

Azitromicin u djece

Azithromycin in Children

GORAN TEŠOVIĆ

Zavod za infektivne bolesti djece, Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Zagreb;
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

SAŽETAK ____ Unatoč rastućoj rezistenciji na makrolide među najčešćim respiratornim patogenima, osobito u zemljama s dugotrajnom primjenom makrolida, azitromicin ima važnu ulogu u liječenju čestih dječjih infekcija. Respiratorne infekcije, ponajprije upala pluća iz opće populacije, posebice među djecom starijom od 5 godina, kao i terapijska kombinacija za liječenje pneumonije u mlađe djece ako postoji sumnja na miješanu infekciju, odnosno teži / komplicirani klinički tijek bolesti, ostaju važno indikacijsko područje za azitromicin. Također, dokazi o ulozi atipičnih bakterija (*Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydia pneumoniae*) u etiologiji akutnoga tonzilofaringitisa i astme, kao i kontinuirana prisutnost hripavca u populaciji ističu jasne indikacije za primjenu makrolida / azalida u pedijatrijskoj medicini. Liječenje streptokoknog tonzilofaringitisa u Hrvatskoj, u kojoj rezistencija *Streptococcus pyogenes* na makrolide iznosi oko 7%, također ostaje indikacija za primjenu makrolida / azalida, osobito u slučaju alergije na beta-laktamske antibiotike i u slučajevima kada se liječenje može otpočeti nakon prijma bakteriološkog nalaza obriska ždrijela. Azitromicin ima nedvojbeno mjesto i u liječenju nerespiratornih infekcija poput bolesti mačjeg ogreba (infekcije uzrokovane *Bartonella henselae*), antimikrobnog liječenja bakterijskog proljeva i proljeva putnika, solitarnoga migratornog eritema (lajmske borelioze), nekih neonatalnih infekcija (klamidijskog konjunktivitisa i pneumonije), kao i nekih drugih infekcija (infekcije kože i mekih česti (impetigo, erizipel, celulitis, folikulitis, paronihija), kriptosporidioza, profilaksa meningokokne bolesti, egzacerbacije kod cistične fibroze).

KLJUČNE RIJEČI: makrolidi, azitromicin, pneumonija, atipične bakterije, tonzilofaringitis, hripavac, gastroenteritis, bolest mačjeg ogreba, lajmska borelioz

SUMMARY ____ Despite the increasing macrolide resistance among the most common respiratory pathogens, especially in countries with a long-term use of macrolides, azithromycin plays an important role in the treatment of frequent infections in children. Respiratory infections, primarily community-acquired pneumonia, among children above the age of 5 in particular, as well as therapeutic combination for the treatment of pneumonia in younger children with suspected mixed infection or severe/complicated course of clinical disease, remain an important indication area for azithromycin. Moreover, evidence of the role of atypical bacteria (*Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae*) in the aetiology of acute tonsillopharyngitis and asthma, as well as the continuous presence of whooping cough in population, point out clear indications for the use of macrolides/azalides in paediatric medicine. The treatment of streptococcal tonsillopharyngitis in Croatia, where macrolide resistance in *Streptococcus pyogenes* is about 7%, also remains an indication for the administration of macrolides/azalides, particularly in the case of beta-lactame antibiotic allergy and in the cases where treatment can be initiated following the receipt of bacteriological findings for throat swab. Azithromycin should undoubtedly be used in the treatment of non-respiratory infections such as cat-scratch disease (infections caused by *Bartonella henselae*), antimicrobial therapy of bacterial diarrhoea and traveller's diarrhoea, solitary erythema migrans (Lyme borreliosis), some neonatal infections (chlamydial conjunctivitis and pneumonia), as well as some other infections (skin and soft tissue infections such as impetigo, erysipelas, cellulitis, folliculitis and paronychia, and cryptosporidiosis, meningococcal prophylaxis, cystic fibrosis exacerbations).

KEY WORDS: macrolides, azithromycin, pneumonia, atypical bacteria, tonsillopharyngitis, whooping cough, gastroenteritis, cat-scratch disease, Lyme borreliosis



Respiratorne infekcije

Azitromicin, prvi azalid u makrolidnoj skupini, ubrzo nakon uvođenja u kliničku uporabu, postao je jedan od najpropisivanijih antibiotika za liječenje respiratornih infekcija u djece. Zašto se azitromicin često propisuje? Popularnost duguje jednostavnoj primjeni i načinu doziranja – jedanput na dan tijekom 3 ili 5 dana, relativno dobrom okusu i dobrom sigurnosnom profilu. Ima dugo vrijeme poluživota jer dobro ulazi u stanice i polimorfonuklearne neutrofile te ondje postiže puno više koncentracije nego u serumu, a ima i opaženi postantibiotski učinak (1). U pedijatriji se azitromicin niz godina upotrebljavao najviše za liječenje infekcija gornjega respiratornog sustava (akutni tonzilofarin-

gitis i akutni otitis media) i donjega respiratornog sustava (pneumonija). Rastuća rezistencija na makrolide najčešćih bakterijskih patogena koji uzrokuju respiratorne infekcije u djece (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (beta-hemolitički streptokok grupe A – BHS-A) i *Haemophilus influenzae*) u novije je vrijeme promijenila i azitromicinu donekle suzila indikacijsko područje (2, 3). S druge strane, promjene koje je u epidemiologiji bakterijskih akutnih respiratornih infekcija (ARI) u djece donijelo cijepljenje protiv *H. influenzae* tipa b te cijepljenje protiv pneumokoka (koje od 2019. godine postaje sastavni dio univerzalnog programa cijepljenja djece), kao i spoznaje da znatan broj ARI-ja u djece uzrokuju tzv. atipični uzročnici: *Mycoplasma pneumo-*

niae (Mp) i *Chlamydophila pneumoniae* (Cp), trajna prisutnost hripavca u populaciji te druge, „nerespiratorne“ indikacije ostavljaju dovoljno mjesta za uporabu azitromicina u liječenju ovih infekcija / bolesti (4 – 6).

