Zastosowanie azytromycyny w leczeniu zakażenia *Neisseria gonorrhoeae*

Chris Bignell, Janet Garley

Department of GU Medicine, Nottingham University Hospitals NHS Trust, Nottingham, UK

Adres do korespondencji: Dr Chris Bignell, Department of GU Medicine, Nottingham University Hospitals NHS Trust, City Hospital Campus, Hucknall Road, Nottingham NG5 1PB, Wielka Brytania; chris.bignell@nuh.nhs.uk

Sex Transm Infect 2010;86:422e426

Dermatologia po Dyplomie 2011;2(3):74-82

STRESZCZENIE

W artykule oceniono skuteczność azytromycyny w monoterapii zakażenia *Neisseria gonorrhoeae*. W dziewięciu badaniach, w których stosowano azytromycynę w dawce 1 g, łączna liczba wyleczeń zakażeń cewki moczowej i szyjki macicy wynosiła 520 na 539 badanych (96,5%; 95% PU 94,3-97,6%), a w dwóch badaniach, w których zastosowano dawkę 2 g, wyleczonych zostało 392 na 396 uczestników (99%; 95% PU 97,5-99,6%). W 46 na 47 (97,9%) przypadków zakażenia gardła oraz w 34 na 35 (97,1%) przypadków zakażeń odbytu analizowanych w badaniach klinicznych uzyskano eliminację drobnoustrojów. Na podstawie doniesień dotyczących oporności *in vitro* na azytromycynę stwierdzono szerokie pod względem geograficznym rozpowszechnienie szczepów izolowanych w badaniach klinicznych, zwiększenie minimalnego stężenia hamującego azytromycyny oraz pojawienie się w 2001 r. szczepów o wysokim poziomie oporności. Z powodu coraz częstszej oporności bakterii nie zaleca się stosowania azytromycyny w monoterapii w leczeniu rzeżączki. Może ona jednak odegrać istotną rolę w leczeniu rzeżączki w szczególnych sytuacjach klinicznych oraz w połączeniu z cefalosporynami o szerokim zakresie działania.

Wprowadzenie

Azytromycyna jest antybiotykiem azalidowym należącym do grupy makrolidów. W porównaniu z erytromycyną odznacza się lepszym wchłanianiem z przewodu pokarmowego, szybszą penetracją do tkanek, wyjątkowymi właściwościami farmakokinetycznymi oraz szerszym zakresem działania przeciwbakteryjnego. Azytromycyna działa przez hamowanie zależnej od RNA syntezy peptydów w wyniku wiązania się z podjednostką 50 s rybosomu. Stężenie azytromycyny w tkankach jest około 50 razy większe niż w surowicy, zaś okres biologicznego półtrwania antybiotyku w tkankach wynosi 2-4 dni.[1] W badaniach na zwierzętach odnotowano duże stężenia azytromycyny w fagocytach, co wiąże się z dużym stężeniem leku w tkankach objętych procesem zapalnym.

Azytromycyna działa na większość bakterii odpowiedzialnych za zakażenia przenoszone drogą płciową – zwłaszcza *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Treponema pallidum* i *Haemophilis ducreyii*. Lek jest zalecany w terapii niepowikłanego zakażenia narządów płciowych wywołanego przez *C. trachomatis*[2,3] i w jednorazowej doustnej dawce wydaje się obiecującym rozwiązaniem zarówno w leczeniu, jak i postępowaniu epidemiologicznym wobec innych zakażeń przenoszonych drogą płciową. Autorzy artykułu przeanalizowali wyniki badań dotyczących zastosowania azytromycyny w monoterapii zakażeń *N. gonorrhoeae* oraz zwiększającej się oporności na ten antybiotyk.

Azytromycyna w leczeniu rzeżączki

Za pomocą serwisu PubMed przeszukano bazę danych Medline z użyciem następujących haseł: „gonorrhoea and azithromycin" (rzeżączka i azytromycyna), „*N gonorrhoeae* and azithromycin" (*N. gonorrhoeae* i azytromycyna) oraz „macrolide" (makrolid) i „antimicrobial resistance" (oporność na antybiotyki). Do analizy wybrano artykuły w języku angielskim, nie ograniczając

Tabela 1. Badania kliniczne dotyczące leczenia azytromycyną rzeżączkowego zapalenia cewki moczowej lub szyjki macicy

Autor i data publikacji	Uczestnicy	Schemat badania	Dawka azytromycyny	Test wrażliwości na azytromycynę	Liczba wyleczeń/ liczba badanych	Uwagi
Hansfield 1994[4]	Kobiety i mężczyźni, poradnie wenerologiczne, Stany Zjednoczone	RCT z ceftriaksonem	2 g	Nie	370/374 (98,8%)	Odsetek działań niepożądanych wyniósł 35,3% (umiarkowane 10,1%, ciężkie 2,9%)
Khaki 2007[5]	Mężczyźni, poradnie wenerologiczne, New Delhi	RCT z ceftriaksonem	2 g	Tak	22/22 (100%)	Działania niepożądane <10%, łagodne
Lassus 1990[6]	Kobiety i mężczyźni, Helsinki University Central Hospital	RCT z doksycykliną	1 g 500/250/ 250 mg	Tak	20/20 (100%) 22/22 (100%)	Badani nie zgłosili żadnych działań niepożądanych
Steingrimsson 1990[7]	Mężczyźni i 1 kobieta, poradnia wenerologiczna, Reykjavik	RCT z doksycykliną	1 g 500 mg x 2 500/250/250 mg	Tak	11/12 (91,7%) 7/8 (87,5%) 7/7 (100%)	Wartość MIC dla niepowodzeń leczenia: 0,125 mg/l Wartość MIC dla niepowodzeń leczenia: 0,5 mg/l Łagodne objawy niepożądane: 8,5%
Odugbemi 1993[8]	Mężczyźni i kobiety, poradnia wenerologiczna, Nigeria	Badanie nieporównawcze	1 g	Nie	114/120 (95%) niezgodność danych w artykule	Wyleczenia = kliniczne i bakteriologiczne Objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego: 2,7% – łagodne lub umiarkowane
Waugh 1993[9]	Mężczyźni i kobiety, poradnia wenerologiczna, Leeds, Wielka Brytania	Nieporównawcze	1 g	Tak	85/89 (95,5%)	Wartość MIC dla niepowodzeń leczenia: 0,25 mg/l
Steingrimsson 1994[10]	Mężczyźni, poradnia wenerologiczna, Reykjavik, Islandia	RCT z doksycykliną	1 g	Tak	27/28 (96,4%)	Wartość MIC dla niepowodzeń leczenia: 0,125 mg/l Działania niepożądane nieistotne
Gruber 1995[11]	Mężczyźni, poradnia wenerologiczna, Rijeka, Chorwacja	RCT z doksycykliną	1 g	Nie	24/25 (96,0%)	Brak danych nt. niepowodzeń leczenia Objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego: 4/66 (6%)
Gruber 1997[12]	Mężczyźni i kobiety, poradnia wenerologiczna, Rijeka, Chorwacja	RCT z ceftriaksonem	1 g	Nie	45/50 (96,0%)	Objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego: 4/50 (8%) – łagodne

