

SICUREZZA DELL'AZITROMICINA IN ETÀ PEDIATRICA

A cura della Dott.ssa Antonia Manti

TAKE HOME MESSAGE

- L'azitromicina è un antibiotico comunemente prescritto in età pediatrica
- Il tasso di prescrizione per le infezioni del tratto respiratorio è in aumento in età pediatrica
- Nonostante i dati limitati di efficacia e sicurezza, il Center for Disease Control (CDC) degli Stati Uniti considera l'azitromicina come il trattamento e la chemiopprofilassi di prima scelta per la pertosse nei neonati
- Pochissimi studi sono stati condotti su neonati; pertanto la sicurezza e l'efficacia in questa fascia d'età non sono ancora noti.

INTRODUZIONE

L'azitromicina è un derivato dell'eritromicina, attiva contro *Streptococcus Pneumoniae* e *Moraxella Catarrhalis* e contro agenti patogeni atipici, come *Mycoplasma Pneumoniae*, *Chlamydia Pneumoniae* e *Legionella Pneumophila*. È uno degli antibiotici più comunemente prescritti nei bambini, con un tasso di prescrizione compreso tra il 4% e il 14% (1-3). Sin dalla sua approvazione negli Stati Uniti e in Europa (4,5), è stato ampiamente utilizzato per il trattamento di diverse malattie infettive in età pediatrica (6). Il tasso di prescrizione per l'infezione del tratto respiratorio nei bambini è in aumento negli ultimi anni (3). A causa della mancanza di studi di efficacia e sicurezza, l'azitromicina non è raccomandata per i bambini di età inferiore a 6 mesi per le formulazioni orali (7) e 16 anni per le formulazioni endovenose (8). Non è nota neanche la sicurezza dei colliri a base di azitromicina nei bambini di età inferiore a 1 anno (9,10). I disturbi gastrointestinali, come diarrea, nausea e vomito, sono gli effetti collaterali più comunemente riportati (11). Studi recenti hanno fornito informazioni contrastanti sulla sicurezza cardiovascolare dell'azitromicina (12,13). Ma questi studi molto probabilmente hanno raggiunto conclusioni diverse perché hanno coinvolto pazienti con caratteristiche diverse. Sebbene l'azitromicina possa influenzare la conduzione cardiaca, gli effetti avversi riportati riguardano nella maggior parte dei casi pazienti con malattia cardiaca accertata. La validità dell'azitromicina come agente chemiopprofilattico per il trattamento della displasia broncopolmonare (BPD) nei neonati non è ancora chiara. L'infezione delle mucose da ureaplasma, che si è dimostrata suscettibile al farmaco (14,15), è spesso associata a BPD (16,17). Nonostante i dati limitati di efficacia e sicurezza, il Center for Disease Control (CDC) degli Stati Uniti considera l'azitromicina come il trattamento e la chemiopprofilassi di prima scelta per la pertosse nei neonati. Il trattamento è raccomandato per 5-7 giorni (18). Al momento

non ci sono informazioni sufficienti sul trattamento con azitromicina nei pazienti neonati; a tal proposito è stata condotta una revisione sistematica che mira a valutare la sicurezza del farmaco in questa fascia di età.

MATERIALI E METODI

Per la revisione sono stati utilizzati i database MEDLINE (1948-agosto 2015), EMBASE (1980-agosto 2015) e Pubmed (fino ad agosto 2015). È stata inclusa qualsiasi letteratura pubblicata con coinvolgimento documentato di neonati, anche pretermine, (dalla nascita a 28 giorni) con azitromicina somministrata attraverso qualsiasi via di somministrazione per qualsiasi condizione patologica (il suo uso è off-label in questa fascia d'età e non c'è un regime di dosaggio standardizzato per il farmaco). Non ci sono state restrizioni sul tipo di studio incluso, data di pubblicazione e lingua di pubblicazione o l'inclusione degli abstract. È stato valutato qualsiasi articolo con coinvolgimento della fascia di età specificata che assumeva almeno una singola dose di azitromicina. Sono stati inclusi solo articoli con informazioni sulla sicurezza dell'azitromicina, come qualsiasi menzione di una reazione avversa al farmaco, tossicità del farmaco, farmaco, effetti collaterali o eventi avversi (19). Sono stati trovati 559 articoli e dopo una selezione degli abstract sono stati ammessi alla revisione 11 articoli. Di questi 4 erano studi randomizzati controllati, 3 erano di farmacocinetica, 3 di coorte e 1 era un caso clinico e in totale erano arruolati 473 neonati (Tabella 1).