Pneumonija iz opće populacije (engl. *Community Acquired Pneumonia* – CAP)

U liječenju pedijatrijskih bolesnika s CAP-om makrolidi imaju dva jasno definirana indikacijska područja:

- 1) monoterapija CAP-a u djece starije od 5 godina i
- 2) terapijska kombinacija za liječenje CAP-a u djece mlađe od 5 godina ako postoji sumnja na miješanu infekciju, odnosno teži / komplicirani klinički tijek bolesti (7).

U bolesnika u kojih zbog težine općeg stanja postoje teškoće s peroralnim uzimanjem lijeka, azitromicin se i u djece može sigurno primjenjivati parenteralnim putem (8). S obzirom na znatno veću mogućnost pneumokokne etiologije CAP-a u dojenčadi starije od tri mjeseca i male djece, u situaciji u kojoj je rezistencija pneumokoka na makrolide poznata činjenica (a u RH je 2016. godine iznosila čak 35%), makrolidi se rabe u terapijskoj kombinaciji (4, 7, 9).

Azitromicin je prva linija terapije za pneumoniju iz opće populacije uzrokovanu atipičnim bakterijama (oko 1/4 svih CAP-a), koja se javlja uglavnom u djece školske dobi i adolescenata, a karakterizira ju subakutni tijek, kašalj (koji može perzistirati tjednima), minimalna leukocitoza i nealveolarni infiltrat (10). Infekcije ovim uzročnicima mogu se, suprotno prijašnjim stajalištima, očekivati i u djece mlađe od 5 godina, pa i u dojenčadi, a javljaju se i kod primarno zdrave djece i u imunokompromitiranih (5, 10, 11). Prema nekim objavljenim studijama, gotovo 50% djece u dobi od 2 do 14 godina ima CAP koji uzrokuju Mp ili Cp, pri čemu su oni ipak najčešći razlog CAP-a u starijih od 10 godina (11, 12, 13). Koinfekcije su u djece s CAP-om česte, tako da se u oko 30% djece s upalom pluća uz Mp kao moguću uzročnik pneumonije nalazi *Streptococcus pneumoniae*, dok se u 15% djece s CAP-om dokazuje istodobna prisutnost Mp-a i Cp-a (14). Zbog toga se azitromicin preporučuje kod liječenja djece s atipičnom pneumonijom ili kao nadopuna ceftriaksonu pri teškim pneumonijama. Iako je CAP uzrokovan Mp-om i Cp-om uobičajeno relativno blaga bolest povoljne prognoze, postoje izvještaji i o teškim kliničkim slikama CAP-a uzrokovanih atipičnim bakterijama s nastankom različitih plućnih komplikacija (pleuralni izljev, nekrotizirajući pneumonitis, bronhiektazije, kronična intersticijska plućna fibroza), redovito kao posljedica infekcije Mp-om (10, 11, 15).

Osim CAP-a, infekcija atipičnim bakterijama povezuje se i s nastankom, pogoršanjem i egzacerbacijom astme, i u odraslih i u djece (čak od 15,5 do 22,5% slučajeva) te su makrolidi apsolutno indicirani u liječenju egzacerbacije, odnosno

u određenim slučajevima novonastale astme u djece (10, 11). Iako se u početku kao važnija naglašavala uloga Mp-a, danas se čini da je doprinosni učinak infekcije Cp-om u egzacerbaciji astme barem jednako važan (11, 16, 17). Također je pokazano da bolesnici inficirani Mp-om i Cp-om znatno češće imaju sindrom rekurentne sipnje u odnosu prema neinficiranima. Infekcija atipičnim bakterijama bila je češće dokazana i u mlađe djece, u koje se ponavljane epizode sipnje tradicionalno češće povezuju s akutnim virusnim infekcijama (17, 18). Također je pokazano da upravo djeca s rekurentnim ARI-jem u prvim godinama života imaju učestaliji ARI i poslije u životu, osobito za vrijeme školske dobi i adolescencije te da su u njih češći kirurški zahvati poput tonziloektomije (19). Atipične bakterije mogu biti i uzročnik dugotrajnog kašlja sličnog hripavcu u čak do 26% bolesnika (posebice Mp) (16, 20).

Azitromicin je učinkovit i jednostavan za primjenu, a učinkovitost na eradikaciju uzročnika pokazana je u kliničkoj studiji koja je provedena u Hrvatskoj (21). Upotreba makrolida u liječenju infekcija gornjega dijela dišnog sustava, ako su one uzrokovane atipičnim bakterijama, osim što utječe na regresiju kliničkih simptoma, osobito u slučaju infekcije Mp-om, preventivno djeluje i na razvoj rekurentnih ARI-ja (10, 11). Rano liječenje infekcije uzrokovane Mp-om dokazano smanjuje i vjerojatnost njezina prijenosa na okolinu bolesnika (22).

