

Effetto dell'azitromicina e della claritromicina sulla presenza in faringe di streptococchi macrolide-resistenti

Giorgio Bartolozzi

Membro della Commissione Nazionale Vaccini

Indirizzo per corrispondenza: bartolozzi@unifi.it

La **resistenza agli antibiotici** è uno dei più importanti problemi di salute pubblica. La maggior parte degli studi epidemiologici ha dimostrato una sicura relazione fra l'uso degli antibiotici e la comparsa di resistenza.

Due **macrolidi** (la **claritromicina** e l'**azitromicina**) sono considerati da molti i farmaci di scelta per il trattamento delle infezioni delle vie aeree, sia del bambino che dell'adulto. Proprio per questo uso così diffuso è importante conoscere meglio le conseguenze sulla resistenza ai macrolidi di alcuni comuni patogeni respiratori (come lo *Streptococcus pneumoniae* e lo *Streptococcus pyogenes*), resistenza che, da studi microbiologici, risulta in costante aumento.

Una continua discussione è legata anche all'identificazione di quale di questi due macrolidi presenti il maggiore potenziale di selezione di agenti batterici resistenti, elemento questo importante per decidere quale dei due macrolidi debba essere preferito nell'uso clinico. L'azitromicina ha una lunga emivita, per cui viene somministrata in un regime molto ben accolto nella pratica (una volta al giorno per tre giorni), contro l'uso di due volte al giorno per 7 giorni della claritromicina. In teoria la più corta esposizione al farmaco diminuisce la possibilità di sviluppo della resistenza, mentre la persistenza più a lungo nei tessuti e le basse concentrazioni della azitromicina, aumentano la possibilità di sviluppo di batteri antibiotico-resistenti. Tuttavia le pubblicazioni, disponibili al riguardo, non hanno portato a risultati univoci.

La resistenza ai macrolidi degli streptococchi avviene attraverso **due meccanismi**:

- il primo riguarda un efflusso attivo del farmaco, mediato da una pompa, codificata dal gene *mef* (efflusso dei macrolidi), che conferisce una resistenza da bassa a moderata verso i macrolidi, con una concentrazione minima inibente (MIC) per l'eritromicina (il prototipo dei macrolidi) che va da 0,5 µg/mL a 32 µg/mL.
- il secondo meccanismo, una mutasi, codificata dal gene *erm(B)*, modifica il sito di legame dei macrolidi sul ribosoma batterico, conferendo in generale un alto grado di re-

sistenza, con una MIC dell'eritromicina che tipicamente varia da 32 µg/mL a più di 512 µg/mL.

Diversi studi hanno dimostrato che la flora streptococcica del cavo orale presenta gli stessi geni di resistenza ai macrolidi, visti negli streptococchi patogeni, geneticamente in relazione con le malattie. Su queste basi è stato condotto uno studio, da parte di ricercatori belgi e olandesi (Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, et al. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy in pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2007, 369:482-90), per valutare l'effetto dei differenti macrolidi nel selezionare la resistenza ai macrolidi nella popolazione sana. Per questo è stato condotto uno studio randomizzato, in doppio cieco, contro placebo con azitromicina e claritromicina in soggetti sani adulti, volontari.

Fra l'ottobre 2002 e il maggio 2003 (in inverno) e fra il marzo 2003 e l'ottobre 2003 (cioè in estate) sono stati trattati:

- con azitromicina 74 soggetti adulti (500 mg al giorno per 3 giorni)
- con claritromicina 74 soggetti adulti (500 mg due volte al giorno per 7 giorni)
- con placebo per due gruppi di 76 soggetti adulti.

Tamponi faringei sono stati ottenuti prima e dopo la somministrazione dei farmaci, durante 180 giorni. E' stata calcolata la proporzione di streptococchi macrolide-resistenti e venne ricercata la base molecolare di questa resistenza. L'analisi è stata fatta sulla base di "intent-to-treat" e non "secondo protocollo": sono stati compresi cioè nella valutazione anche soggetti che si erano allontanati per un qualche motivo dai limiti, stabiliti dal protocollo. Il numero di soggetti che complessivamente sono usciti dallo studio (20 soggetti) è lo stesso nei diversi gruppi fino al 42° giorno. Al 180° giorno sono andati perduti 105 volontari.

