## **Azithromycin**

#### Charakterisierung

IUPAC (englisch): (2R,3S,4S,5R,6R,8R,11R,12R,13S,14R)-5-[(2S,3R,4S,6R)-4-(dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxy-14-ethyl-6,12,13-trihydroxy-3-[(2R,4R,5S,6S)-5-hydroxy-4-methoxy-4,6-dimethyloxan-2-yl]oxy-2,4,6,8,10,11,13-heptamethyl-15-oxa-10-azacyclopentadecan-1-one

Summenformel: C<sub>38</sub>H<sub>72</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub> Molekulargewicht: 749.0 g/mol

Pharmakologische Wirkstoffklasse: Makrolidantibiotikum der Gruppe Azalide

## Wirkungsweise

Azithromycin hemmt durch Bindung an die bakterielle 50-S-Ribosomenuntereinheit und Beeinflussung der Translokation aktivierter Aminosäuren die Proteinsynthese empfindlicher Keime. Dadurch kommt es zu einer vorzeitigen Unterbrechung der Proteinbiosynthese (=bakteriostatische Wirkung). Makrolidantibiotika penetrieren in Phagozyten und Makrophagen und erreichen dort hohe Konzentrationen. Dies ist v.a. bei obligat intrazellulären Mikroorganismen wie Mykoplasmen oder Legionellen von Bedeutung [1,2,3].

Als empfindlich werden folgende Keime angegeben:.

- Gram-negative Erreger: Bacteroides, Bordetella, Haemophilus, Legionella, Moraxella, N. gonorrhoeae, Pasteurella multocida.
- Gram-positive Erreger: Alle Streptokokkenarten, S. aureus sowie Peptostreptokokken, Peptokokken, Propionibacterium acnes
- Atypische Erreger: Chlamydia, Mykoplasma, Ureaplasma.

## Pharmakokinetik Nichtschwangere

Absorption: Azithromycin weist eine Bioverfügbarkeit von ca. 37% auf. Die maximale Plasma-/Serumkonzentration wird 2-3 Std. nach Einnahme erreicht. Die Anreicherung von Azithromycin im Gewebe kann dort zu Spiegeln führen, die 10- bis 100-fach höher liegen als die Plasmakonzentration. Distribution: Das Verteilungsvolumen beträgt 23-31 l/kg, die Proteinbindung variiert konzentrationsabhängig bis max. 50%. Metabolismus: Die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit wird mit 68 Std. beziffert. Azithromycin wird in der Leber durch N-Demetyhlierung, O-Demethylierung und Hydroxylierung zu mehreren mikrobiologisch unwirksamen Metaboliten umgewandelt. Elimination: Die Elimination erfolgt biliär zu mindestens Zweidritteln unverändert bzw. in Form der Metaboliten. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wird ein kleiner Teil unverändert über die Nieren ausgeschieden (Qo=0.8) [2,4].

#### **Schwangerschaft**

Die terminale Halbwertszeit von Azithromycin scheint mit 78 Std. etwas verlängert zu sein [5]. Nach einmaliger oraler Gabe von 1 g wird die Spitzenkonzentration innerhalb von 6 Std. erreicht und sinkt danach rasch ab [6]. In vitro Daten geben den Hinweis, dass die Konzentrationen von Makroliden im fetalen Kreislauf im Bereich von einigen Prozenten der mütterlichen Konzentrationen liegen, wobei Azithromycin mit 2.6% die tiefste Rate aufweist [7]. In vivo wurden zur präoperativen Prophylaxe (1g einmalig) im Nabelschnurblut Konzentrationen von  $\leq$  10% (19-38 ng/ml) derjenigen im mütterlichen Plasma (maximal 311 ng/ml) gemessen; hingegen fanden sich im plazentaren Gewebe (Gesamtgewebe homogenisiert) und im Myometrium während

72 Std. Konzentrationen von > 500 ng/ml vor. Offenbar reichert sich Azithromycin im plazentaren Gewebe an, um im fetalen Kreislauf nur minimal zu erscheinen [6].