Iako rjeđe nego u odraslih, i nozokomijalne i izvanbolničke legioneloze opisuju se i u dječjoj populaciji, većinom među imunosuprimiranom djecom. Na temelju aktivnosti *in vitro*, farmakokinetičkog profila, kliničkog iskustva i tolerabilnosti, noviji makrolidi, uključivo azitromicin, postali su lijek izbora za peroralno liječenje legionarske bolesti. U odraslih se za teže oblike preporučuje intravenski oblik azitromicina tijekom 7 – 10 dana (23, 24).

Akutni tonzilofaringitis (ATF)

Azitromicin može imati specifičnu ulogu u liječenju druge česte dječje infekcije – ATF-a (uz dokazan BHS-A), no nije prvi lijek izbora (već penicilin / amoksicilin na koje do sada nije dokazana rezistencija). Stečena rezistencija na makrolide može ugroziti ishod terapije. Rezistencija BHS-A na makrolide u Hrvatskoj 2016. g. iznosi 7% i nije se posljednjih godina bitnije mijenjala (9% u 2015. g. i 2014. g., 10% u 2013. g., 9% u 2012. g., 7% u 2011. g., 8% u 2010. g., 9% u 2009. g., 13% u 2008. g.) (4). Sretna je okolnost da streptokokni tonzilofaringitis, osim u najtežim kliničkim oblicima, ne iziskuje otpočinjanje antimikrobne terapije prije prispjeha nalaza antimikrobne osjetljivosti, što dodatno smanjuje mogućnost terapijskoga neuspjeha pri primjeni makrolida (25). Dvogodišnje istraživanje Susanne Esposito i suradnika

provedeno na 127 bolesnika s ATF-om u dobi od 6 mjeseci do 14 godina pokazalo je da je Mp drugi najčešći pojedinačni uzročnik ATF-a u djece (nakon virusa) i uzrokuje 14,2% svih tonzilofaringitisa (25). Pokazalo se također da Mp može biti i kopatogen u nastanku ATF-a, i bakterijskih (BHS-A, Cp) i virusnih (adenovirus, virus influence B). ATF kod kojega je dokazan Mp ima, ako izostane antimikrobno liječenje, nepovoljan klinički tijek, karakteriziran prolongiranim vrućicom i sklonošću recidiviranju simptoma, najčešće u kratkom razdoblju (25, 26). U situacijama kada je nalaz bakteriološke pretrage obriska ždrijela negativan, a klinička je impresija da se ne radi o virusnoj bolesti, odluka o primjeni makrolida u liječenju dodatno je opravdana, s obzirom na nemalu vjerojatnost da je uzročnik atipična bakterija.

Pokazalo se, također, da u djece s recidivnim ATF-om uzrokovanim Mp-om, kao i u one kojoj je kao kopatogen dokazan Cp postoji sklonost kasnijem razvoju infekcija donjih dišnih putova uzrokovanih spomenutim uzročnicima, što ističe potrebu da se u svakoga djeteta kod kojega postoji sumnja da je ATF uzrokovan atipičnim bakterijama provede antimikrobno liječenje (26, 27). Budući da su makrolidi i azalidi antibiotici izbora za liječenje infekcija uzrokovanih atipičnim bakterijama u dječjoj dobi, izbor azitromicina za liječenje ovih infekcija u našoj populaciji nameće se kao razumna ili čak optimalna opcija (28).

Epidemiološki podatak o rekurentnim respiratornim infekcijama, pa i rekurentnom ATF-u, dodatno povećava vjerojatnost da je uzročnik upravo atipična bakterija, što može olakšati donošenje odluke o primjeni makrolida u liječenju (28). Također, azitromicin se preporučuje za profilaksu rekurencije reumatske vrućice u bolesnika s ozbiljnom reakcijom preosjetljivosti na penicilinske antibiotike (29).

Akutni otitis media, sinusitis

Glavnu zapreku uporabi azitromicina u liječenju akutnog otitisa čine rezistentni sojevi pneumokoka i suboptimalna klinička efikasnost azitromicina protiv *H. influenzae*, utvrđena stupnjem bakterijske eradikacije u tekućini srednjeg uha. Zbog toga se azitromicin ne preporučuje kao terapija prvog izbora za liječenje akutnog otitisa, osim ako dijete ima podatak o prethodnoj anafilaksiji na penicilinske antibiotike. Budući da je azitromicin antibiotik koji postiže visoku koncentraciju intracelularno, niske plazmatske koncentracije azitromicina mogu povećati šansu za terapijski neuspjeh (posebice kod bakteriemije) te rezistenciju. Zbog toga azitromicin nije terapija prvog izbora ni za liječenje akutnoga bakterijskog sinusitisa, iako postoje radovi (ponajprije na odraslim bolesnicima) koji govore u prilog usporedivoj učinkovitosti u odnosu prema, npr., amoksicilin-klavulanskoj kiselini (30 – 33).