Tabela 1. Badania kliniczne dotyczące leczenia azytromycyną rzeżączkowego zapalenia cewki moczowej lub szyjki macicy (cd.)

Autor i data publikacji	Uczestnicy	Schemat badania	Dawka azytromycyny	Test wrażliwości na azytromycynę	Liczba wyleczeń/ liczba badanych	Uwagi
Swanston 2001[13]	Mężczyźni i kobiety, poradnia wenerologiczna, Trynidad	Badanie nieporównawcze	1 g	Tak	125/127 (98,4%)	Wartość MIC dla niepowodzeń leczenia: 0,064 i 0,094 mg/l Bez działań niepożądanych
Rustomjee 2002[14]	Chore z objawami, poradnia wenerologiczna, Durban, RPA	RCT z cyprofloksacyną i doksycykliną	1 g	Nie	30/31 (96,8%)	Jedno niepowodzenie leczenia u pacjenta z zakażeniem wywołanym dwoma patogenami. Objawy niepożądane były „nieliczne i łagodne”
Habib 2004[15]	Poradnia wenerologiczna, Wolverhampton, Wielka Brytania	Przegląd retrospektywny	1 g	Nie podano	168/170 (98,8%)	Niepowodzenia leczenia: 1 w związku ze szczepem opornym na azytromycynę; 1 związane z wymiotami po przyjęciu dawki 1 g

MIC – minimalne stężenie hamujące, RCT – randomizowane badanie kontrolowane

się do badań randomizowanych. Znaleziono i przeanalizowano trzynaście badań dotyczących wyniku leczenia azytromycyną.[4-16] Wyniki badań dotyczących leczenia azytromycyną zakażenia cewki moczowej i szyjki macicy wywołanych *N. gonorrhoeae* przedstawiono w tabeli 1, a ocenę skuteczności leczenia 35 zakażeń odbytu oraz 46 zakażeń gardła w tabeli 2. Badania znacznie różniły się pod względem dokładności, projektu, liczby badanych, kryteriów włączenia, odsetka i zdefiniowania badanych pacjentów. Łączna liczba wyleczonych zakażeń cewki moczowej i szyjki macicy wywołanych *N. gonorrhoeae* wyniosła 392 na 396 (99%; 95% PU 97,5-97,6%) badanych, u których zastosowano pojedynczą dawkę 2 g azytromycyny podanej doustnie oraz 520 na 539 (96,5%; 95% PU 94,3-97,6%) chorych, którzy otrzymali 1 g azytromycyny. Dane wskazują, że kliniczna skuteczność 1 g azytromycyny nie spełnia surowych kryteriów amerykańskich Centers for Disease Control and Prevention (CDC) opracowanych przez Morana i Levine'a, wymagających 95% skuteczności z dolną granicą 95% PU przekraczającą 95% w zebranych wynikach badań klinicznych.[18] Uwzględnienie wyników przeprowadzonego przez Habiba i Fernando[15] badania retrospektywnego dotyczącego skuteczności leczenia rzeżączki dawką 1 g azytromycyny, zwiększa liczbę wyleczeń tą dawką do 688 na 709 przypadków (97,0%; 95% PU 95,2-97,9%). Nie stwierdzono zmniejszenia skuteczności klinicznej wobec *N. gonorrhoeae* wykazującej *in vitro* oporność na penicyliny, tetracykliny lub chinolony. W analizowanych badaniach niepowodzeń leczenia nie przypisywano oporności na antybiotyk, choć rzadko oceniano lub stwierdzano lekowrażliwość po leczeniu. W tych nielicznych przypadkach izolaty nie cechowały się zmniejszoną *in vitro* wrażliwością na azytromycynę przed leczeniem. Należy dodać, że w leczeniu rzeżączkowego zapalenia cewki erytromycyną stwierdzono odsetek niepowodzeń przekraczający 20%, co wiązano z większym minimalnym stężeniem hamującym (minimal inhibitory concentration, MIC).[19]

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych azytromycyny należą objawy ze strony układu pokarmowego. Handsfield i wsp.[4] stwierdzili, że po doustnym podaniu 2 g azytromycyny częstość występowania żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych wynosi 35,3%. Wielu badaczy, powołując się na tę publikację twierdzi, że azytromycyna nie nadaje się do leczenia rzeżączki. W badaniach, w których stosowano 2 g antybiotyku w pojedynczej dawce doustnej do leczenia kiły, odnoto-

wano znacznie mniejszą (11,4%) częstość działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, których nasilenie oceniono jako łagodne do umiarkowanych i które nie zniechęciły pacjentów do kontynuacji leczenia.[20,21] W pozostałych analizowanych badaniach działania niepożądane azytromycyny były słabo nasilone lub nie były zgłaszane. Biodostępność antybiotyku w postaci tabletek przyjmowanych wraz z posiłkami jest taka sama jak leku w formie kapsułek przyjmowanych na czczo. Nie ma danych dotyczących różnicy w częstości działań niepożądanych w zależności od stosowania leku w postaci kapsułek lub tabletek. W artykułach rzadko można znaleźć wzmianki o zastosowanej formie leku. Wiadomo, że Handsfield w swoich badaniach posłużył się azytromycyną w kapsułkach. Częstość oraz łagodny charakter objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego nie powinny wpływać na decyzję o włączeniu leczenia rzeżączki jednorazową dawką 2 g azytromycyny.