#### Stillzeit

Kinetikdaten zur Muttermilch sind spärlich. In einem Fallbeispiel mit täglich 500 mg/Tag oral wurden in der Muttermilch Konzentrationen von < 3 µg/ml gemessen [8]. Diese Spiegel liegen um einen Faktor 10 höher als die im mütterlichen Plasma [6]; auf das tägliche Milchvolumen des Kindes gerechnet, ergibt sich im konkreten Fall eine maximale tägliche kindliche Dosis von 0.48 mg/kg. In einer kontrollierten Untersuchung mit Müttern aus Gambia und 2 g Azithromycin während der Geburt lag die durchschnittliche tägliche kindliche Dosis deutlich höher, nämlich bei 4.5 mg/kg (95% CI 0.6-7.0) resp. 15.7% (95% CI 2.0-27.8) der mütterlichen [9]. Alle bisherigen Daten zeigen, dass bei Mehrfachgabe Azithromycin in der Muttermilch kumuliert [8-10].

## Anwendung

## **Allgemein**

- 1. In der Schweiz zugelassene Indikationen:
- Infektionen des unteren Respirationstraktes (Bronchitis, Pneumonie)
- Infektionen des oberen Respirationstraktes und des Naso-/Pharyngealtraktes
- Otitis media
- Haut- und Wundinfektionen
- Unkomplizierte Genitalinfektionen durch Chlamydia trachomatis oder Neisseria gonorrhoeae (nicht multiresistente Stämme), wobei eine gleichzeitige Lues ausgeschlossen werden sollte (hohe Resistenzraten!)
- Intrazelluläre *Mycobacterium avium*-Komplex-Infektion (MAK) bei HIV pos. Patienten mit < 100 CD4-Lymphozyten/µl (als Prophylaxe).
- 2. Von der FDA zusätzlich zugelassene Indikationen [11]:
- Bakterielle Konjunktivitis (1% Lösung)
- Pelvic Inflammatory Disease (PID)
- Ulcus molle

#### **Schwangerschaft**

- Chlamydia trachomatis: In einer Cochrane Analyse wird zur Behandlung einer genitalen Chlamydieninfektion Azithromycin als Mittel der zweiten Wahl empfohlen (bei Unverträglichkeit von Amoxicillin resp. Erythromycin). Allerdings wird darauf hingewiesen, dass zur Beurteilung der Sicherheit weitere Studien folgen sollten [12]. Es konnte gezeigt werden, dass Azithromycin gegenüber Erythromycin bei der Behandlung einer Chlamydien-Zervizitis während der Schwangerschaft bei gleicher Effektivität besser verträglich ist [13,14].
- Malaria [15] oder bei akutem Q-Fieber [16]: als Kombinationspartner.

#### Nicht Evidenz basiert: Toxoplasmose:

- Im Tiermodell reduziert Azithromycin die vertikale Transmission von *Toxoplasma* gondii vom Muttertier zum Jungtier signifikant [17,18], während eine Metaanalyse (26 Kohortenstudien eingeschlossen) nicht zeigen konnte, dass eine pränatale Behandlung das Risiko einer klinischen Manifestation beim Säugling reduziert (OR für therapiert vs. untherapiert 1.11, 95% CI 0.61-2.02) [19].
- Syphilis: fehlende Datenlage.
- Pneumonie: Azithromycin ist grundsätzlich eine gute Alternative zu Erythromycin in der Behandlung der Pneumonie. Daten speziell zur Schwangerschaft fehlen.

 Tularämie: Es besteht ein Fallbericht zur Behandlung einer Schwangeren mit einer Infektion mit Francisella tularensis, welche ohne geburtshilfliche oder kindliche Problemen verlaufen ist [20].