Hripavac (pertusis)

Unatoč visokom cijepnom obuhvatu, ova bolest ostaje znatan uzročnik pobola i jedina je bolest preventabilna cjepivom kojoj raste incidencija. Ni cjepivo ni preboljela bolest ne pružaju doživotnu zaštitu protiv hripavca (34). Hripavac je sve češće prisutan kao atipična bolest adolescenata i odraslih (koji su izvor infekcije za najmlađu, neimuniziranu populaciju) te teška bolest upravo u vrlo male dojenčadi, nerijetko praćena komplikacijama pa i smrtnim ishodom (35, 36). Hripavac najčešće uzrokuje *Bordetella pertussis* (Bp), dok *Bordetella parapertussis* (Bpp) uzrokuje blažu bolest sličnu hripavcu. Iako je aktivna imunizacija bitno reducirala broj oboljelih te uspostavila znatne promjene u epidemiologiji hripavca, osobito u dobnoj raspodjeli bolesnika, nije uspjela izmijeniti uobičajeni obrazac pojave epidemijskih ciklusa (svake 2 – 5 godina), što sugerira činjenicu da cijepljenje nije uspostavilo kontrolu nad cirkulacijom uzročnika u populaciji (37).

Azitromicin je lijek prvog izbora za liječenje hripavca u svim dobnim skupinama. Od 1994. godine iz nekih se zemalja (SAD, Tajvan) pojavljuju izvještaji o izolatima *B. pertussis* rezistentnima na makrolide (38 – 40). U nedavnom istraživanju Fua i suradnika 41,1% (58/141) visokovirulentnih sojeva (karakteriziranih s ptxP3/prn2/ptxC2) bilo je uniformno osjetljivo na makrolide, dok su niskovirulentni sojevi (ptxP1/prn1/ptxC1) kojih je u ovom istraživanju bilo 58,9% (83/141), bili u 97,6% (81/83) slučajeva visokorezistentni na makrolide (41). Ova studija upućuje na globalno postojanje visokovirulentnih sojeva *B. pertussis*, kao i na rastuću incidenciju rezistencije. Za sada u RH nije dokazana rezistencija Bp-a na makrolide, što omogućava otpočinjanje liječenja hripavca azitromicinom bez prethodnog podatka o antimikrobnoj osjetljivosti uzročnika. Kemoprofilaksa hripavca može se također provesti azitromicinom u jednakoj dozi i jednako dugo kao i terapija, a preporučuje se osobito djeci s povišenim rizikom od razvoja teške bolesti (novorođenčad, nepotpuno cijepljena ili necijepljena dojenčad), koja su bila u kontaktu sa zaraženom osobom (42).

Akutni gastroenteritis

Akutni gastroenteritis (AGE) jedan je od najčešćih zdravstvenih problema dojenčadi i male djece, posebice u nerazvijenim zemljama. AGE uzrokuju brojni virusi, bakterije i paraziti, a učestalost ovisi o dobi, domaćinu i mjestu na svijetu gdje je infekcija stečena. Blaži AGE većinom se etiološki i ne dokazuje, a oralna rehidracijska terapija univerzalno je prihvaćena metoda liječenja. Nema jasnih indikacija za antimikrobnu terapiju, no antibiotici se unatoč tomu često propisuju. Posljedica toga jest povećanje učestalosti

rezistentnih mikroorganizama, cijene liječenja i neželjenih nuspojava. Iako se vrućica, abdominalna bol i prisutnost krvi u stolici smatraju kliničkim biljezima bakterijske etiologije proljeva, nijedan od navedenih simptoma / znakova ne predviđa pouzdano bakterijsku etiologiju AGE-a (43).

Antibiotsko liječenje AGE-a indicirano je samo u posebnim okolnostima. Terapija je indicirana kod kolere, šigeloze, dizenteričke prezentacije kampilobakterioze i netifusne salmoneloze te kod imunosuprimiranih, kao i kod pothranjene djece te one s kroničnim ili limfoproliferativnim bolestima. Antimikrobno liječenje treba razmotriti i za umjereno teški / teški proljev putnika. Bakterijski patogeni uzrokuju 80% putničkog proljeva. Enterotoksična *E. coli* (ETEC), enteroinvazivna *E. coli* (EIEC) i enteroagregativna *E. coli* (EAEC) najčešći su uzročnici, no znatnu ulogu imaju i *Campylobacter*, *Salmonella* i *Shigella*. Azitromicin u dozi od 10 mg/kg tijekom 3 dana pruža zaštitu za djecu koja putuju u rizične zemlje. Katkad se antibiotici propisuju i radi skraćivanja trajanja simptoma AGE-a ili smanjenja njihove težine, kao i sniženja rizika od prijenosa infekcije na druge osobe. Antimikrobno liječenje gastroenteritisa izazvanog *Campylobacterom* preporučuje se za liječenje dizenteričke forme bolesti i kao prevencija prijenosa infekcije u kolektivu. Terapija je učinkovita u smanjenju simptoma samo ako se započne u ranoj fazi bolesti (u prva 3 dana od početka simptoma). Terapija izbora u djece upravo je azitromicin u trajanju od 3 dana (43 – 45).