Tabela 2. Ocena leczenia azytromycyną rzeżączkowego zapalenia odbytu i rzeżączkowego zapalenia gardła

Autor i data publikacji	Dawka azytromycyny	Liczba wyleczeń/ liczba badanych	Uwagi
Zakażenie odbytu			
Hansfield 1994[4]	2 g	26/27	
Lassus 1990[6]	1 g 500/250/ 250 mg	1/1 3/3	
Waugh 1993[9]	1 g	4/4	
Zakażenia odbytu razem		34/35 (97,1%)	
Zapalenie gardła			
Handsfield 1994[4]	2 g	19/19	
Dan 2006[16]	2 g	20/21	Wartość MIC przed terapią i po niej przy niepowodzeniu leczenia: 0,5 mg/l
Lassus 1990[6]	1 g 500/250/ 250 mg	1/1 2/2	
Waugh 1993[9]	1 g	2/2	
Steingrimsson 1994[10]	1 g	1/1	
Manavi 2005[17]	1 g	1/1	
Zapalenie gardła razem		46/47 (97,9%)	

Oporność na azytromycynę

Są trzy główne mechanizmy nabywania przez bakterie oporności na antybiotyki: przez zmianę miejsca docelowego działania antybioku, zmianę w transporcie antybiotyku oraz modyfikację samego antybiotyku. Selekcja szczepów gonokoków ukierunkowana zarówno na antybiotyk, jak i na gospodarza zachodzi wskutek zmian zawdzięczanych spontanicznym mutacjom oraz uzyskiwaniu genów od innych bakterii (horyzontalnemu transferowi genów).[22] Oporność *N. gonorrhoeae* na azytromycynę wiąże się z modyfikacją punktu uchwytu na rybosomie oraz zmianą przepuszczalności błon komórkowych i zmianą w transporcie antybiotyku. Opisywano zmiany w rybosomalnym 23 S rRNA spowodowane mutacjami genetycznymi i modyfikacją związaną z metylacją miejsca wiązania.[23-25] Mutacje dotyczące pętli peptydylotransferazowej domeny V podjednostki 23 rRNA są związane ze znaczną opornością na azytromycynę.[23-25] Geny *Erm* (erythromycin ribosome methylation) kodują metylazy 23S rRNA i mogą zostać przenoszone między *N. gonorrhoeae* a niepatogennymi szczepami *Neisseria spp.* na drodze koniugacji.[24]

Toksyczne związki chemiczne, w tym peptydy przeciwdrobnoustrojowe i niektóre antybiotyki, są aktywnie usuwane z komórki bakteryjnej za pomocą pomp błonowych. W przypadku *N. gonorrhoeae* pompa błonowa kodowana przez mtr (CDE) jest odpowiedzialna za usuwanie z komórki makrolidów oraz, choć nie uznaje się jej za główny czynnik sprawczy, przyczynia się do wykształcenia chromosomalnej oporności na penicyliny, tetracykliny oraz chinolony.[26-30] System pomp podlega regulacji ze strony białek kodowanych przez gen represorowy MtR i gen aktywatorowy MtA. Różne mutacje w obrębie tych genów kontrolujących obniżają wrażliwość i powodują niewielką oporność na azytromycynę.[26-29]

Epidemiologia oporności *N. gonorrhoeae* na azytromycynę

Monitorowanie wrażliwości *N. gonorrhoeae* na antybiotyki jest zasadniczą częścią opracowania odpowiednich wytycznych dotyczących leczenia rzeżączki. Analiza wrażliwości *in vitro N. gonorrhoeae* w programach monitorowania antybiotykooporności stanowi główne źródło danych o oporności bakterii na azytromycynę. Oporność *N. gonorrhoeae* na azytromycynę jest ogólnie określana jako MIC ≥1 mg/l.[31] Wśród 300 szczepów bakterii badanych w latach 1984 i 1985 zidentyfikowano jeden izolat

o MIC 2 mg/l i o fenotypie MtR.[32] W 1986 roku w Stanach Zjednoczonych rozpoczęto monitorowanie izolatów *N. gonorrhoeae* (Gonococcal Isolate Surveillance Project), zaś w 1992 roku przedstawiono badania wrażliwości na azytromycynę. Szczep oporny na azytromycynę został po raz pierwszy odkryty w 1993 roku w Nowym Meksyku.[33] W 2007 roku w Gonococcal Isolate Surveillance Project wykazało niewiele (27 z 6009 [0,4%]) izolatów opornych na MIC ≥2,0 mg/l.[34]