## Dosierung

- Die Dosierung ist indikationsabhängig:
- Chlamydia trachomatis-Infektionen: 1x1 g p.o.
- Ureaplasma urealyticum: Währendem ältere Daten darauf hinweisen, dass 1 g p.o. die Kolonisation im unteren Genitaltrakt nicht effizient reduziert [21], zeigt eine neuere Studie aber, dass nach einer Einmalgabe von 500 mg Azithromycin i.v. kurz vor dem Kaiserschnitt die minimale Hemmkonzentration (MIC; 250 ng/ml Plasma) im Myometrium überschritten wird (402 ng/g) [10].
- Prophylaxe des *Mycobacterium-avium*-Komplexes (MAK): 1200 mg p.o. 1x/Woche.
- Unkomplizierte urogenitale Gonorrhoe: 1x2 g p.o. (cave UAW!).
- Alle anderen in der Schweiz zugelassenen Indikationen: 1.-3. Tag 500 mg p.o./Tag.

# Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

## Schwangerschaftsunspezifisch

Anorexie, gastrointestinale Störungen (v.a. unter 1x2 g Dosis) wie Nausea, Erbrechen/Diarrhöe (selten bis zur Dehydration), weicher Stuhl, abdominale Schmerzen oder Krämpfe, Dyspepsie und Obstipation.

## **Schwangere**

Keine bekannt.

#### **Embryo/Fetus**

- 1. Trimenon: Eine Metaanalyse von randomisierten Studien zwischen 1991 und 2006 mit 421 Schwangerschaften unter Azithromycin und eine epidemiologische Beobachtungsstudie mit insgesamt 161 Fällen ergaben keinen Hinweis auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko [22,23]. Daten des schwedischen medizinischen Geburtenregisters zeigen eine schwach signifikant höhere Fehlbildungsrate bei einer Makrolid-(Erythromycin) Exposition in der Frühschwangerschaft. Dort wurden Herzfehlbildungen, vor allem Septumdefekte und Pylorusstenosen etwas häufiger beobachtet [24,25]. Andere Studien konnten diesen Verdacht nicht bestätigen. Zusammengefasst scheint das individuelle Risiko nicht nennenswert erhöht zu sein.
- **2./3. Trimenon/Neugeborene:** Der Zusammenhang zwischen Makrolidtherapie beim Kind nach der Geburt und Pylorusstenose wurde mehrfach diskutiert. Bisher konnte ein solcher Zusammenhang bei intrauteriner Exposition im letzten Trimenon nicht bestätigt werden [26,27].

#### **Gestilltes Kind**

In seltenen Fällen kann es beim gestillten Kind zu dünnerem Stuhlgang oder Durchfall kommen [8]. Zusätzlich ist eine Diskussion im Gange betreffend eines erhöhten Risikos gestillter Neugeborener, deren Mutter Makrolide eingenommen hat, eine kindliche hypertrophe Pylorusstenose zu entwickeln [9,28].

#### Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegen Azithromycin, Erythromycin oder gegen andere Makrolidoder Ketolid-Antibiotika [1].

#### Interaktionen

Erhöht die Plasmakonzentration von Ciclosporin und Digoxin und die Wirkung von oralen Antikoagulantien wie Acenocoumarol / Phenprocoumon.

Cave Antazida: Sie senken die Absorption von Azithromycin!

# Empfehlungen Fachgesellschaften

• American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG): Empfiehlt zur Behandlung einer Neisseria gonorrhea Infektion bei Schwangeren die Kombinationstherapie von Ceftriaxon und Azithromycin [29].

- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG): Empfiehlt analog den Guidelines des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Azithromycin 1 g p.o. als Einmaldosis zur Behandlung einer Chlamydia trachomatis Infektion; allerdings heben die Deutschen eine ausgesprochen strenge Indikationsstellung hervor [13,14].
- Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC): Empfiehlt beim frühen vorzeitigen Blasensprung (PPROM) ein Penicillin oder ein Makrolid (explizit Erythromycin) [30].

