ANKEM Derg 9 (No. 3): 225-231 (1995)

AZİTROMİSİN: ANTİBİYOTİK TEDAVİSİNDE FARKLI BİR YAKLAŞIM*

H.Erdal AKALIN

Azithromycin: A different approach to antimicrobial therapy.

Makrolid grubu antibiyotiklerin ilk temsilcisi olan eritromisin 1952 yılından bu yana klinik kullanımdadır. Eritromisin hemen daima iyi bir alternatif antibiyotik olarak kabul görmüş, kullanımı bazı ülkelerde oldukça yaygın olmasına rağmen özellikle yan etkileri nedeni ile ilk kullanılacak ilaç konumuna pek geçememiştir. Eritromisin özellikle boğmaca ve difteride diğer antibiyotiklerden üstün bulunmuş, bu infeksiyonların tedavisinde ilk seçilmesi gereken antibiyotik olarak kabul edilmiştir.

Oral antibiyotikler özellikle hastane dışında gelişen infeksiyonların tedavisinde önemi olan ilaçlardır. Bir oral antibiyotikte aranan özellikler arasında en önemlileri şunlardır:

1. Hastane dışında gelişen infeksiyonların etkenlerine in-vitro etkinlik
2. Uygun farmakolojik özellikler
3. Klinik etkinlik
4. Güvenilirlik (az ve önemsiz yan etki)
5. Olumlu tedavi maliyeti.

Yeni makrolid grubu antibiyotikler ve bir azalid olan azitromisin bu özellikleri eritromisinden daha iyi yerine getirebilen ilaçlardır. Özellikle azitromisin, in-vitro aktivitesi ve farmakolojik özellikleri ile diğerlerinden önemli farklılıklar göstermektedir. Bu özelliklerinden dolayı da azitromisin ve yeni makrolid grubu antibiyotikler hastane dışında gelişen infeksiyonların tedavisinde eritromisinin yerini almakta ve pek çok infeksiyonun tedavisinde ilk seçilecek antibiyotik konumuna gelmektedirler.

Hastane dışında gelişen ve hastane dışında tedavi edilebilecek infeksiyonlar şunlardır:

1. Üst solunum yolları infeksiyonları
2. Alt solunum yolları infeksiyonları
3. Gastrointestinal infeksiyonlar
4. Üriner sistem infeksiyonları
5. Deri ve yumuşak doku infeksiyonları
6. Cinsel temasla bulaşan hastalıklar.

Bu infeksiyonları tedavi edebilmek için etkenleri, etkenlere etkili olabilecek antibiyotikleri ve bu antibiyotiklerin farmakolojik özelliklerini bilmek gerekmektedir.

Etkenler ve in-vitro aktivite (Tablo 1):

Üst solunum yolları infeksiyonları: Üst solunum yolları infeksiyonları etkenler yönünden iki ana grupda incelenebilir. Bunlardan ilki tonsillit/farenjittir. Bu infeksiyonun en önemli etkeni Grup A beta-hemolitik streptokoktur (GABHS,

---

* 10. Türkiye Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi, "Genel Oturum 2: Antibiyotik Tedavisinde Yeni Kavramlar" sunularından (6-9 Haziran 1995, Antalya).

Medikal Danışman, Pfizer İlaçları A.Ş., Ortaköy, İstanbul.

S.pyogenes). Bu organizma dışındaki bakterilerin normal konakçıda önemli olmadığı kabul edilir. İkinci grupta yer alan infeksiyonlar ise akut otitis media ve akut sinüzittir. Her ikisinde de etkenler birbirine benzer. Bunlar *S.pneumoniae, H.influenzae* ve *M.catarrhalis*'dir.

Azitromisin ve makrolidlerin bu organizmalara in-vitro aktiviteleri tablo 1'de sunulmuştur. Azitromisinin Gram negatif bakterilere olan üstünlüğü, bu infeksiyonların etkenleri arasında yer alan *H.influenzae* ve *M.catarrhalis*'e olan etkisi ile de dikkati çekmektedir. Bu grupdaki tüm ajanlar GABHS ve *S.pneumoniae*'ye etkilidirler.