Lajmska boreliozna

Lajmska boreliozna (LB) uzrokovana je spirohetom *Borrelia burgdorferi* sensu lato, a prenose je krpelji. Migratorni eritem (*Erythema migrans* – EM), solitarna kožna lezija koja se pojavljuje na mjestu ugriza krpelja ima karakteristični izgled i najčešća je manifestacija ranoga lokaliziranog oblika bolesti. Bolesnici sa solitarnim EM-om liječe se antibioticima kako bi se skratilo trajanje akutne bolesti i prevenirao nastanak težih kasnijih komplikacija LB-a. Neke studije iz SAD-a pokazale su manju učinkovitost azitromicina u odnosu prema ostalim oralnim antibioticima i preporučile uporabu azitromicina samo u slučaju jasne kontraindikacije za primjenu doksiciklina ili amoksicilina. No, pokazano je da azitromicin ima niže vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) i minimalne baktericidne koncentracije (MBK) od tetraciklina i doksiciklina. U animalnim se infekcijama pokazao učinkovitijim i od klaritromicina. S druge strane, neke su europske studije, kao i nedavno provedena studija u Sloveniji, pokazale da su azitromicin i fenoksimetilpenicilin jednako učinkoviti u liječenju djece sa solitarnim EM-om i imaju usporedivi spektar nuspojava. Pokazale su i da doksiciklin ima znatno više nuspojava u usporedbi s azitromicinom, a u prilog azitromicinu ide i kraća primjena lijeka (5 dana u usporedbi s 14 dana doksiciklina). Također, u

usporedbi azitromicina i amoksicilina pri liječenju djece sa solitarnim EM-om pokazane su ista učinkovitost, kao i usporedive nuspojave liječenja. Zaključak je da se azitromicin može sigurno i učinkovito upotrebljavati u liječenju ranog LB-a (46 – 49).

Neonatalne infekcije

Infekcije *Chlamydom trachomatis* u novorođenčadi uključuju spektar bolesti od konjunktivitisa, rinofaringitisa do pneumonije. 20 – 50% novorođenčadi rođene od majki s infekcijom *C. trachomatis* razvije konjunktivitis, a u 5 – 20% nastane upala pluća. U obje kliničke prezentacije azitromicin je antibiotik izbora. Osim u liječenju infekcija uzrokovanih klamidijom, pokazao se učinkovit i u liječenju infekcija uzrokovanih *Ureaplasma urealyticum*. Upravo zbog opservacije da je infekcija ovom bakterijom povezana s nastankom bronhopulmonalne displazije (BPD) provode se studije radi utvrđivanja potencijala ovog lijeka i kao kemoprofilakse BPD-a. Jedan je sustavni pregled literature pokazao da azitromicin znatno snižuje rizik od BPD-a u nedonoščadi / novorođenčadi i kako je vrlo učinkovit u liječenju klamidijskog konjunktivitisa (50).

Imunomodulatorni učinak

Osim antimikrobne aktivnosti (inhibicijom sinteze bakterijskih proteina), makrolidi imaju i imunomodulatorna svojstva, koja su otkrivena ubrzo nakon njihova otkrića 1950-ih. Od 1970. godine makrolidi su uvedeni u kliničku uporabu i kao imunomodulatorni lijekovi. Najvažniji učinak makrolidi imaju na reduciranje intenziteta neutrofilne upale, što dovodi do nižih koncentracija neutrofilne elastaze, IL-8 i IL-1 beta te na inhibiciju funkcije eozinofila. Randomizirane kontrolirane studije pokazale su da bolesnici s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB) i cističnom fibrozom (CF) imaju brojne kliničke dobrobiti (poboljšanje simptoma i respiratorne funkcije te snižena frekvencija egzacerbacija) od liječenja azitromicinom (51).

Nedavno provedena turska studija uključila je 24 bolesnika s CF-om u dobi od 4 do 23 godine, a primjenjivan je azitromicin u dozi od 10 mg/kg na dan 3 puta na tjedan tijekom 6 – 60 mjeseci. Bolesnici su na kraju perioda praćenja (nakon 6, 9 i 12 mjeseci) imali znatno bolji nutritivni status te manji broj i blažu kliničku sliku egzacerbacija s potrebom antimikrobnog liječenja. Dugotrajna je terapija, s druge strane, povećala učestalost rezistencije na makrolide (52).

Druga je studija pokazala da je liječenje azitromicinom (tijekom 8 tjedana) bilo udruženo s poboljšanjem bronhalne hiperreaktivnosti i redukcijom neutrofilne infiltracije u dišnim putovima kod djece s astmom. Studija Patricije Valery i suradnika pokazala je da kontinuirana 12 – 24-mjesečna terapija azitromicinom snižava frekvenciju egzacerbacija u djece

s ne-CF bronhiektazijama ili kroničnom supurativnom bolešću pluća za 50% (95%-tni CI 35%, 71%, $p < 0,0001$) (53, 54).

Infekcije kože i mekih česti

Dvije komparativne studije upozorile su na usporednu učinkovitost azitromicina (u odnosu prema, primjerice, flukloksacilinu) u liječenju nekompliciranih akutnih infekcija kože i mekih česti (impetigo, erizipel, celulitis, folikulitis, paronihija) u pedijatrijskih bolesnika. U obje je studije azitromicin bio povezan s eradikacijom 95% izolata *S. aureusa*, 96% *S. pyogenesa* i 78% ostalih identificiranih patogena. U Republici Hrvatskoj rezistencija *S. aureusa* na azitromicin jest oko 14% te se azitromicin može razmotriti (iako nije prvi izbor) za liječenje infekcija kože i mekih česti (4, 55).