## **Fachorganisation**

- **Embryotox:** Azithromycin kann in der Schwangerschaft und in der Stillzeit indikationsgerecht eingesetzt werden [31.
- **WHO:** Empfiehlt Azithromycin (1 g Einzeldosis) als Alternative zu Erythromycin bei Chorioamnionitis oder nach frühzeitigem Blasensprung [32].

Nicht verfügbar: RCOG, SGGG

## Empfehlung der SAPP

Alternative zu Erythomycin in der Schwangerschaft zur Behandlung von Chlamydieninfektionen. In der Stillzeit bei Azithromycin empfindlichen Keimen.

#### Literatur

#### **Cochrane Database Reviews**

[12] Brocklehurst P, Rooney G. Interventions for treating genital chlamydia trachomatis infection in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD000054.

[15] Orton LC, Omari AAA: Drugs for treating uncomplicated malaria in pregnant women. Cochrane Database Syst Rev 2008;(4):CD004912.

#### Metaanalysen

[19] SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group, Thiebaut R, Leprout S, Chene G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. Lancet 2007; 369:115-22.

[22] Pitsouni E, Iavazzo C, Athanasiou S, Falagas ME. Single-dose azithromycin versus erythromycin or amoxicillin for Chlamydia trachomatis infection during pregnancy: a meta-analysis of randomised controlled trials. Int J Antimicrob Agents 2007;30:213-21.

## Randomisierte, kontrollierte Studie (RCT)

[21] Ogasawara KK, Goodwin TM. Efficacy of azithromycin in reducing lower genital Ureaplasma urealyticum colonization in women at risk for preterm delivery. J Matern Fetal Med 1999;8:12-6.

#### Epidemiologische, prospektive Beobachtungsstudien

[23] Bar-Oz B, Diav-Citrin O, Shechtman S, Tellem R, Arnon J, Francetic I, Berkovitch M, Ornoy A. Pregnancy outcome after gestational exposure to the new macrolides: a prospective multi-center observational study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008;141:31-4.

[26] Goldstein LH, Berlin M, Tsur L, Bortnik O, Binyamini L, Berkovitch M. The safety of macrolides during lactation. Breastfeed Med 2009;4:197-200.

[27] Cooper WO, Ray WA, Griffin MR. Prenatal prescription of macrolide antibiotics and infantile hypertrophic pyloric stenosis. Obstet Gynecol 2002;100:101-6.

#### Fall-Kontroll-Studien

[24] Kallen BA, Otterblad Olausson P. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. Reprod Toxicol 2003;17:255-61.

[28] Ludvigsson JF, Lundholm C, Örtqvist AK, Almqvist C. No association between macrolide treatment in infancy and later pyloric stenosis in Sweden. Eur J Epidemiol 2016;31:331-2.

[29] Lund M, Pasternak B, Davidsen RB, Feenstra B, Krogh C, Diaz LJ, Wohlfahrt J, Melbye M. Use of macrolides in mother and child and risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis: nationwide cohort study. BMJ 2014;348:q1908.

#### Geburtenregister

[25] Källen BA, Otterblad Olausson P, Danielsson BR. Is erythromycin therapy teratogenic in humans? Reprod Toxicol 2005;20:209-14.

#### **Fallbeispiele**

- [8] Kelsey JJ, Moser LR, Jennings JC, Munger MA. Presence of azithromycin breast milk concentrations: a case report. Am J Obstet Gynecol 1994;170:1375-6.
- [16] Cerar D, Karner P, Avsic-Zupanc T, Strle F. Azithromycin for acute Q fever in pregnancy. Wien Klin Wochenschr 2009;121:469-72.
- [20] Dentan C, Pavese P, Pelloux I, Boisset S, Brion JP, Stahl JP, Maurin M. Treatment of tularemia in pregnant woman, France. Emerg Infect Dis. 2013;19:996-8.