Przypadki oporności występowały w różnych regionach Stanów Zjednoczonych, z wyjątkiem skupiska w Kansas w latach 1999/2000.[35] Spośród 91 szczepów zebranych na Kubie między rokiem 1995 a 1998 zidentyfikowano pięć izolatów o MIC 4 mg/l.[36] Zmniejszoną wrażliwość odnotowano również wśród szczepów z Brazylii i Karaibów.[37,38] Od 1996 roku w Australii prowadzony jest program monitorowania gonokoków powiązany z programem Światowej Organizacji Zdrowia (WHO Western Pacific Region Gonococcal Surveillance Programme). Wnioski z obydwu badań świadczą o małym odsetku opornych na azytromycynę szczepów, niewykazujących znacznej oporności.[39] W Europie między 2000 a 2001 rokiem odnotowano w Hiszpanii dwa izolaty o MIC 4 mg/l.[40] W 2000 roku w Anglii i Walii rozpoczęto program monitorowania GRASP (Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme). Rok później dołączono również badanie wrażliwości na azytromycynę w związku z odnotowaniem sześciu z 2350 izolatów (0,3%) o MIC ≥1 mg/l. Odsetek opornych szczepów badanych w GRASP rósł corocznie do 2007 roku, wtedy 4,1% wykazało oporność na azytromycynę, w tym sześć izolatów o MIC ≥256 mg/l.[41] W 2008 roku oporność spadła do 0,8%, przy czym nie odnotowano szczepów oporności wysokiego stopnia. W europejskim programie monitorowania zakażeń przenoszonych drogą płciową (European Surveillance of Sexually Transmitted Infections) ogólna częstość występowania oporności na azytromycynę w izolatach pozyskanych w 2004 roku wyniosła 8,2% (79/965) ze znacznym zróżnicowaniem wśród krajów uczestniczących.[42] Oporność na azytromycynę przekroczyła 9% w pięciu na siedem obwodów Federacji Rosyjskiej w 2007 roku, niski poziom odnotowano w 2008 roku.[43] Dane na temat oporności na antybiotyk pochodzące z Afryki są skąpe, lecz nie stwierdzono oporności na azytromycynę w Lilongwe w Malawi w 2007 roku.[44]

W 2001 roku w Argentynie wyizolowano wysoce oporny na azytromycynę szczep *N. gonorrhoeae* (MIC >2048 mg/l), który powiązano z mutacją w genie 23S rRNA.[25,45] Niedawno w Szkocji,[46] Anglii i Walii[47] oraz we Włoszech[48] wykazano znaczną oporność na azytromycynę (MIC ≥256 mg/l). W 2004 r. w Szkocji po raz pierwszy stwierdzono silną oporność na antybiotyk, której występowanie potwierdzono w 2007 r. (33 z 845 izolatów [3,9%]).[46] Wysoce oporne szczepy analizowano metodą sekwencjonowania NG-MAST (*N. gonorrhoeae* multiantigen sequence typing), która ujawniła, że nie są one bardzo zróżnicowane pod względem typów sekwencyjnych. Wysoki stopień oporności na azytromycynę stwierdzono w Anglii i Walii w 2007 roku wraz z odkryciem sześciu izolatów o tym samym typie sekwencyjnym.[47] Sytuacja ta koreluje z wysokim stopniem oporności w Szkocji. W 2008 roku w GRASP nie wykazano silnej oporności. Obserwowana w programach monitorowania mała i duża oporność na azytromycynę wynika ze zróżnicowania badań pod względem geograficznym i klonalnym, co przemawia za zachowaniem szczególnej ostrożności przy stosowaniu azytromycyny w monoterapii rzeżączki.

Oporność i skuteczność kliniczna

Azytromycyna nie jest rekomendowana do leczenia rzeżączki i nie wydaje się powszechnie stosowana w monoterapii. Wartości MIC świadczą o obecności w izolatach *N. gonorrhoeae* mechanizmów odpowiedzialnych za oporność. Zależność między MIC a niepowodzeniem leczenia azytromycyną nie została dokładnie zbadana i opiera się na obserwacjach pochodzących z badań klinicznych oraz z opisów niepowodzeń leczenia. W 1997 roku Young i wsp. opisali przypadek nieskutecznej terapii azytromycyną wraz z charakterystyką wrażliwości szczepu przed leczeniem i po jego rozpoczęciu. Przed leczeniem MIC azytromycyny wyniósł 0,125, a po leczeniu 3,0 mg/l.[49] Niepowodzenia terapii przedstawione w badaniach klinicznych oraz w szeregu opisów przypadków nie potwierdziły oporności na antybiotyk przed jego włączeniem.[50] Oznacza to, że nie można wiarygodnie określić ewentualnej nieskuteczności leczenia na podstawie wyznaczonych *in vitro* przed leczeniem wartości MIC. Zatem w razie zastosowania azytromycyny w monoterapii rzeżączki zalecane może być badanie laboratoryjne oceniające skuteczność leczenia (test of cure). Odnotowane w programach monitorowania przypadki dużej oporności nie były leczone azytromycyną.

Przyjmując, że azytromycyna nie jest wystarczająco skuteczna, by mogła być zastosowana w monoterapii rzeżączki, należy rozważyć jej potencjalną rolę w leczeniu skojarzonym. Furuya i wsp. badali *in vitro* działanie synergiczne azytromycyny i cefiksymu na 25 szczepach *N. gonorrhoeae* pozyskanych od Japończyków płci męskiej chorujących na zapalenie cewki moczowej.[51] W przypadku terapii skojarzonej zaobserwowano znaczne zmniejszenie średnich wartości MIC zarówno dla cefiksymu (z 0,25 do 0,008 mg/l), jak i azytromycyny (z 0,125 do 0,03 mg/l). Leczenie skojarzone zalecano w przypadku rzeżączkowego zapalenie gardła. Azytromycyna może odgrywać ważną rolę w zapewnieniu sku-

- W badaniach klinicznych jednorazowa dawka 2 g azytromycyny okazała się skuteczna w leczeniu zakażenia *N. gonorrhoeae.*
- Na podstawie badań klinicznych opisano szeroko rozpowszechnioną oporność szczepów izolowanych w badaniach klinicznych *in vitro*, w tym przypadki znacznej oporności.
- Azytromycyna nie powinna być zalecana w monoterapii rzeżączki, antybiotyk może znaleźć zastosowanie w szczególnych przypadkach lub w połączeniu z cefalosporynami trzeciej generacji.
- Nie należy przewidywać skuteczności terapii na podstawie wartości MIC ocenianej przed włączeniem antybiotyku oraz należy rozważyć ocenę skuteczności leczenia za pomocą badania laboratoryjnego w przypadku zastosowania azytromycyny w monoterapii rzeżączki.

teczności leczenia w połączeniu z cefalosporynami o szerokim zakresie działania, gdy stopniowo rosną wartości MIC dla doustnych cefalosporyn.