TABELLA 1. SOMMARIO DI TUTTI GLI STUDI CHE HANNO ARRUOLATO NEONATI A TERMINE E PRETERMINE

AUTORI STUDIO	TIPO DI STUDIO	COMPARAT ORE	ETA' (GIORNI)	N. PAZIENTI	N. PAZIENTI CONTROLLO	N. AEs	DOSE	INDICAZIONE
Ballard et al (20) *	RCT	Placebo	<3	111	109	231	10 mg / kg × 1 settimana quindi 5 mg / kg / die × 5 settimane (IV)	BPD
Ballard et al (21)*	RCT	Placebo	<3	19	16	39	10 mg / kg × 1 settimana quindi 5 mg / kg / die × 5 settimane (IV)	BPD
Gharehbaghi et al (22) *	RCT	nessuno	<28	56	52	52	10 mg / kg × 1 settimana quindi 5 mg / kg / die × 1 settimana (orale)	BPD
Dong (23)	RCT	eritromicina	<28	25	21	18	10 mg / kg × 3 giorni (IV) quindi 4 giorni senza trattamento quindi 10 mg / kg × 3 die (orale)	Chlamydia

Friedman et al (24)	Coorte	-	<28	58	-	13	10-12 mg / kg × 5 giorni (orale)	Pertosse
Hammerschlag et al (25)	Coorte	-	<28	12	-	0	20 mg / kg monodose e 20 mg / kg / die × 3 giorni (orale)	Chlamydia
Eberly et al (26)	Coorte	-	<28	148	-	3	N A	-
Viscardi et al (27) *	farmacocinetica	-	<3	13	-	7	20mg/kg/die	Ureaplasma
Hassan et al (28) *	farmacocinetica	-	<28	14	-	10	10mg/kg/die	BPD
Tessema et al (29) *	farmacocinetica	-	<28	16	-	0	10mg/kg/die	-
Zayas et al (30) *	Caso clinico	-	21	1	-	1	NA	Chlamydia

*neonati pretermine; AEs: eventi avversi; AZT: azitromicina; BPD: displasia broncopulmonare; NA: non applicabile; IV: endovena; RCT: studio randomizzato controllato

Gli studi randomizzati hanno coinvolto 211 neonati che hanno ricevuto azitromicina e 198 controlli. Gli studi di coorte e farmacocinetica hanno coinvolto 218 e 43 neonati, rispettivamente. Sono stati segnalati 371 eventi avversi (Tabella 2). Due dei quattro studi randomizzati erano controllati con placebo. Lo studio randomizzato condotto da Dong (23), ha confrontato l'efficacia dell'azitromicina rispetto all'eritromicina nel trattamento della congiuntivite da clamidia ed è stato riportato un tasso di guarigione significativamente più alto ($p = 0,03$) con l'azitromicina rispetto all'eritromicina.

TABELLA 2. CLASSIFICAZIONE E RISCHIO DI AEs

CLASSIFICAZIONE	AEs	NUMERO	RISCHIO DI AEs PER 1000 NEONATI
GASTROINTESTINALI	VOMITO	12	37
	SCARSA ALIMENTAZIONE	10	31
	ENTEROCOLITE NECROTIZZANTE	8	25
	DOLORI ADDOMINALI	6	19
	DIARREA	4	12
	ALTRI DISTURBI GASTROINTESTINALI	13	40
RESPIRATORI	BPD	96	296
	PROBLEMI RESPIRATORI	1	3
SISTEMA NERVOSO CENTRALE	EMORAGGIA INTRAVENTRICOLARE DI GRADO III	29	90
	ALTERAZIONE DELL'UDITO	22	68
	LEUCOMALACIA PERIVENTRICOLARE	15	46
	ALTRI	4	12
EPATOBILIARE	TRANSAMINASI ELEVATE	16	49
CARDIOVASCOLARE	PERVIETA' DEL DOTTO DI BOTALLO	20	62
METABOLICA	IPERKALIEMIA	2	6
ALTRE	SEPSI	11	34
	ALTRE INFEZIONI	96	296
	ALLERGIE	2	6