#### **Pharmakokinetik**

- [4] Peters DH, Friedel HA, McTavish D. Azithromycin: A review of its antimicrobial activity, pharmaco-kinetic properties and clinical efficacy. Drugs 1992;44:750-99.
- [5] Salman S, Rogerson SJ, Kose K, Griffin S, Gomorai S, Baiwog F, Winmai J, Kandai J, Karunajeewa HA, O'Halloran SJ, Siba P, Ilett KF, Mueller I, Davis TM. Pharmacokinetic properties of azithromycin in pregnancy. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:360-6.
- [6] Ramsey PS, Vaules MB, Vasdev GM, Andrews WW, Ramin KD. Maternal and transplacental pharmacokinetics of azithromycin. Am J Obstet Gynecol 2003;188:714-8.
- [7] Heikkinen T, Laine K, Neuvonen PJ, Ekblad U. The transplacental transfer of the macrolide antibiotics erythromycin, roxithromycin and azithromycin. BJOG 2000;107:770-5.
- [9] Salman S, Davis TM, Page-Sharp M, Camara B, Oluwalana C, Bojang A, D'Alessandro U, Roca A. Pharmacokinetics of transfer of azithromycin into the breast milk of african mothers. Antimicrob Agents Chemother 2015;60:1592-9.
- [10] Sutton AL, Acosta EP, Larson KB, Kerstner-Wood CD, Tita AT, Biggio JR. Perinatal pharmacokinetics of azithromycin for cesarean prophylaxis. Am J Obstet Gynecol 2015;212:812e1-6.

#### **Tierversuche**

- [17] Costa IN, Angeloni MB, Santana LA, Barbosa BF, Silva MC, Rodrigues AA, Rostkowsa C, Magalhães PM, Pena JD, Silva DA, Mineo JR, Ferro EA. Azithromycin inhibits vertical transmission of Toxoplasma gondii in Calomys callosus (Rodentia: Cricetidae). Placenta 2009;30:884-90.
- [18] Lopes CD, Silva NM, Ferro EA, Sousa RA, Firminot ML, Bernardes ES, Roque-Barreira MC, Pena JD. Azithromycin reduces ocular infection during congenital transmission of toxoplasmosis in the Calomys callosus model. J Parasitol 2009;95:1005-10.

#### Fachbücher

[3] Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8<sup>h</sup> ed, Churchill Livingstone; 2015.

#### **Fachinformationen**

[1] Arzneimittelinformation der Schweiz. https:// compendium.ch; www.swissmedicinfo.ch

[2] www.drugs.com/pro/azithromycin-injection.html

[11] U.S. Food and Drug Administration. Drug Shortages.

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/label/2011/050611s027lbl.pdf

[31] www.embryotox.ch

#### Empfehlungen

[13] CDC: Workowski KA, Berman S; Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010.. MMWR Recomm Rep 2010;59:1-110. https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5912a1.htm

[14] DGGG: Chlamydia trachomatis Infektion in der Schwangerschaft. 2010 (abgelaufen)

[29] ACOG Committee Opinion No. 645: Dual Therapy for Gonococcal Infections. Committee on Gynecologic Practice. Obstet Gynecol 2015;126:e95-9.

[30] SOCG: SOGC Clinical Practice Guideline, Antibiotic Therapy in Preterm Premature Rupture of the Membranes.

http://www.sogc.org/guidelines/documents/gui233CPG0909.pdf

[32] WHO World Health Organization. Sexually transmitted and other reproductive tract infections. A guide to essential practice. World Health Organization; Geneva: 2005. Department of Reproductive Health and Research. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43116/1/9241592656.pdf

Die den Aussagen in der Monographie zugrundeliegende Literatur kann in ihrer **Evidenz** graduiert werden, z.B. in Evidenzlevel 1-5 nach der Skala des Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford http://www.cebm.net/?o=1025

https://www.essentialevidenceplus.com/product/ebm loe.cfm?show=oxford

#### **Datum**

21.10.2016 (3. Version, 2. Revision). Bisherige AutorInnen (chronologisch): IV, AB, UM