

MeB – Pagine Elettroniche

Volume II

Maggio 1999

numero 5

APPUNTI DI TERAPIA

L'azitromicina nel 1999

G. Bartolozzi

Dipartimento di Pediatria, Università di Firenze

L'azitromicina (A) è un antibiotico azalide, attivo *in vitro* verso la maggior parte dei patogeni responsabili d'infezioni delle vie aeree, della cute e dei tessuti molli: *Haemophilus influenzae* (compresi i ceppi ampicillino-resistenti), *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella*, *Streptococcus pyogenes*, e *Moraxella catarrhalis*.

La maggior parte dei germi resistenti all'eritromicina sono resistenti anche all'A, come lo *Streptococcus pneumoniae* e lo *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente.

L'attività antibatterica viene ancora calcolata in MIC (Minima Inibente Concentrazione), mentre viene indicato come MIC90 la concentrazione che inibisce il 90% dei ceppi.

Il National Committee for Clinical Laboratory Standards ha stabilito per l'A i seguenti parametri per la maggior parte dei microrganismi:

- valore uguale o inferiore a 2,4 mg/L indica sensibilità
- valore compreso fra 2,4 e 8 mg/L indica sensibilità intermedia
- valore superiore a 8 mg/L indica resistenza.

Fanno eccezione a questi parametri:

- l'*Haemophilus influenzae* per il quale la suscettibilità all'A sale a valori inferiori o uguali a 4 mg/L e
- lo *Streptococcus pneumoniae* per il quale viene considerato sensibile un ceppo con sensibilità inferiore o uguale a 0,5 mg/L, intermedia fra 1 e 2 mg/L e resistente per una sensibilità uguale o superiore a 2 mg/L.

Per l'A risulta ben evidente l'effetto postantibiotico verso i germi delle vie aeree, come lo *Streptococcus pneumoniae*, l'*Haemophilus influenzae* e lo *Streptococcus pyogenes*. Tale effetto si pensa agisca in associazione con i meccanismi di difesa dell'ospite, perché riduce tempo, durante le quali le concentrazioni sieriche di agenti antibatterici debbono eccedere la MIC, per ottenere un effetto clinico ben evidente.

IL DOSAGGIO E LA FARMACOCINETICA NEL BAMBINO

In Europa il dosaggio più comunemente usato nei bambini è di 10 mg/kg/al giorno per 3 giorni di seguito, per i bambini che pesano 45 chili o meno e di 500 mg/al giorno per 3 giorni

in quelli che pesano più di 45 chili; in USA viene preferita la somministrazione di 10 mg/kg/al giorno per il primo giorno, seguita da 5 mg/kg/die per gli altri 4 giorni, per un totale di 5 giorni. In generale il trattamento con A non viene ripetuto.

Viene somministrata in una singola dose giornaliera per bocca: è in commercio in capsule, compresse o in sospensione.

Sempre nei bambini alle dosi sopra ricordate l'A raggiunge la punta di concentrazione dopo 2 ore circa dalla somministrazione. Con la dose di 10 mg/chilo/giorno per 3 giorni viene raggiunto il livello di 290 microgrammi/L, dopo l'ultima dose. Il farmaco si distribuisce bene sia nei liquidi che nei tessuti infetti (orecchio medio, tonsille e tessuto adenoideo); in particolare esso penetra nelle cellule, dove si mantiene a lungo a concentrazioni elevate, anche quando i livelli nel sangue tendono a diminuire. La metà vita di eliminazione va da 32 a 64 ore.

L'A viene eliminata invariata nelle urine e nelle feci: nei pazienti pediatrici dal 4 al 10% della dose di A si ritrova nelle urine entro 120 ore dopo la somministrazione delle capsule e dall'8 al 14 dopo la somministrazione della sospensione.

EFFICACIA CLINICA

Anche per l'A la risposta al trattamento viene giudicata secondo i 3 classici parametri:

- guarigione clinica
- successo clinico, che comprende oltre alla guarigione anche il miglioramento
- eradicazione batteriologica, cioè la scomparsa dell'agente patogeno, causa della malattia, alla fine del trattamento.

Vediamo l'effetto della A in diverse manifestazioni cliniche:

- **otite media** in bambini da 4 mesi a 15 anni, un trattamento standard di 3-5 giorni l'A produce le stesse percentuali di guarigione clinica dell'associazione amoxicillina-clavulanico (trattamento per 10 giorni, alla dose di 40 mg/kg/die di amoxicillina, in 3 somministrazioni), della claritromicina (per 5 o 10 giorni, alla dose di 15 mg/kg/die) e del cefaclor (per 10 giorni, alla dose di 40 mg/kg/die, in 3 somministrazioni), mentre sembra dare una maggiore percentuale di guarigioni dell'amoxicillina (10 giorni, alla dose di 30-40 mg/kg/die in 3 somministrazioni). Se si considerano insieme, guarigione clinica e miglioramento clinico, gli effetti della A (dall'88 al 100%) sono ugualmente simili a quelli dell'amoxicillina-clavulanico (da 88 a 100), dell'amoxicillina (94%), della claritromicina (dal 92 al 99%) e del cefaclor (97%).
- **polmonite o bronchite**, acquisite in comunità: in bambini da 6 mesi a 16 anni la percentuale di guarigione con azitromicina è andata dal 70 al 97% e di successo clinico (compresi cioè anche i miglioramenti) dall'87 al 100%.