Podsumowanie

Zdolność *N. gonorrhoeae* do nabywania oporności na antybiotyki jest jedną z głównych trudności w skutecznym leczeniu i kontrolowaniu zakażenia. Badania kliniczne dotyczące skuteczności i tolerancji azytromycyny w terapii rzeżączki przeprowadzono ponad dziesięć lat temu, gdy oporność na azytromycynę była rzadkością. Monitorowanie antybiotykooporności jednoznacznie wykazało zmianę wrażliwości *N. gonorrhoeae* na azytromycynę i pojawienie się dużej oporności. Zaleca się, by nie stosować antybiotyku, gdy odsetek szczepów opornych przekracza 5%.[53,54] W 1987 roku w odpowiedzi na częstsze występowanie *N. gonorrhoeae* wytwarzającej penicylinazę CDC zaproponowało zmniejszenie tego odsetka do 3%, przy których należy zmienić rekomendowane leczenie. Wspomniane wartości mogą nie być właściwe dla takiego antybiotyku jak azytromycyna z uwagi na brak możliwości dokładnej oceny niepowodzenia leczenia na podstawie wartości MIC przed włączeniem antybiotyku. Programy monitorowania są najważniejsze przy opracowania rekomendacji skutecznego leczenia zakażeń bakteryjnych. Dostępne dane na temat oporności na azytromycynę i nabywania antybiotykooporności wobec różnych grup leków świadczą przeciwko rutynowemu stosowaniu jednorazowej dawki azytromycyny w monoterapii rzeżączki.

Konfliktu interesów nie zgłoszono.
Wkład autorów Pomysłodawcą przeglądu jest C. B. C. B. i J. G. dokonali przeglądu piśmiennictwa, opracowali treść pracy oraz zredagowali ostateczną wersję artykułu.
Źródło i recenzja naukowa: zatwierdzone; recenzent zewnętrzny

Reproduced from Sex Transm Infect 2010; 86: 422-426, Azithromycin in the treatment of infection with *Neisseria gonorrhoeae*, Chris Bignell, Janet Garley with permission from BMJ Publishing Group Ltd.

Piśmiennictwo

1. Sandoz Limited. SPC Azithromycin 500mg tablets. http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/21720/SPC/Azithromycin+500mg+Tablets+(Sandoz+Limited)/www.sandoz.com (accessed 8 May 2010).
2. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006. MMWR 2006;55(No. RR-11):38e42. http://www.cdc.gov/std/treatment/2006/urethritis-and-cervicitis.htm#uc4.
3. British Association for Sexual Health and HIV. 2006 UK National Guideline for the Management of Genital Tract Infection with Chlamydia trachomatis. http://www.bashh.org/documents/61/61.pdf.
4. Handsfield HH, Dalu ZA, Martin DH, et al. Multicenter trial of single-dose azithromycin vs ceftriaxone in the treatment of uncomplicated gonorrhoea. Sex Trans Dis 1994;21:107e11.
5. Khaki P, Bhalla P, Sharma A, et al. Correlation between in vitro susceptibility and treatment outcome with azithromycin in gonorrhoea: a prospective study. Indian J Med Microbiol 2007;25:354e7.
6. Lassus A. Comparative studies of azithromycin in skin and soft-tissue infections and sexually transmitted infections by Neisseria and Chlamydia species. J Antimicrob Chemother 1990;25(Suppl A):115e21.
7. Steingrimsson O, Olafsson JH, Thorarinsson H, et al. Azithromycin in the treatment of sexually transmitted disease. J Antimicrob Chemother 1990; 25(Suppl A):109e14.
8. Odugbemi T, Oyewole F, Isichei CS, et al. Single oral dose of azithromycin for therapy of susceptible sexually transmitted diseases: a multicenter open evaluation. West Afr J Med 1993;12:136e40.
9. Waugh MA. Open study of the safety and efficacy of a single oral dose of azithromycin for the treatment of uncomplicated gonorrhoea in men and women. J Antimicrob Chemother 1993;31(Suppl E):193e8.
10. Steingrimsson O, Olafsson JH, Thorarinsson H, et al. Single dose azithromycin treatment of gonorrhoea and infections caused by C. trachomatis an U. urealyticum in men. Sex Transm Dis 1994;21:43e6.
11. Gruber F, Grubisic-Greblo H, Jonjic A, et al. Treatment of gonococcal and chlamydial urethritis with azithromycin or doxycycline. Chron Derm (Roma) 1995;5:213e18.
12. Gruber F, Brajac I, Jonjic A, et al. Comparative trial of azithromycin and ciprofloxacin in the treatment of gonorrhoea. J Chemother 1997; 9:263e6.
13. Swanston WH, Prabhakar P, Barrow L, et al. Single dose (direct observed) azithromycin therapy for Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis in STD clinic attenders with genital discharge in Trinidad and Tobago. West Indian Med J 2001;50:198e202.
14. Rustomjee R, Kharsany ABM, Connolly CA, et al. A randomized controlled trial of azithromycin versus doxycycline/ciprofloxacin for the syndromic management of sexually transmitted infections in a resource-poor setting. J Antimicrob Chemo 2002;49:875e8.
15. Habib AR, Fernando R. Efficacy of azithromycin 1 g single dose in the management of uncomplicated gonorrhoea. Int J STD AIDS 2004;15:240e2.
16. Dan M, Poch F, Amitai Z, et al. Pharyngeal gonorrhoea in female sex workers: response to a single 2 g dose of azithromycin. Sex Transm Dis 2006; 33:512e15.
17. Manavi K, Young H, McMillan A. The outcome of oropharyngeal gonorrhoea treatment with different regimens. Int J STD AIDS 2005;16:68e70.
18. Moran JS, Levine WC. Drugs of choice for the treatment of uncomplicated gonococcal infections. Clin Infect Dis 1995;20(Suppl 1):S47e65.
19. Brown ST, Pedersen AHB, Holmes KK. Comparison of erythromycin base and estolate in gonococcal urethritis. JAMA 1977;238:1371e3.
20. Riedner G, Rusizoka M, Todd J, et al. Single-dose azithromycin versus penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis. N Engl J Med 2005; 353:1236e44.
21. Hook EW, Martin DH, Stephens J, et al. A randomized, comparative pilot study of azithromycin versus benzathine penicillin G for treatment of early syphilis. Sex Transm Dis 2002;29:486e90.
22. Tapsall JW, Ndowa F, Lewis DA, et al. Meeting the public health challenge of multidrug- and extensively drug-resistant Neisseria gonorrhoeae. Expert Rev Anti Infect Ther 2009;7:821e34.