DISCUSSIONE

Questa revisione sistematica mostra che l'azitromicina riduce significativamente il rischio di BPD nei neonati ed è anche efficace nel trattamento della congiuntivite da Clamidia, confermando i risultati di una precedente revisione sistematica (31). Per questa revisione sistematica sono stati anche identificati due studi che dimostrano l'efficacia dell'azitromicina contro la Clamidia Trachomatis nei neonati. Precedenti studi avevano già riportato la suscettibilità della clamidia all'azitromicina (32). L'azitromicina è stata somministrata una volta al giorno in tutti gli studi a causa della sua lunga emivita, stimata tra le 26 e le 83 ore nei neonati (25). La dose e la durata del trattamento con azitromicina sono variate nel corso degli studi. Ciò può essere dovuto al suo uso off-label e all'assenza di un regime di dosaggio standardizzato per il farmaco in questa fascia di età. Pochissimi studi sono stati condotti su neonati; pertanto la sicurezza e l'efficacia di diversi regimi posologici per diverse indicazioni non sono state stabilite. La maggior parte degli eventi avversi segnalati nei neonati pretermine era correlata alla prematurità ed era improbabile che fosse causata dall'azitromicina. Lo studio condotto da Dong (23) ha dimostrato che l'azitromicina aveva un profilo di sicurezza migliore dell'eritromicina nei neonati. La diarrea, il dolore addominale e la riduzione dell'appetito erano meno frequenti nei neonati trattati con azitromicina. In un altro studio, rispettivamente il 2% e il 3% dei neonati esposti all'azitromicina e all'eritromicina entro 14 giorni dalla vita hanno sviluppato stenosi ipertrofica del piloro (IHPS) (26). Sia l'eritromicina che l'azitromicina sono agonisti del recettore della motilina gastrica (33). L'attivazione di questi recettori da parte dell'eritromicina con conseguente aumento delle contrazioni piloriche è stata ipotizzata come possibile causa di IHPS nei neonati (34), alte dosi ed esposizione neonatale precoce al farmaco entro i primi 14 giorni di vita sono fattori di rischio (35). L'azitromicina, in modo simile all'eritromicina, si lega e attiva i recettori della motilina (36). Si ritiene tuttavia che l'eritromicina abbia un effetto procinetico gastrointestinale più forte dell'azitromicina (37). Questi farmaci sono strutturalmente leggermente diversi, l'eritromicina presenta un anello eterociclico a 14 atomi e l'azitromicina ha un anello a 15 atomi (38). L'effetto delle differenze strutturali sul legame del recettore della motilina e IHPS non è noto e richiede ulteriori studi. Anche l'esposizione postnatale ai macrolidi attraverso il latte materno è stata associata all'IHPS (39). Sono necessari ulteriori studi per determinare la relazione tra l'uso di azitromicina neonatale e IHPS. Sebbene siano stati riportati intervalli QTc prolungati e torsioni di punta in adulti trattati con azitromicina (40), nessuno degli studi esaminati ha riscontrato la presenza di aritmia nei neonati. Esiste un caso documentato di aritmia in un bambino a seguito di sovradosaggio di azitromicina (41) e la spiramicina, che è un macrolide strutturalmente simile, è stata associata ad aritmia neonatale (42). L'intervallo QTc prolungato può essere normale nei primi giorni di vita nei neonati prematuri, quindi è difficile identificare un'eziologia indotta da farmaci durante questo periodo (43).

In conclusione, l'azitromicina riduce significativamente il rischio di BPD nei neonati pretermine ed è efficace per il trattamento della congiuntivite da clamidia. Ha un profilo di sicurezza migliore dell'eritromicina nel numero limitato di neonati trattati. La relazione tra azitromicina e IHPS richiede ulteriori approfondimenti.