Akut sinüzite nadiren neden olan *S.aureus* da, çoğu zaman bu antibiyotiklere duyarlıdır.

Tablo 1. Azitromisin ve makrolid grubu antibiyotiklerin in-vitro aktiviteleri (MIC_{90}, µg/ml).

Organizma	Azitromisin	Klaritromisin	Eritromisin
Gram pozitif aeroblar			
S.aureus (MS)	0.5	0.25	0.25
S.pneumoniae	0.12	0.015	0.03
S.pyogenes (GABHS)	0.03	0.015	0.03
S.agalactiae	0.12	0.06	0.12
Viridans streptokoklar	0.12	0.03	0.06
Gram negatif aeroblar			
H.influenzae	0.5	8	4
M.catarrhalis	0.06	0.25	0.25
Legionella pneumophila	0.06	0.03	0.25
Bordetella pertussis	0.06	0.3	0.3
Campylobacter jejuni	0.12	2	1
N.gonorrhoeae	0.25	-	2
H.ducreyi	0.003	-	0.03
İntrasellüler organizmalar			
Chlamydia trachomatis	0.25	0.125	2
Mycoplasma pneumoniae	0.002	0.008	0.015
Ureaplasma urealyticum	1	0.12	2
Diğer organizmalar			
Clostridium perfringens	0.25	0.5	1
Peptostreptococcus	2	2	4

Alt solunum yolları infeksiyonları: Normal konakçıda alt solunum yolları infeksiyonları etkenleri, gelişen klinik tabloya göre farklılıklar gösterir. Eğer infeksiyon lober pnömoni tablosu ile kendini gösterirse, etken çoğu zaman *S.pneumoniae*'dir. Buna karşılık bronkopnömoni tablosuna neden olabilecek organizmalar oldukça fazladır. Bu organizmaların başlıcaları tablo 2'de gösterilmiştir. Azitromisin ve yeni makrolidler normal konakçıda alt solunum yolları infeksiyonlarına neden olabilecek tipik ve atipik pnömoni etkenlerinin tümüne etkilidirler.

Altta yatan hastalığı olan konakçılarda etkenler farklıdır. Bunlar arasında hastane dışında tedavi edilebilecek olan kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda gelişen infeksiyonlarda sık görülen organizmalar, *S.pneumoniae, H.influenzae* ve *M.catarrhalis* azitromisin ve diğer makrolidlere duyarlıdırlar.

Tablo 2. Hastane dışında gelişen alt solunum yolu infeksiyonlarında etkenler.

Klinik tablo	Etken
Normal konakçı	
Lober pnömoni	S.pneumoniae S.pyogenes (nadir)
Bronkopnömoni	S.pneumoniae Mycoplasma pneumoniae Chlamydia pneumoniae Legionella pneumophila
Kronik obstrüktif akciğer hastalıklı konakçı	
Akut alevlenmeler	S.pneumoniae H.influenzae M.catarrhalis L.pneumophila (nadir)
Altta yatan ciddi sorunları (diabetes, siroz, kalb ve akciğer yetmezliği) olan konakçı	
	S.pneumoniae S.aureus Gram negatif çomaklar L.pneumophila

Gastrointestinal infeksiyonlar: Hastane dışında gelişen infeksiyonlardan önemli biri olan gastrointestinal infeksiyonların etkenlerinin başında *E.coli, Salmonella* spp., *Shigella* spp. ve *Campylobacter* spp. gelmektedir. Makrolidler genel olarak bu organizmalara karşı etkili değildirler. Ancak azitromisin kimyasal yapısındaki değişiklik nedeni ile Gram negatif bakterilerin bazılarına da etkilidir. Yapılan çalışmalar azitromisinin gastrointestinal infeksiyon etkenleri arasında yer alan *Salmonella, Shigella* ve *Campylobacter*'e in-vitro olarak etkili olduğunu göstermiştir. Yakın zamanda yayınlanan çalışmalara göre, azitromisin, dirençli enterik patojenlere de etkili bulunmuştur. Diğer makrolidlerde bu etkinlik saptanmamıştır.

