and pyloric stenosis. *Pediatrics* 2015; 135: 483–488.
35. Sigurs N. Epidemiologic and clinical evidence of a respiratory syncytial virus-reactive airway disease link. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: S2–S6.
36. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1501–1507.
37. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 137–141.
38. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 2014; 134: e1474–a1542.
39. Beigelman A, Mikols CL, Gunsten SP, Cannon CL, Brody SL, Walter MJ. Azithromycin attenuates airway inflammation in a mouse model of viral bronchiolitis. *Respir Res* 2010; 11: 90.
40. McCallum GB, Morris PS, Chatfield MD et al. A single dose of azithromycin does not improve clinical outcomes of children hospitalized with bronchiolitis: a randomized, placebo-controlled trial. *PLoS One* 2013; 8: e74316.
41. McCallum GB, Morris PS, Grimwood K et al. Three-weekly doses of azithromycin for indigenous infants hospitalized with bronchiolitis: a multicentre, randomized, placebo-controlled trial. *Front Pediatr* 2015; 3: 32.
42. Farley R, Spurling GK, Eriksson L, Del Mar CB. Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Oct 9; 10: CD005189.
43. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis, Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006; 118: 1774–1793.
44. Pinto LA, Pitrez PM, Luisi F et al. Azithromycin therapy in hospitalized infants with acute bronchiolitis is not associated with better clinical outcomes: a randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical trial. *J Pediatr* 2012; 161: 1104–1108.