Bolest mačjeg ogreba

Bolest mačjeg ogreba (BMO) infekcija je limfnih čvorova uzrokovana *Bartonellom henselae*, mikroorganizmom osjetljivim na mnoge uobičajene antibiotike. Azitromicin se pokazao uniformno aktivan *in vitro* u vrlo niskim koncentracijama. To je jedini antimikrobni lijek za koji je dokazano da ubrzava rezoluciju tipične limfadenopatije uzrokovane BMO-om (dvostruko slijepa studija provedena na 29 imunokompetentnih bolesnika koja je uključivala djecu i odrasle – 14-ero liječenih azitromicinom, 15-ero primalo placebo). U ovoj je studiji pokazano da petodnevno liječenje azitromicinom (kod djece u dozi od 10 mg/kg 1. dan, zatim 5 mg/kg još 4 dana) dovodi do kliničkog uspjeha mjenjenog na osnovi smanjenja volumena limfnog čvora (> 80%) u prvom mjesecu nakon provedenog liječenja (opaženo u 7/14 bolesnika). Iako je vrijednost / potreba antimikrobnog liječenja BMO-a upitna u svjetlu njegove

većinom benigne prirode i povoljnog ishoda, azitromicin (tijekom 5 dana) terapija je prvog izbora za liječenje „tipičnog“ limfadenitisa uzrokovanog BMO-om ako se liječnik odluči za antimikrobno liječenje. Azitromicin nije osobito učinkovit u liječenju diseminiranog BMO-a, kao ni za prevenciju progresivne lokaliziranog BMO-a u diseminiranu bolest ili komplikacija poput encefalitisa ili endokarditisa (56, 57).

Kriptosporidioza

U djece nema učinkovite terapije za kriptosporidiozu. Postoje anegdotalni izvještaji o korisnosti azitromicina u imunosuprimirane djece pri liječenju kriptosporidioze (58).

Kemoprofilaksa meningokokne bolesti

Antimikrobna kemoprofilaksa bliskih kontakata bolesnika s invazivnom meningokoknom bolešću važna je u prevenciji sekundarnih slučajeva (ukućani, kontakti u vrtićima, direktno eksponirani bolesnikovim sekretima tijekom 7 dana prije početka bolesti). S obzirom na to da se sekundarni slučajevi bolesti javljaju ubrzo nakon obolijevanja indeksnog pacijenta, kemoprofilaksu bi trebalo započeti što prije (idealno do 24 sata). Kemoprofilaksa započeta više od 14 dana nakon ekspozicije nema učinka (59).

Rifampicin, ciprofloksacin i ceftriakson 90 – 95% su učinkoviti u eradikaciji nazofaringealnog (Nf) kliconoštva *N. meningitidis*. Iako se azitromicin ne preporučuje kao terapija prvog izbora za kemoprofilaksu, jedna je studija izvijestila da je jednostruka doza azitromicina (1×500 mg) bila efikasna u eradikaciji Nf kliconoštva *N. meningitidis*. Preporučuje se kao profilaktički lijek u rijetkim slučajevima rezistencije na ciprofloksacin u lokalnoj zajednici (59, 60).

LITERATURA

- Diculencu D, Andrews JM, Boswell FJ, Wise R. The postantibiotic effect of azithromycin on respiratory pathogens. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 1996;100:128–34.
- Jacobs MR, Felmingham D, Appelbaum PC, Gruneberg RN; the Alexandre Project Group. The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:229–46. DOI: 10.1093/jac/dkg321.
- Arguedas A, Emparanza P, Schwartz RH i sur. A randomized, multicenter, double blind, double dummy trial of single dose azithromycin versus high dose amoxicillin for treatment of uncomplicated acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:153–61.
- Tambić-Andrašević A, Tambić T (ur.). Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2016. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2016.
- Principi N, Esposito S, Blasi F, Allegra L; Mowgli study group. Role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in children with community-acquired lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 2001;32:1281–9. DOI: 10.1086/319981.
- von König CH. Use of antibiotics in the prevention and treatment of pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:S66–8.
- Korppi M. Community-acquired pneumonia in children: issues in optimizing antibacterial treatment. *Pediatr Drugs* 2003;5:821–32.
- Jacobs RF, Maples HD, Aranda JV i sur. Pharmacokinetics of intravenously administered azithromycin in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:34–9.
- Gužvinec M, Tešović G, Tambić Andrašević A, Židovec Lepej S, Trošelj Vukić B, Begovac J. The epidemiology of invasive Strepto-