Deri ve yumuşak doku infeksiyonları: Bu infeksiyonların önemli etkenleri *S.pyogenes* ve *S.aureus*'dur. Daha önce de belirtildiği gibi, tüm yeni makrolidler ve azitromisin bu organizmalara etkilidirler. Buna ek olarak azitromisin özellikle kedi ısırıkları sonrası infeksiyona neden olan *Pasteurella multocida*'ya da etkilidir.

Cinsel temasla bulaşan hastalıklar: Bu infeksiyonların önemli etkenlerinden olan *Chlamydia trachomatis* ve *N.gonorrhoeae* azitromisine duyarlıdırlar. Bu antibiyotik, belirtilen organizmalarla gelişen infeksiyonlarda klinik olarak da etkili bulunmuştur.

Farmakolojik özellikler:

Azitromisin ve diğer makrolid grubu antibiyotiklerin önemli farmakolojik özellikleri tablo 3'de sunulmuştur.

Tablo 3. Azitromisin ve makrolid grubu antibiyotiklerin farmakolojik özellikleri.

Parametre	Azitromisin (500 mg)	Klaritromisin (250 mg)	Eritromisin (500 mg)
C_{max} (mg/L)	0.4	0.7-0.8	1.9-3.8
T_{max} (h)	NR	1.7-1.9	1-5
AUC (mg.h/L)	1.8	4-4.2	5.8-11.2
Bioyararlanım (%)	37	55	25
Proteine bağlanma (%)	7-50	65-75	26-35
$t_{1/2}$(h)	>60	4-6	1.5-3.0
Distribüsyon volümü (L/kg)	31.1	4	0.6

Yeni makrolidlerin önemli özelliklerinden biri eliminasyon yarı ömürlerinin eritromisine oranla daha uzun oluşudur. Bu nedenle bu ajanlar günde iki dozda verilebilmektedirler. Azitromisinin farklılıklarından biri bu konuda kendini göstermektedir. Azitromisinin eliminasyon yarı ömrü diğerlerinden daha uzundur. Bu nedenle günde tek doz olarak kullanılmaktadır.

Yeni makrolidler, eritromisine oranla hücre içinde daha yüksek konsantrasyonlara erişmektedirler. Bu ajanlar içinde intrasellüler düzeyi en yüksek olan azitromisindir. Azitromisin hücre içine çok hızla girmekte, ancak hücre dışına salınımı oldukça yavaş olmaktadır. Bu da azitromisinin infeksiyon yerindeki, dokudaki yüksek konsantrasyonlarını açıklamaktadır. Azitromisinin dokulardaki yarı ömrü serumdakinden çok daha uzundur. Yapılan çalışmalar tek doz azitromisinden sonra tonsil, prostat, alveolar makrofaj gibi bazı dokularda, MIC üzeri konsantrasyonun 5-7 gün süre ile saptanabildiğini göstermektedir. Bu özellik azitromisinin daha kısa süre ile kullanılmasının nedenidir. Yüksek doku ve hücre içi düzeyleri nedeni ile 3 günlük tedavide 7-10 günlük tedavi ile elde edilebilecek klinik sonuçlar alınabilmektedir. Üç günlük kısa süreli tedavi, azitromisinin diğer makrolidlere ve beta-laktam antibiyotiklere olan en önemli üstünlüğüdür.