Sono necessari ulteriori studi per determinare una dose sicura ed efficace per l'azitromicina nei neonati. A tal proposito a giugno 2019 è stato presentato un protocollo di revisione sistematica che ha come obiettivo quello di fornire dei dati sulla sicurezza dell'uso di azitromicina nei bambini di tutte le età, infatti verranno presi in considerazione i bambini di età compresa tra 0 e 18 anni. Nella revisione sistematica saranno inclusi tutti i tipi di studi, inclusi studi randomizzati controllati (RCT), studi di coorte, studi caso-controllo, studi trasversali, serie di casi e case report. Gli studi che includono sia i bambini che gli adulti saranno esclusi a meno che i dati non siano separati. Saranno esaminati anche i report di reazioni avverse dai sistemi di farmacovigilanza. I risultati di questa revisione sistematica saranno divulgati attraverso la pubblicazione di articoli su riviste e i risultati dovrebbero essere di beneficio sia per gli operatori sanitari che prescrivono l'azitromicina, sia per i pazienti che ricevono azitromicina (44).

BIBLIOGRAFIA

1. Clavenna A, Bonati M. Differences in antibiotic prescribing in paediatric outpatients. *Arch Dis Child* 2011;590–5;
2. Franchi C, Sequi M, Bonati M, et al. Differences in outpatient antibiotic prescription in Italy's Lombardy region. *Infection* 2011;39:299–308;
3. Grijalva CG, Nuorti JP, Griffin MR. Antibiotic prescription rates for acute respiratory tract infections in US ambulatory settings. *JAMA* 2009;302:758–66;
4. Zuckerman JM. Macrolides and ketolides: azithromycin, clarithromycin, telithromycin. *Infect Dis Clin North Am* 2004;18:621–49;
5. Heads of Medicines Agencies. Azithromycin part II. http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Paediatric_Regulation/Assessment_Reports/Article_45_work-sharing/Azithromycin_II-2012_09-Art.45_PublicAR.pdf (accessed 18 Feb 2014);
6. Langtry HD, Balfour JA. Azithromycin. A review of its use in paediatric infectious diseases. *Drugs* 1998;56:273–97;
7. Joint Formulary Committee. British National Formulary (online). London: BMJ Group and Pharmaceutical Press. <http://www.medicinescomplete.com> (accessed 17 Jul 2013);
8. Medicine and healthcare products regulatory agency. Azithromycin 500 mg powder for infusion. <http://www.mhra.gov.uk> (accessed 17 Jul 2013);
9. Summary of product characteristics: Azyter 15 mg/g eye drops. <http://www.mhra.gov.uk> (accessed 19 Jul 2013);
10. Full prescribing information: AzaSite®. <http://www.accessdata.fda.gov> (accessed 19 Jul 2013);
11. Ruuskanen O. Safety and tolerability of azithromycin in pediatric infectious diseases: 2003 update. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(2 Suppl):S135–9;
12. Ray WA, Murray KT, Hall K, et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med*. 2012;366:1881–90;
13. FDA drug safety communication. Azithromycin (Zithromax or Zmax) and the risk of potentially fatal heart rhythms. <http://www.fda.gov> (accessed 9 Jul 2013);
14. Taylor-Robinson D, Bébéar C. Antibiotic susceptibilities of mycoplasmas and treatment of mycoplasmal infections. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:622–30;
15. Koh E, Kim S, Kim IS, et al. Antimicrobial susceptibilities of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in pregnant women. *Korean J Clin Microbiol* 2009;12:159–62;
16. Wang EL, Ohlsson A, Kellner JD. Association of *Ureaplasma urealyticum* colonization with chronic lung disease of prematurity: results of a metaanalysis. *J Pediatr* 1995;127:640–4;
17. Schelonka RL, Katz B, Waites KB, et al. Critical appraisal of the role of *Ureaplasma* in the development of bronchopulmonary dysplasia with metaanalytic techniques. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:1033–9;
18. Tiwari T, Murphy TV, Moran J. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC Guidelines. *MMWR Recomm Rep* 2005;54(RR-14):1–16;
19. Smith C, Egunsola O, Choonara I, Kotecha S, Jacqz-Aigrain E, Sammons H. Use and safety of azithromycin in neonates: a systematic review. *BMJ Open*. 2015 Dec 9;5(12):e008194;
20. Ballard HO, Shook LA, Bernard P, et al. Use of azithromycin for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46:111–18;