23. Ng L-K, Martin I, Liu G, et al. Mutation in 23S rRNA associated with macrolide resistance in Neisseria gonorrhoeae. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:3020e2.
24. Roberts M, Chung WO, Roe D, et al. Erythromycin-resistant Neisseria gonorrhoeae and oral commensal Neisseria spp. carry known rRNA methylase genes. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:1367e72.
25. Galarza PG, Abad R, Canigia LF, et al. New mutation in 23S rRNA gene associated with high level azithromycin resistance in Neisseria gonorrhoeae. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:1652e3.
26. Chen PL, Lee HC, Yan JJ, et al. High prevalence of mutations in quinolonesresistance- determining regions and mtrR loci in polyclonal Neisseria gonorrhoeae isolates at a tertiary hospital in Southern Taiwan. J Formos Med Assoc 2010;109:120e7.
27. Warner DM, Shafer WM, Jerse AE. Clinically relevant mutations that cause derepression of the Neisseria gonorrhoeae MtrC-MtrD-MtrE efflux pump system confer different levels of antimicrobial resistance and in vivo fitness. Mol Microbiol 2008;70:462e78.
28. Johnson SR, Sandul AL, Parekh M, et al. Mutations causing in vitro resistance to azithromycin in Neisseria gonorrhoeae. Int J Antimicrob Agents 2003; 21:414e19.
29. Zarantonelli L, Borthagaray G, Lee EH, et al. Decreased susceptibility to azithromycin and erythromycin mediated by a novel mtrR promoter mutation in Neisseria gonorrhoeae. J Antimicrob Chemother 2001; 47:651e4.
30. Rouquette-Loughlin CE, Balthazar JT, Shafer WM. Characterisation of the MacAMacB efflux system in Neisseria gonorrhoeae. J Antimicrob Chemother 2005;56:856e60.
31. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Data from the EUCAST MIC distribution website, last accessed Day Month Year. http://www.eucast.org (accessed 30 Aug 2010).
32. Slaney L, Chubb H, Ronald A, et al. In-vitro activity of azithromycin, erythromycin, ciprofloxacin and norfloxacin against Neisseria gonorrhoeae, Haemophilus ducreyi and Chlamydia trachomatis. J Antimicrob Chemother 1990;25(Suppl A):1e5.
33. Ehret JM, Nims LJ, Judson FN. A clinical isolate of Neisseria gonorrhoeae with in-vitro resistance to erythromycin and decreased susceptibility to azithromycin. Sex Transm Dis 1996;23:270e2.
34. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2007 Supplement, Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP) Annual Report 2007. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, March 2009. http://www.cdc.gov/std/GISP2007/.
35. McLean C, Wang SA, Hoff GL, et al. The emergence of Neisseria gonorrhoeae with decreased susceptibility to azithromycin in Kansas City, Missouri, 1999 to 2000. Sex Transm Dis 2004;31:73e8.
36. Sosa J, Ramirez-Arcos S, Ruben M, et al. High percentages of resistance to tetracycline and penicillin and reduced susceptibility to azithromycin characterize the majority of strain types of Neisseria gonorrhoeae in Cuba 1995-1998. Sex Transm Dis 2003;30:443e8.
37. Dillon JR, Rubabaza JA, Benzaken AS, et al. Reduced susceptibility to azithromycin and high percentages of penicillin and tetracycline resistance in Neisseria gonorrhoeae isolates from Manaus, Brazil, 1998. Sex Transm Dis 2001;28:521e6.
38. Dillon JR, Li H, Sealy J, et al. Antimicrobial susceptibility of Neisseria gonorrhoeae isolates from three Caribbean countries: Trinidad, Guyana and St Vincent. Sex Transm Dis 2001;28:508e14.
39. Australian Gonococcal Surveillance Programme. Annual Report of the Australian Gonococcal Surveillance Programme 2008. Commun Dis Intell 2009;33:268e74.
40. Arreaza L, Vazquez F, Alcala B, et al. Emergence of gonococcal strains with resistance to azithromycin in Spain. J Antimicrob Chemther 2003;51:190e1.
41. GRASP Steering Group. The Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme (GRASP) Year 2007 report. London: Health Protection Agency, 2008. http://www.hpa.nhs.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1221117895841 (accessed 14 May 2010).
42. Martin IMC, Hoffmann S, Ison CA. European Surveillance of Sexually Transmitted Infections (ESSTI): the first combined antimicrobial susceptibility data for Neisseria gonorrhoeae in Western Europe. J Antimicrob Chemother 2006;58:587e93.
43. Kubanova A, Frigo N, Sidorenko S, et al. The Russian gonococcal antimicrobial susceptibility programme (RU-GASP) dnational resistance prevalence in 2007 and 2008, and trends during 2005-2008. Euro Surveill 2010;15: pii¼ z19533. http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx? ArticleId¼19533.
44. Brown LB, Krysiak R, Kamanga G, et al. Neisseria gonorrhoeae antimicrobial susceptibility in Lilongwe, Malawi, 2007. Sex Transm Dis 2010; 37:169e72.
45. Galarza PG, Alcala B, Salcedo C, et al. Emergence of high-level azithromycinresistant Neisseria gonorrhoeae strain isolated in Argentina. Sex Transm Dis 2009;36:787e8.
46. Palmer HM, Young H, Winter A, et al. Emergence and spread of azithromycinresistant Neisseria gonorrhoeae in Scotland. J Antimicrob Chemother 2008;62:490e4.
47. Chisholm SA, Neal TJ, Alawattegama AB, et al. Emergence of high-level azithromycin resistance in Neisseria gonorrhoeae in England and Wales. J Antimicrob Chemother 2009;64:353e8.
48. Starnino S, Stefanelli P. Azithromycin-resistant Neisseria gonorrhoeae strains recently isolated in Italy. J Antimicrob Chemother 2009;63:1200e4.
49. Young H, Moyes A, McMillan A. Azithromycin and erythromycin resistant Neisseria gonorrhoeae following treatment with azithromycin. Int J STD AIDS 1997;8:299e302.
50. Tapsall JW, Shultz TR, Limnios EA, et al. Failure of azithromycin therapy in gonorrhoea and discorrelation with laboratory test parameters. Sex Transm Dis 1998;25:505e8.
51. Furuya R, Nakayama H, Kanayama A, et al. In vitro synergistic effects of double combinations of b-lactams and azithromycin against clinical isolates of Neisseria gonorrhoeae. J Infect Chemother 2006;12:172e6.
52. Sathia L, Ellis B, Phillip S, et al. Pharyngeal gonorrhoeadis dual therapy the way forward? Int J STD AIDS 2007;18:647e8.
53. Newman LM, Moran JS, Workowski A. Update on the management of gonorrhoea in adults in the United States. Clin Infect Dis 2007;44(Suppl 3): 84e101.
54. Tapsall J. Antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae. Geneva, Switzerland: World Health Organisation, 2001.
55. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic-resistant strains of Neisseria gonorrhoeae: policy guidelines for detection, management and control. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1987;36(Suppl 5):S1e18.