Azitromisinin doku düzeyleri ile ilgili yapılan çalışmalarda, tonsiller doku düzeyinin serum düzeyine oranının 150'nin üzerinde olduğu saptanmıştır. Bu dokuda eliminasyon yarı ömrünün 76 saat olduğu görülmüş, ikinci doz 250 mg azitromisinden 7.5 gün sonra dahi doku düzeyi 0.93 µg/g olarak bulunmuştur. Daha önce de belirtildiği gibi, kısa süreli tedavinin esası, doku düzeylerinin yüksekliği ve dokulardan ilacın eliminasyon yarı ömrünün çok uzun olmasıdır. Benzer sonuçlar pulmoner dokularla yapılan çalışmalarda da alınmıştır. Alveolar makrofajlarda azitromisin konsantrasyonunun 48. saatte tepe noktasına ulaştığı, ancak bu yüksek düzeylerin 96 saate kadar devam ettiği gözlenmiştir. Azitromisin düzeylerinin sadece alveolar makrofajlarda değil, balgam, pulmoner mukoza, epiteliyal "lining" sıvısında da serum düzeylerinin çok üstüne çıktığı saptanmıştır. Bunlara ek olarak sinüs sıvısı, orta kulak effüzyonu, blister sıvısı, jinekolojik dokular ve prostat dokularında da yüksek azitromisin düzeyleri bulunmuştur.

Azitromisinin özellikle infekte dokulardaki bu yüksek düzeylere erişmesi, selektif ve yönlendirilmiş salınımı ile olmaktadır. Azitromisin yaklaşık 24 saat süre ile lökositler tarafından hücre içine alınabilmektedir. Bu süre eritromisin için 30 dakika kadardır. Hücre içine alınan azitromisin infeksiyon bölgesine ulaşmakta ve burada hücreden dokuya doğru salınmaktadır. Bu salınım da oldukça yavaş olmaktadır.

Böylece infekte dokularda uzun süreli ve yüksek düzeyde azitromisin bulunmaktadır. Azitromisinin hücre dışına salınımının % 93.3'ü 24 saat içinde olurken, eritromisinin tamamı 3 saat içinde hücre dışına çıkmaktadır. Azitromisinin yüksek hücre içi düzeyleri lökosit ve makrofaj fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilememektedir.

Azitromisin ve diğer yeni makrolidlerin absorpsiyonu, açlık veya gıda ile alınmalarından etkilenmez.

Klinik etkinlik:

Azitromisin, in-vitro aktivitesi, farmakolojik özellikleri ve yan etkilerinin az olması nedenleri ile pek çok infeksiyon hastalığının tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. Kullanım indikasyonlarından başlıcaları şunlardır:

1. Üst solunum yolları infeksiyonları
    a. Tonsillit/farenjit
    b. Akut otitis media
    c. Akut sinüzit
2. Alt solunum yolları infeksiyonları
    a. Hastane dışında gelişen pnömoniler
        i. Pnömokokkal pnömoni
        ii. Atipik pnömoniler
    b. Kronik obstrüktif akciğer hastalarında akut alevlenmeler
    c. Akut bakteriyel trakeobronşit
3. Deri ve yumuşak doku infeksiyonları
4. Cinsel temasla bulaşan hastalıklar
    a. Chlamydial üretrit
    b. Komplike olmayan gonore.

Bunlara ek olarak azitromisin, AIDS'li hastalarda oportunistik infeksiyonların tedavisinde (MAC, toksoplazmoz, kriptosporidioz), bazı gastrointestinal infeksiyonlarda (tifo, *Campylobacter* enteriti gibi), dental infeksiyonlarda klinik araştırmalarda kullanılmaktadır. Bu indikasyonlarda yapılan klinik çalışmaların sonuçlarına göre azitromisinin daha yaygın kullanımı söz konusu olabilecektir.

Üst solunum yolları infeksiyonları:

Çocuklarda ve erişkinlerde yapılan çalışmalarda, üst solunum yolları infeksiyonlarının tedavisinde 3 gün süre ile kullanılan azitromisin 7-10 gün süre ile kullanılan karşılaştırılan antibiyotik kadar etkili bulunmuştur. Karşılaştırmalı çalışmalar tonsillit/farenjit, akut otitis media ve akut sinüzitte yapılmış ve karşılaştırılan ajanlar arasında amoksisilin, ko-amoksisilin, penisilin V, eritromisin ve klaritromisin yer almıştır.