E' risultato evidente che ambedue i macrolidi aumentano la proporzione degli streptococchi macrolide-resistenti in confronto al placebo a tutti i livelli studiati, in particolare al giorno 8 nel gruppo della claritromicina (aumento medio del 50%; intervallo di confidenza 95% da 41,7 a 58,2 con $p < 0,0001$) e al giorno 4 nel gruppo azitromicina (53,4%, IC 95% da 43,4 a 63,5; $p < 0,0001$). La proporzione di streptococchi macrolide-resistenti è risultata più alta dopo trattamento con azitromicina che dopo claritromicina, con la maggiore differenza nei gruppi al 28° giorno (differenza del 17,4%; IC 95% da 9,2 a 25,6; $p < 0,0001$).

Nella figura 1 e nella tabella 1 sono riportati graficamente questi risultati.

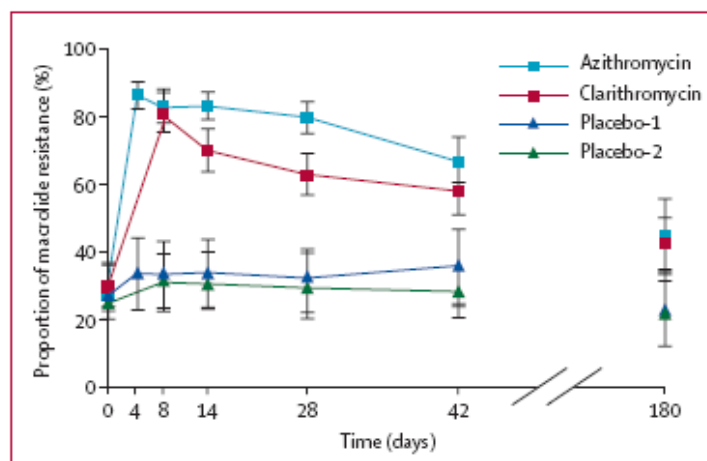


Figura 1. Cambiamenti temporali nella proporzione di streptococchi macrolide-resistenti, dopo l'uso dell'azitromicina e della claritromicina

Giorni	Azitromicina versus placebo Differenze p		Clarithromicina versus placebo Differenze p		Clarithromicina versus azitromicina Differenze IC 95%	
Giorno 0	- 1,5%	0,7230	1-9%	0,6439	3,4%	0,4150
Giorno 4	53,4%	<0,0001				
Giorno 8	51,5%	<0,0001	50%	<0,0001	-1,6%	0,7120
Giorno 14	51,8%	<0,0001	38,3%	<0,0001	-13,5%	0,001
Giorno 28	50,1%	<0,0001	32,7%	<0,0001	-17,4%	<0,0001
Giorno 42	35,5%	<0,0001	25,7%	<0,0001	-9,7%	0,02
Giorno 180	13,9%	0,009	19,1%	0,001	5,2%	0,349

L'uso della claritromicina, ma non quello della azitromicina, ha selezionato il gene erm(B), che conferisce i livelli più alti di resistenza ai macrolidi.

Gli autori concludono che l'uso dei macrolidi è la singola più importante causa di comparsa di macrolide-resistenza in vivo; i medici (e quindi anche i pediatri) che stanno per prescrivere antibiotici, debbono tener conto degli effetti sulla resistenza di questi due antibiotici: claritromicina e azitromicina.