KOMENTARZ

Dr hab. n. med.
Agnieszka Serwin
Katedra i Klinika Dermatologii
i Wenerologii
Uniwersytet Medyczny
w Białymstoku

Leczenie bakteryjnych, drożdżakowych i pierwotniakowych zakażeń przenoszonych drogą płciową pojedynczą dawką leku weszło do uznanych schematów terapeutycznych, zapewniając nie tylko skuteczność, ale także chętne stosowanie się pacjentów do takiej formy leczenia (ang. compliance).

Rzeżączka jest najstarszą ze znanych i jedną z najbardziej zakaźnych chorób przenoszonych drogą płciową. W ostatnich latach w Europie trend zapadalności na rzeżączkę, mimo niewątpliwie niepełnej zgłaszalności, jest wzrostowy. W końcu lat 90. odnotowano wzrost liczby przypadków o około 30% (Anglia), 40% (Włochy) do niemal dwukrotnego (Francja). Grupą, wśród której ten wzrost jest szczególnie widoczny, są homoseksualni mężczyźni. W Polsce w ostatnim dziesięcioleciu współczynniki zapadalności na rzeżączkę wahały się od 0,75 (2008 r.) do 2,02 (2000 r.) na 100 000 mieszkańców.

Pierwsze prace dostępne w bazie Pubmed na temat skuteczności azytromycyny w stosunku do patogenów przenoszonych drogą płciową pochodzą z lat 80. XX w. W badaniu *in vitro* azytromycyna okazała się skuteczna, hamując wzrost bakterii z rodzaju *Bacteroides*, *Gardnerella*, *Mobiluncus* i *Haemophilus ducreyi*. W 1990 r. wykazano, że jednorazowa dawka doustna azytromycyny (1,0 g) powodowała 96% wyleczeń u chorych z zakażeniem chlamydialnym i 92% – z rzeżączkowym. Trzy lata później opublikowano wyniki badania wykazujące skuteczność tego makrolidu w leczeniu genitalnych zakażeń chlamydialnych u aktywnej seksualnie młodzieży.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) w Atlancie wprowadziło w 1998 r. leczenie pojedynczą dawką azytromycyny (1,0 g) w terapii wrzodu miękkiego, zakażeń wywołanych przez *Chlamydia trachomatis* (serotypami D-K), także jako leczenie alternatywne u ciężarnych. W kolejnej wersji zaleceń CDC z 2002 r. włączono azytromycynę do schematu terapeutycznego ziarniniaka wenerycznego. W najnowszych zaleceniach z 2010 r. ten antybiotyk jest zalecany w leczeniu: wrzodu miękkiego (lek I rzutu), ziarniniaka pachwinowego (II rzutu, 1 g na tydzień co najmniej 3 tygodnie), kile wczesnej objawowej (leczenie alternatywne w sytuacji, gdy nie można stosować penicyliny ani doksycykliny, z wyjątkiem homoseksualnych mężczyzn i ciężarnych), w objawowym leczeniu niepowikłanych nierzeżączkowych zapaleń cewki moczowej i szyjki macicy, a w szczególności w tych, wywołanych *C. trachomatis*, także w ciąży oraz w zakażeniach chlamydialnych u dzieci (>45 kg i <8 r.ż. lub ≥8 lat). W przypadku rzeżączki pojawia się następujące sformułowanie dotyczące azytromycyny: „2 g w wyjątkowych sytuacjach", bez sprecyzowania, o jakie sytuacje chodzi.[1]