Alt solunum yolları infeksiyonları:

Normal konakçıda lober pnömoni dışındaki alt solunum yolları infeksiyonlarının klinik ayırımı oldukça güçtür. Bu infeksiyona neden olan organizmalar da oldukça fazladır (Tablo 2). Bu organizmalarla gelişen bronkopnömonilerin klinik ayırımı oldukça güç olabileceği için tedavi genellikle empirik olarak verilmektedir. Bu nedenle kullanılacak ajanın tüm organizmalara karşı in-vitro aktif olması aranılan bir özelliktir.

Azitromisin normal konakçıda gelişen bronkopnömoni ile kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda gelişen akut alevlenmelerin tedavisinde başarı ile kullanılmıştır. Karşılaştırılan antibiyotikler arasında eritromisin, amoksisilin, ko-

amoksisilin ve sefaklor yer almıştır. Bütün çalışmalarda 3 gün süre ile kullanılan azitromisin hem klinik, hem de bakteriyolojik etkinlik yönünden en az karşılaştırılan antibiyotikler kadar etkin bulunmuş, bazı çalışmalarda ise daha etkili olduğu gözlenmiştir.

Yapılan çalışmalar, azitromisinin atipik patojenlerle gelişen pnömonilerde de etkili olduğunu göstermiştir. *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* ve *Coxiella burnetti*'nin etken olduğu bu infeksiyonlarda 3 gün süreli tedavinin yeterli olduğu gösterilmiştir. Azitromisinin ağır lejyoner hastalığının tedavisindeki yeri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Azitromisin hastane dışında gelişen pnömonilerin tedavisinde de kullanılmıştır. Yapılan çalışmalar hafif ve orta şiddetteki pnömonilerin bu ajanla başarı ile tedavi edilebileceğini göstermişlerdir. Çalışmalarda klinik başarı % 93-% 96 olarak bulunmuş, bakteriyel eradikasyon ise % 80-% 94 arasında değişmiştir.

Deri ve yumuşak doku infeksiyonları:

Deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının çoğu makrolidlere duyarlı organizmalardır. Bu nedenle makrolidler bu infeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadırlar. Azitromisin deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisinde hem klinik hem de bakteriyolojik olarak etkili bulunmuştur. Karşılaştırmalı çalışmalarda azitromisin, eritromisin, kloksasilin ve sefaleksin ile karşılaştırılmış ve en az bu ajanlar kadar etkin olduğu saptanmıştır. Azitromisine klinik cevap % 83-% 98 arasında bulunmuş, bu çalışmalarda bakteriyel eradikasyonun ise % 60-% 83 arasında olduğu gözlenmiştir.

Cinsel temasla bulaşan hastalıklar:

Çeşitli çalışmalar, tek doz 1 g azitromisinin, clamydial üretritte 7 günlük doksisiklin tedavisi kadar etkili olduğunu göstermiştir. Bugün için azitromisin chlamydial infeksiyonlarda tek doz kullanılabilen tek antibiyotiktir.

Tek doz 1 g azitromisinin komplike olmayan gonokokkal üretrit tedavisinde de etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu şekilde tedavinin şankroidde de etkili olduğu saptanmıştır.

Yan etkiler ve ilaç etkileşimleri:

Yetişkin hastalarda (4057) azitromisin klinik çalışmaları sırasında saptanan yan etki oranı % 15.3 olmuştur. Bu hastaların % 0.8'inde yan etki nedeni ile ilaç kesilmiştir. Bu grupda karşılaştırma ilaçlarında saptanan yan etki oranı % 15.0, bu nedenle ilacı bırakma oranı ise % 2.5 olmuştur. Görülen yan etkilerin başında gastrointestinal yan etkiler gelmiştir. Bunlar arasında diyare, bulantı, kusma ve karın ağrısı sık bildirilenlerdir.