Sulla base di questi risultati gli autori traggono presentano alcune importanti conclusioni:

- l'azitromicina seleziona quantitativamente un maggiore numero di ceppi resistenti nelle fasi iniziali dopo il trattamento
- la claritromicina invece seleziona qualitativamente geni erm(B) con il grado maggiore di resistenza
- l'effetto sulla resistenza di un singolo corso di antibiotici sulla flora commensale del cavo orale dura più di 180 giorni: ciò conferma che la flora commensale serve come riserva di resistenza per batteri potenzialmente patogeni
- la emivita plasmatica dell'azitromicina è di 68 ore, per cui si può calcolare che l'azitromicina possa persistere in vivo almeno per 3-4 settimane dopo il trattamento.
- al contrario la claritromicina, che ha una emivita di 5-7 ore, esercita un minore effetto post-trattamento: questa differenza spiega perché l'uso dell'azitromicina seleziona un maggior numero di streptococchi macrolido-resistenti, in confronto alla claritromicina.
- ne consegue che la selezione prolungata dell'azitromicina aumenta la selezione di batteri resistenti nella popolazione
- ambedue i macrolidi eradicano la flora suscettibile imme-

diatamente dopo l'inizio del trattamento; tuttavia la claritromicina e non l'azitromicina, altera anche la distribuzione dei geni della macrolido-resistenza negli streptococchi del cavo orale, diminuendo la frequenza dei portatori del gene mef e aumentando quella del gene erm(B); questi effetti persistono ancora 180 giorni dopo il trattamento.

- studi in vitro dimostrano che ambedue i macrolidi non eradicano ceppi erm(B) che generalmente hanno una MIC di 32 μ g/mL o più.
- è importantissima per il clinico la conoscenza dei pazienti che hanno usato nei precedenti 180 giorni un macrolide, perché questa conoscenza riduce i fallimenti con trattamenti con macrolidi
- la presenza della mutilasi erm(B) fornisce protezione ai batteri non solo verso i macrolidi ma anche verso le lincosamide, le streptogramine B e le tetracicline
- la forza dello studio risiede infine nel fatto che sia i volontari che i ricercatori erano completamente all'oscuro del tipo di trattamento eseguito (doppio cieco)
- solo uno studio più prolungato nel tempo sarà in grado di stabilire quanto tempo sia necessario per il ritorno dell'incidenza, diciamo fisiologica, della resistenza dei batteri del cavo orale

CONSIDERAZIONI PERSONALI

Dopo una prima lettura, l'apparente artificiosità del disegno dello studio ha sollevato in me delle perplessità. Tuttavia una rilettura della pubblicazione, il riconoscimento di una precisa impostazione metodologica (ricerca in doppio cieco, controllata contro placebo), insieme alla condivisione delle considerazioni sui macrolidi, mi hanno portato a considerare questa pubblicazione come un elemento importante nello studio

dei rapporti fra somministrazione di antibiotici e comparsa di farmaco-resistenza.

Va ricordato che i macrolidi hanno precise indicazioni nel trattamento di alcune malattie pediatriche (pertosse, infezioni da micoplasmi, da clamidie e altre), mentre nelle infezioni delle vie aeree in bambini dei primi anni di vita essi non rappresentano antibiotici di prima scelta; tuttavia negli anni recenti sempre più spesso infezioni, anche banali e probabilmente virali, delle vie aeree, soprattutto superiori, sono trattate con macrolidi.

Se quanto osservato sull'effetto dei macrolidi a carico degli streptococchi (pneumococchi e piogeni) presenti nella cavità orale dell'adulto, risultasse vero, come è molto probabile, anche per il bambino, questa pubblicazione rinforzerebbe le prove, ormai così diffuse, dei legami fra uso di alcuni antibiotici e resistenza. Secondo quanto riportato nella pubblicazione, durante la raccolta dell'anamnesi risulta essenziale domandare se negli ultimi 6 mesi il paziente abbia ricevuto un trattamento con macrolidi, perché, anche solo dopo un trattamento di breve durata con azitromicina o claritromicina, a distanza di 180 giorni, è possibile che in faringe siano ancora presenti streptococchi resistenti in vario grado ai macrolidi.

Ricordiamoci che il mantenimento della sensibilità dello streptococco beta-emolitico gruppo A alla penicillina G e alla amoxicillina è un fenomeno più unico che raro in microbiologia.