Z kolei zalecenia europejskie, opracowane przez Międzynarodową Unię Zwalczania Zakażeń Przenoszonych Drogą Płciową (International Union against Sexually Transmitted Infections, IUSTI) oraz Europejskie Biuro Światowej Organizacji Zdrowia, po raz pierwszy opublikowane w 2001 r., zalecały azytromycynę w leczeniu niepowikłanych zakażeń *C. trachomatis* (serotypami D-K), wrzodu miękkiego, ziarniniaka pachwinowego (1 g na tydzień) a w ponadto w zaktualizowanej wersji zaleceń z 2008 r. rekomendowana jest w leczeniu kiły wczesnej – przy uczuleniu na penicylinę lub przy odmowie leczenia parenteralnego. Nie jest zalecana w leczeniu zakażeń serotypami L1-L3 *C. trachomatis* wywołującymi ziarnicę weneryczną pachwin, ani w leczeniu rzeżączki, ponieważ, jak dotąd, brakuje pewnych dowodów na jej skuteczność. Temu ostatniemu zagadnieniu poświęcony jest komentowany artykuł. Jeden z jego autorów – Chris Bignell – jest autorem zaleceń europejskich dotyczących postępowania diagnostycznego, terapeutycznego i epidemiologicznego w zakażeniu *Neisseria gonorrhoeae*.[2] Autorzy przeanalizowali wyniki 12 opublikowanych badań dotyczących leczenia azytromycyną w pojedynczej dawce (1 lub 2 g) rzeżączkowych zapaleń cewki moczowej i szyjki macicy oraz trzech dotyczących rzeżączkowych zapaleń odbytu i sześciu – zapalenia gardła, z lat 1993-2007, przeprowadzonych w Europie, Stanach Zjednoczonych, Afryce i Azji. Większość z nich była randomizowanymi badaniami kontrolowanymi porównującymi leczenie jednorazową dawką azytromycyny oraz ceftriaksonu, cyprofloksacyny lub doksycykliną. W artykule omówiono skuteczność terapii, związane z nią działania niepożądane oraz dane na temat oporności szczepów *N. gonorrhoeae* na azytromycynę.

Skuteczność leczenia niepowikłanych rzeżączkowych zapaleń cewki moczowej i szyjki macicy dawką 2 g wyniosła 99,0%, a 1 g – 96,5%, ale 95% prze-

dział ufności dla mniejszej dawki wynosił 94,3-97,6%, czyli nie spełniał kryteriów skutecznej terapii ustalonych przez CDC. Skuteczność leczenia rzeżączkowych zapaleń odbytu i odbytnicy w świetle analizowanych badań wynosiła 97,1, a gardła – 97,9%. Najważniejszym działaniem niepożądanym doustnej terapii azytromycyną były dolegliwości żołądkowo-jelitowe, ale mogą one być złagodzone przez przyjęcie antybiotyku z posiłkiem.

Kolejnym poruszanym w artykule zagadnieniem jest oporność szczepów *N. gonorrhoeae* na antybiotyki (w tym azytromycynę) oraz chemioterapeutyki (w szczególności – chinolony). Uważa się, że antybiotyk powinien być wycofany ze schematów terapeutycznych, jeśli częstość opornych nań szczepów przekracza 5%. W Europie lekooporność *N. gonorrhoeae* jest badana w ramach projektu GRASP (Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme), a w Stanach Zjednoczonych – Gonococcal Isolate Surveillance Programme (GISP). Podobne projekty realizowane są także m.in. w krajach Dalekiego Wschodu, gdzie proporcja szczepów opornych na chinolony (quinolone resistant *N. gonorrhoeae*, QRNG) przekracza 90% (Hong-Kong, Chiny, Laos, Japonia). W badaniach przeprowadzonych w latach 2006-2008 w 17 państwach europejskich (niestety bez udziału Polski) wykazano, że na cyprofloksacynę opornych było 42-52% szczepów, na tetracykliny – 16%, penicyliny – 12% a azytromycynę 2-7%. Nie spotkano szczepów opornych na spektynomycynę.[3] Niepokojącym zjawiskiem jest opisywane, na razie rzadko, w różnych regionach geograficznych (m.in. w krajach skandynawskich, Japonii, Australii) występowanie szczepów opornych na ceftriakson lub inne cefalosporyny, będące obecnie podstawą leczenia rzeżączki.

Mechanizm oporności na azytromycynę związany jest z mutacjami i modyfikacjami w obrębie podjednostki 23S rRNA. Oporność niedużego stopnia określana jest przy minimalnym stężeniu hamującym (minimal inhibitory concentration, MIC) ≥1 mg/l, natomiast wysokiego stopnia – przy MIC ≥256 mg/l. W przypadku azytromycyny, co podkreślają autorzy, nie stwierdzono prostej korelacji między wartością MIC, ocenianą *in vitro* przed podaniem leku, a niepowodzeniem terapeutycznym. Z tego względu przy leczeniu rzeżączki pojedynczą dawką azytromycyny może być niezbędny „test of cure", czyli powtórne badanie laboratoryjne po zakończeniu terapii.

W podsumowaniu, autorzy przytaczają zasadniczy argument, dla którego leczenie samą azytromycyną w pojedynczej dawce nie powinno wejść do schematów leczenia rzeżączki – jest nim dynamicznie narastająca oporność szczepów *N. gonorrhoeae* na różne antybiotyki i chemioterapeutyki, w tym ostatnio na azytromycynę, i fakt, że oporności tej nie można przewidzieć na podstawie badań *in vitro* przed leczeniem. Podkreślają, że antybiotyk ten może znaleźć miejsce w leczeniu rzeżączkowych zapaleń gardła razem z cefalosporynami III generacji.

Piśmiennictwo

1. Centers for Disease Control and Prevention [Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010] MMWR 2010;59(No. RR-12)
2. Bignell C. 2009 European (IUSTI/WHO) guidelines on the diagnosis and treatment of gonorrhea in adults. Int J STD AIDS 2009;20:453-457.
3. Cole MJ, Chrisholm SA, Hoffman S, et al. European surveillance of antimicrobial resistance in Neisserai gonorrhoae. Sex Transm Infect 2010;86(6):427-432.