Çocuklarda (2598) yan etki görülme oranı % 8.4 olmuştur. Bunlarda ilacın kesilme oranı ise % 0.6'dır. Karşılaştırma ilaçlarında bu oranlar sırası ile % 12.9 ve % 1.3'dür. En sık görülen yan etki yine gastrointestinal (% 7.3) şikayetler olmuştur.

Laboratuvar değerlerindeki değişiklikler çok az sayıda hastada saptanmıştır. Hastaların % 2'sinde ALT ve/veya AST'de yükselme olmuştur. Ancak bu nedenle tedavinin kesilmesi çok nadirdir.

İlaç etkileşimlerine gelince; diğer makrolidlerin aksine azitromisinin warfarin, teofilin, karbamazepin, metilprednisolon, oral kontraseptivler, terfenadin veya zidovudin ile klinik veya laboratuvar etkileşimi bildirilmemiştir.

Sonuç olarak azitromisin, yüksek doku ve hücre içi düzeyleri, buna bağlı olarak kısa süreli (3 gün) tedavi olanağı sağlaması, bunun sonucunda hasta uyumunda artmaya neden olması ve dolayısı ile tedavi maliyetini azaltması nedenleri ile hastane dışında gelişen infeksiyonların antibiyotik tedavisinde yeni bir kavram yaratmıştır.

KAYNAKLAR

1- Baldwin DR, Wise R, Andrew JM, Ashby JP, Honeybourne D: Azithromycin concentrations at the site of pulmonary infection, *Eur Respir J 3:* 886 (1990).

2- Ball AP: Azithromycin in the treatment of lower respiratory tract infections, *Rev Contemp Pharmacother 5:* 351 (1994).

3- Coates P, Daniel R, Houston AC, Antrobus JHL, Taylor T: An open study to compare the pharmacokinetics, safety and tolerability of a multiple-dose regimen of azithromycin in young and elderly volunteers, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis 10:* 850 (1991).

4- Glaude RP, Snider ME: Intracellular accumulation of azithromycin by cultured human fibroblasts, *Antimicrob Agents Chemother 34:* 1056 (1990).

5- Gür D, Kayaoktay Y, Hasçelik G, Akalın HE: In-vitro activity of azithromycin against trimethoprim-sulphamethoxazole resistant Salmonella enteritidis and Shigella spp, *J Chemother 5 (Suppl 1):* 151 (1993).

6- Kuschner RA, Trofa AF, Thomas RJ, Hoge CW, Pitarangsi C, Amato S, Olafson RP, Echeverria P, Sadolff JC, Taylor DN: Use of azithromycin for the treatment of Campylobacter enteritis in travelers to Thailand, an area where ciprofloxacin resistance is prevalent, *Clin Infect Dis 21:* 536 (1995).

7- Lode H: The pharmacokinetics of azithromycin and their clinical significance, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis 10:* 807 (1991).

8- Martin DH, Mroczkowski TF, Dalu ZA, McCarty J, Jones RB, Hopkins SJ, Johnson RB: A controlled trial of single dose azithromycin for the treatment of chlamydial urethritis and cervicitis, *N Engl J Med 327:* 921 (1992).

9- Myburgh J, Nagel GL, Petschel E: The efficacy and tolerance of a three-day course of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia, *J Antimicrob Chemother 31 (Suppl E):* 163 (1993).

10- Neu HC: New macrolide antibiotics: azithromycin and clarithromycin, *Ann Intern Med 116:* 517 (1992).

11- Price E: Azithromycin in the treatment of upper respiratory tract infections, *Rev Contemp Pharmacother 5:* 341 (1994).

12- Principi N: Multicenter comparative study of the efficacy and safety of azithromycin compared with amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of pediatric patients with otitis media, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis 14:* 669 (1995).

13- Shentag JJ, Ballow CH: Tissue directed pharmacokinetics, *Am J Med 91 (Suppl 3 A):* 5 (1991).

14- Uzun Ö, Hayran M, Akova M, Gür D, Akalın HE: Efficacy of a three-day course of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumococcal pneumonia. Preliminary report, *J Chemother 6:* 53 (1994).