21. Ballard HO, Anstead MI, Shook LA. Azithromycin in the extremely low birth weight infant for the prevention of bronchopulmonary dysplasia: a pilot study. *Respir Res* 2007; 8:41;
22. Gharehbaghi MM, Peirovifar A, Ghojzadeh M, et al. Efficacy of azithromycin for prevention of bronchopulmonary dysplasia (BPD). *Turk J Med Sci* 2012;42:1070–5;
23. Dong Z. Efficacy of azithromycin in the treatment of *Chlamydia trichomatis* conjunctivitis in neonate. *Chin J Antibiot* 2005;30:428–9;
24. Friedman DS, Curtis CR, Schauer SL, et al. Surveillance for transmission and antibiotic adverse events among neonates and adults exposed to a healthcare worker with pertussis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:967–73;
25. Hammerschlag MR, Gelling M, Roblin PM, et al. Treatment of neonatal chlamydial conjunctivitis with azithromycin. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1049–50;
26. Eberly MD, Eide MB, Thompson JL, et al. Azithromycin in early infancy and pyloric stenosis. *Pediatrics* 2015;135:483–8;
27. Viscardi RM, Othman AA, Hassan HE, et al. Azithromycin to prevent bronchopulmonary dysplasia in ureaplasma-infected preterm infants: pharmacokinetics, safety, microbial response, and clinical outcomes with a 20-milligram-per-kilogram single intravenous dose. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:2127–33;
28. Hassan HE, Othman AA, Eddington ND, et al. Pharmacokinetics, safety, and biological effects of azithromycin in extremely preterm infants at risk for ureaplasma colonization and bronchopulmonary dysplasia. *J Clin Pharmacol* 2011;51:1264–75;
29. Tessema E, Warriar I, Lulic-Botica M, et al. Pharmacokinetics (PK) of intravenous azithromycin in preterm newborns. *Neonatology* 2007;92:279–95;
30. Zayas J. A 5 week old male presenting with infantile hypertrophic pyloric stenosis following azithromycin therapy: a case report. *J Investig Med* 2010;58:415;
31. Nair V, Loganathan P, Soraisham AS. Azithromycin and other macrolides for prevention of bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology* 2014;106:337–47;
32. Welsh L, Gaydos C, Quinn T. In vitro evaluation of activities of azithromycin, erythromycin, and tetracycline against *Chlamydia trachomatis* and *Chlamydia pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:291–4;
33. Peeters T, Matthijs G, Depoortere I, et al. Erythromycin is a motilin receptor agonist. *Am J Physiol* 1989;257:G470–4;
34. Cooper WO, Griffin MR, Arbogast P, et al. Very early exposure to erythromycin and infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:647–50;
35. Maheshwari N. Are young infants treated with erythromycin at risk for developing hypertrophic pyloric stenosis? *Arch Dis Child* 2007;92:271–3;
36. Broad J, Sanger GJ. The antibiotic azithromycin is a motilin receptor agonist in human stomach: comparison with erythromycin. *Br J Pharmacol* 2013;168:1859–67;
37. Klein JO. History of macrolide use in paediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:427–31;
38. Zuckerman JM, Qamar F, Bono BR. Review of macrolides (azithromycin, clarithromycin), ketolids (telithromycin) and glycolcyclines (tigecycline). *Med Clin North Am* 2011;95:761–91;

39. Sørensen HT, Skriver MV, Pedersen L, et al. Risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis after maternal postnatal use of macrolides. *Scand J Infect Dis* 2003;35:104–6;
40. Howard PA. Azithromycin-induced proarrhythmia and cardiovascular death. *Ann Pharmacother* 2013;47:1547–51;
41. Tilelli JA, Smith KM, Pettignano R. Life-threatening bradyarrhythmia after massive azithromycin overdose. *Pharmacotherapy* 2006;26:147–50;
42. Stramba-Badiale M, Nador F, Porta N, et al. QT interval prolongation and risk of life-threatening arrhythmias during toxoplasmosis prophylaxis with spiramycin in neonates. *Am Heart J* 1997;133:108–11;
43. Ulrich TJ, Ellsworth MA, Carey WA, et al. Heart-rate-corrected QT interval evolution in premature infants during the first week of life. *Pediatr Cardiol* 2014;35:1363–9;
44. Xu P, Zeng L, Xiong T, Choonara I, Qazi S, Zhang L. Safety of azithromycin in paediatrics: a systematic review protocol. *BMJ Paediatr Open*. 2019 Jun 19;3(1):e000469.