- coccus pneumoniae disease in Croatian children. *Med Sci Monit* 2008;14:PH59–64.
10. Principi N, Esposito S. Emerging role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in paediatric respiratory-tract infections. *Lancet Infect Dis* 2001;1:334–44. DOI: 10.1016/S1473-3099(01)00147-5.
 11. Principi N, Esposito S. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* cause lower respiratory tract disease in pediatric patients. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:295–300.
 12. Sinanotis CA, Sinanotis AC. Community-acquired pneumonia in children. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:218–25.
 13. Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Kleenola M. Incidence of community-acquired pneumonia in children caused by *Mycoplasma pneumoniae*: serological results of a prospective, population-based study in primary health care. *Respirology* 2004;9:109–14. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2003.00522.x.
 14. Hardy RD, Jafri HS, Olsen K i sur. Elevated cytokine and chemokine levels and prolonged pulmonary airflow resistance in a murine *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia model: a microbiologic, histologic, immunologic, and respiratory plethysmographic profile. *Infect Immun* 2001;69:3869–76. DOI: 10.1128/IAI.69.6.3869-3876.2001.
 15. Klig JE, Shah NB. Office pediatrics: current issues in lower respiratory infections in children. *Curr Opin Pediatr* 2005;17:111–8.
 16. Blasi F, Cosentini R, Tarsia P. *Chlamydia pneumoniae* respiratory infections. *Curr Opin Infect Dis* 2000;13:161–4.
 17. Esposito S, Blasi F, Arosio C i sur. Importance of acute *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* infections in children with wheezing. *Eur Resp J* 2000;16:1142–6.
 18. Freymuth F, Vabret A, Brouard J i sur. Detection of viral, *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* infections in exacerbations of asthma in children. *J Clin Virol* 1999;13:131–9.
 19. Rovers MM, Balemans WA, Sanders EA, van der Ent CK, Zielhuis GA, Schilder AG. Persistence of upper respiratory tract infections in a cohort followed from childhood to adulthood. *Fam Pract* 2006;23:286–90. DOI: 10.1093/fampra/cml001.
 20. Hallander HO, Gnarpe J, Gnarpe H, Olin P. *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* and persistent cough in children. *Scand J Infect Dis* 1999;31:281–6.
 21. Baće A, Zrnić T, Begovac J, Kuzmanović N, Čulig J. Short-term treatment of pertussis with azithromycin in infants and young children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:296–8.
 22. Dorigo-Zetsma JW, Wilbrink B, van der Nat H, Bartelds AI, Heijnen ML, Dankert J. Results of molecular detection of *Mycoplasma pneumoniae* among patients with acute respiratory infection and in their household contacts reveals children as human reservoir. *J Infect Dis* 2001;183:675–8. DOI: 10.1086/318529.
 23. Liao JY, Zhang T. Distribution characteristics of *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, and *Legionella pneumophila* in hospitalized children with acute respiratory tract infection: an analysis of 13198 cases. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2016;18:607–13.
 24. Huong Ple T, Hien PT, Lan NT, Binh TQ, Tuan DM, Anh DD. First report on prevalence and risk factors of severe atypical pneumonia in Vietnamese children aged 1-15 years. *BMC Public Health* 2014;18:14:1304. DOI: 10.1186/1471-2458-14-1304.
 25. Esposito S, Blasi F, Bosis S i sur. Aetiology of acute pharyngitis: the role of atypical bacteria. *J Med Microbiol* 2004;53:645–51.
 26. Esposito S, Cavagna R, Bosis S, Droghetti R, Faelli N, Principi N. Emerging role of *Mycoplasma pneumoniae* in children with acute pharyngitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:607–10. DOI: 10.1007/s10096-002-0780-7.
 27. Esposito S, Bosis S, Begliatti E i sur. Acute tonsillopharyngitis associated with atypical bacterial infection in children: natural history and impact of macrolide therapy. *Clin Infect Dis* 2006;43:206–9. DOI: 10.1086/505120.
 28. Esposito S, Bosis S, Faelli N i sur. Role of azithromycin therapy for children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:438–44.
 29. Gopal R, Harikrishnan S, Sivasankaran S, Ajithkumar VK, Titus T, Tharakan JM. Once weekly azithromycin in secondary prevention of rheumatic fever. *Indian Heart J* 2012;64:12–5. DOI: 10.1016/S0019-4832(12)60004-2.
 30. Bradley JS, Byington CL, Shah SS i sur. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;53:e25–76. DOI: 10.1093/cid/cir531.
 31. Harrison CJ, Woods C, Stout G, Martin B, Selvarangan R. Susceptibilities of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, including serotype 19A, and *Moraxella catarrhalis* paediatric isolates from 2005 to 2007 to commonly used antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:511–9. DOI: 10.1093/jac/dkn538.
 32. Vaz LE, Kleinman KP, Raebel MA i sur. Recent trends in outpatient antibiotic use in children. *Pediatrics* 2014;133:375–85. DOI: 10.1542/peds.2013-2903.
 33. Klapan I, Culig J, Oresković K, Matrapazovski M, Radosević S. Azithromycin versus amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute sinusitis. *Am J Otolaryngol* 1999;20:7–11.
 34. Pertussis vaccination: use of acellular pertussis vaccines among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1997;46(RR-7):1–25.
 35. de Melker HE, Schellekens JF, Neppelenbroek SE, Mooi FR, Rümke HC, Conyn-van Spaendonck MA. Reemergence of pertussis in the highly vaccinated population of the Netherlands: observation of the surveillance data. *Emerg Infect Dis* 2000;6:348–57. DOI: 10.3201/eid0604.000404.
 36. Karagul A, Ogunc D, Midilli K i sur. Epidemiology of pertussis in adolescents and adults in Turkey. *Epidemiol Infect* 2015;143:2613–8. DOI: 10.1017/S0950268814003483.
 37. Pimentel AM, Baptista PN, Ximenes RA i sur. Pertussis may be the cause of prolonged cough in adolescents and adults in the interepidemic period. *Braz J Infect Dis* 2015;19:43–6. DOI: 10.1016/j.bjid.2014.09.001.