Con amoxicillina-clavulanico, cefaclor, eritromicina, josamicina la guarigione clinica e il successo terapeutico furono rispettivamente dal 65 al 98% e dal 90 al 100%.

- **faringite e tonsillite streptococcica:** l'A è risultata simile come efficacia alla penicillina V, all'eritromicina, alla claritromicina e al cefaclor in soggetti da 1 a 16 anni. L'A determina guarigione clinica dal 78 al 99%. L'eradicazione batteriologica ottenuta con l'A va dal 54 al 98%, valori simili a quelli ottenuti con altri antibiotici. Tuttavia le ricadute d'infezione streptococcica, 4 settimane dopo l'inizio del trattamento, sembrano essere più frequenti con l'A che con la fenossimetilpenicillina.

- calcolando complessivamente **tutte le infezioni respiratorie** è risultato che nella popolazione pediatrica un trattamento di 3-5 giorni con A ha un'efficacia simile al trattamento con eritromicina e simile o superiore al ceftibuten e amoxicillina-clavulanico.

- **infezioni della cute e dei tessuti molli**, causate dallo *Staphylococcus aureus*, dallo *Streptococcus pyogenes* o da altri patogeni: l'A ha determinato una guarigione clinica, un successo clinico (compresi cioè i miglioramenti) e un'eradicazione batteriologica nella stessa percentuale, che si ottiene dopo trattamento con cefaclor, dicloxacillina e flucoxacillina

- **pertosse:** in Giappone la A e la claritromicina si sono dimostrate superiori all'eritromicina in esperienze condotte su un piccolo numero di bambini

- **febbre bottonosa del Mediterraneo, criptosporidiosi, infezioni da *Mycobacterium intracellulare*:** in pochi casi l'A ha dimostrato una buona efficacia, simile a quella ottenuta con altri antibiotici.

EFFETTI COLLATERALI E PRECAUZIONI

L'8,7% dei pazienti trattati con A mostra effetti collaterali spiacevoli che nell'1,3% costringono alla sospensione del farmaco. Percentuali simili (9,8 e 1,7% rispettivamente) si ritrovano anche dopo somministrazione di amoxicillina, amoxicillina-clavulanico, cefaclor, eritromicina, claritromicina, cefixime, cloxacillina, roxitromicina e fenossimetilpenicillina. Tuttavia in studi di confronto la A fu meglio tollerata dell'associazione amoxicillina-clavulanico, ma fu meno ben tollerata della fenossimetilpenicillina.

La maggior parte degli effetti collaterali (5,3% di tutti i soggetti che ricevono A) si verifica a carico dell'apparato gastrointestinale, seguiti dalle manifestazioni a carico della cute e dei tessuti molli (1,1%), e del sistema nervoso centrale (0,3%).

Una funzione renale, uguale o inferiore a 30 mL/minuto, riduce la velocità di eliminazione dell'A nelle urine. È necessario fare attenzione infatti alla somministrazione di A nei pazienti che abbiano una filtrazione glomerulare inferiore a 40 mL/minuto, mentre l'A non viene consigliata nei pazienti con insufficienza epatica.

L'uso dell'A deve essere fatto o un'ora prima o due ore dopo la somministrazione di antiacidi; inoltre la A non deve essere somministrata insieme con derivati dell'ergotamina. Quando

somministrata insieme a ciclosporina, digossina, teofillina e warfarin, i livelli di questi farmaci debbono essere monitorati.

IL RUOLO DELL'AZITROMICINA NEL TRATTAMENTO DELLE INFEZIONI DEL BAMBINO

L'A e gli altri macrolidi possono essere considerati come farmaci di prima scelta nelle infezioni delle vie aeree, causate da *Legionella* specie, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* e come terapia empirica della polmonite acquisita in comunità. Va considerata come un farmaco di prima scelta anche nelle infezioni da *Chlamydia trachomatis* e da *Mycobacterium avium* complesso.

L'A può essere considerata come un'**alternativa alle altre terapie di prima linea** (amoxicillina, amoxicillina-clavulanico, cefaclor, claritromicina, fenossimetilpenicillina), causate dall'*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* e *Moraxella catarrhalis*, a carico delle vie aeree, della cute e dei tessuti molli.

Per l'otite, nel caso venga deciso di trattarla con antibiotici, l'A risulta efficace come gli altri farmaci antibatterici. Per la faringite streptococcica, pur essendo la sua efficacia uguale a quella della fenossimetilpenicillina, un atteggiamento di prudenza, originato dalla facile comparsa di resistenza, deve far propendere verso altri antibiotici (fenossimetilpenicillina, amoxicillina).

Per quanto riguarda i costi una valutazione in USA, del 1997, ha sottolineato che per l'otite media la A non ha un rapporto positivo costo-efficacia, in confronto all'amoxicillina, cotrimossazolo o eritromicina. Per quanto riguarda la faringite streptococcica, la fenossimetilpenicillina ha un miglior rapporto costo-efficacia quando usata come farmaco di prima linea, mentre ha uno stesso rapporto quando impiegata come farmaco di seconda linea.

La presenza locale di ceppi resistenti all'A e/o all'eritromicina deve limitare l'uso della A, sia nell'otite che nella faringite streptococcica. Ne deriva che è necessario che vengano preparati e diffusi dati regionali o nazionali sulla resistenza dei vari patogeni ai macrolidi in generale e all'A in particolare.

Bibliografia

- Langtry HD, Balfour JA - Azithromycin. A review in its use in pediatric infectious diseases - Drugs 56, 273-97, 1998