38. Bartkus JM, Juni BA, Ehresmann K i sur. Identification of a mutation associated with erythromycin resistance in *Bordetella pertussis*: implications for surveillance of antimicrobial resistance. *J Clin Microbiol* 2003;41:1167–72.
39. Korgenski EK, Daly JA. Surveillance and detection of erythromycin resistance in *Bordetella pertussis* isolates recovered from a pediatric population in the Intermountain West region of the United States. *J Clin Microbiol* 1997;35:2989–91.
40. Yao SM, Liaw GJ, Chen YY i sur. Antimicrobial susceptibility testing of *Bordetella pertussis* in Taiwan prompted by a case of pertussis in a paediatric patient. *J Med Microbiol* 2008;57(Pt 12):1577–80. DOI: 10.1099/jmm.0.2008/002857-0.
41. Fu P, Wang C, Tian H, Kang Z, Zeng M. *Bordetella pertussis* Infection in Infants and Young Children in Shanghai, China, 2016–2017: Clinical Features, Genotype Variations of Antigenic Genes and Macrolides Resistance. *Pediatr Infect Dis J* 2018. DOI: 10.1097/INF.0000000000002160.
42. Tešović G. Infekcije respiratornog sustava u djece – novosti u primjeni azitromicina. *Medicus* 2008;17:21–27.
43. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS i sur; Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001;32:331–51. DOI: 10.1086/318514.
44. Bruzzese E, Giannattasio A, Guarino A. Antibiotic treatment of acute gastroenteritis in children. *F1000Res* 2018;7:193. DOI: 10.12688/f1000research.12328.1.
45. Gendrel D, Cohen R; European Society for Pediatric Infectious Diseases; European Society for Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Bacterial diarrheas and antibiotics: European recommendations. *Arch Pediatr* 2008;15:S93–6. DOI: 10.1016/S0929-693X(08)74223-4.
46. Strle F, Preac-Mursic V, Cimperman J, Ruzic E, Maraspin V, Jereb M. Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings. *Infection* 1993;21:83–8.
47. Weber K, Wilske B, Preac-Mursic V, Thurmayer R. Azithromycin versus penicillin V for the treatment of early Lyme borreliosis. *Infection* 1993;21:367–72.
48. Strle F, Ruzic E, Cimperman J. Erythema migrans: comparison of treatment with azithromycin, doxycycline and phenoxymethylpenicillin. *J Antimicrob Chemother* 1992;30:543–50.
49. Arnež M, Ružić-Sabljić E. Azithromycin Is Equally Effective as Amoxicillin in Children with Solitary Erythema Migrans. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:1045–8. DOI: 10.1097/INF.0000000000000804.
50. 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;5:e008194. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-008194.
51. Zimmermann P, Ziesenitz VC, Curtis N, Ritz N. The Immunomodulatory Effects of Macrolides-A Systematic Review of the Underlying Mechanisms. *Front Immunol* 2018;9:302. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00302.
52. Emiralioglu N, Öztürk Z, Yalçın E, Doğru D, Özçelik U, Kiper N. Long term azithromycin therapy in patients with cystic fibrosis. *Turk J Pediatr* 2016;58:34–40.
53. Piacentini GL, Peroni DG, Bodini A i sur. Azithromycin reduces bronchial hyperresponsiveness and neutrophilic airway inflammation in asthmatic children: a preliminary report. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:194–8.
54. Valery PC, Morris PS, Byrnes CA i sur. Long-term azithromycin for Indigenous children with non-cystic-fibrosis bronchiectasis or chronic suppurative lung disease (Bronchiectasis Intervention Study): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:610–20. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70185-1.
55. Ladhani S, Garbashi M. Staphylococcal skin infections in children: rational drug therapy recommendations. *Paediatr Drugs* 2005;7:77–102.
56. Klotz SA, Ianas V, Elliott SP. Cat-scratch Disease. *Am Fam Physician* 2011;83:152–5.
57. Bass JW, Freitas BC, Freitas AD i sur. Prospective randomized double blind placebo-controlled evaluation of azithromycin for treatment of cat-scratch disease. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:447–52.
58. Barboni G, Candi M, Villacé MI, Leonardelli A, Balbaryski J, Gaddi E. Intestinal cryptosporidiosis in HIV infected children. *Medicina (B Aires)* 2008;68:213–8.
59. Girgis N, Sultan Y, Frenck RW Jr, El-Gendy A, Farid Z, Mateczun A. Azithromycin compared with rifampin for eradication of nasopharyngeal colonization by *Neisseria meningitidis*. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:816–9.
60. González de Aledo Linos A, García Merino J. Control of a school outbreak of serogroup B meningococcal disease by chemoprophylaxis with azithromycin and ciprofloxacin. *An Esp Pediatr* 2000;53:412–7.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Prof. dr. sc. Goran Tešović, dr. med.
Zavod za infektivne bolesti djece,
Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“,
Mirogojska 8, 10000 Zagreb
e-mail: gtesovic@bfm.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

10. 9. 2018./September 10, 2018

PRIHVACENO/ACCEPTED:

15. 9. 2018./September 15, 2018

