

Prikaz novosti u primjeni azitromicina u neuobičajenim kliničkim indikacijama

Latest Developments in the Use of Azithromycin beyond Common Clinical Indications

BRUNO BARŠIĆ

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

SAŽETAK — Uz već dokazane indikacije, azitromicin se može primijeniti u velikom broju neuobičajenih bolesti kod kojih do izražaja dolaze dva mehanizma djelovanja: klasična antibakterijska aktivnost i imunomodulatorno djelovanje. Ekstenzivna pretraga baza podataka i analiza literature s naglaskom na kliničkim ispitivanjima azitromicina izvan uobičajenih indikacija upućuju na djelotvornost ovog lijeka – ne samo u liječenju cijelog spektra bakterijskih bolesti nego i parazitoza te stanja bez dokazane infektivne etiologije. Vodimo li računa o takvim indikacijama, povećava se mogućnost uspješnog liječenja pacijenata kod kojih drugi modaliteti liječenja nisu pokazali zadovoljavajući učinak.

KLJUČNE RIJEČI: azitromicin, antibakterijsko djelovanje, imunomodulatorno djelovanje, rijetke bolesti

SUMMARY — Alongside already established medical indications, azithromycin can be used in a plethora of uncommon diseases with two salient mechanisms of action: classical antibacterial activity and immunomodulatory action. Extensive database search and literature analysis, with an emphasis on clinical trials where azithromycin was used beyond the classical indications, reveal the efficacy of this drug – not only in the treatment of the entire spectrum of bacterial diseases, but also for certain parasitoses and conditions without proven infectious etiology. Taking into account such indications increases the possibility of successfully managing patients when other treatment modalities fail to show a satisfactory effect.

KEY WORDS: azithromycin, antibacterial activity, immunomodulatory action, rare diseases



Uvod

Trideset godina nakon otkrića azitromicina njegova primjena još je predmet istraživanja i spominjanja u suvremenoj medicinskoj literaturi, pa čak i u najprestižnijim časopisima. Ovaj članak osvrnut će se na podatke o primjeni azitromicina kod manje uobičajenih indikacija koje su se pojavile u proteklih deset godina te se njima ažurira članak objavljen u Medicusu prije deset godina (1).

U tom članku, objavljenom u ovom časopisu prije deset godina, naveli smo kako je teško pretpostaviti da će se kod rjeđih bolesti provesti odgovarajuća klinička ispitivanja treće faze koja bi potvrdila vrijednost azitromicina, ali i nekoga drugog lijeka, zbog toga što se te bolesti rijetko javljaju ili nemaju potencijal veće potrošnje kojim bi takva vrsta ispitivanja bila opravdana i isplativa.

‘Nove’ se indikacije koriste dvama mehanizmima djelovanja azitromicina: klasičnom antibakterijskom aktivnosti i imunomodulatornim djelovanjem (tablica 1.). Spekter tih bolesti vrlo je širok te zahvaća rijetke bolesti nejasne patogeneze i etiologije, česte bakterijske infekcije, kao i tropske bolesti. Cilj je ovoga sustavnog pregleda prikazati novosti u primjeni azitromicina u neuobičajenim kliničkim indikacijama.

TABLICA 1. Rjeđe indikacije za primjenu azitromicina

Bolest	Indikacije
Bakterijske bolesti	<ul style="list-style-type: none"> • Trahom • Bolest mačjeg ogreba • Leptospiroza • Sifilis • Šikarski tifus • Mediteranska vrućica s osipom • Atipične mikobakterioze • <i>Wolbachia</i> • Obične akne
Parazitarne bolesti	<ul style="list-style-type: none"> • Toksoplazmoza • Lišmanijaza • Malaria • Babezioza
Neinfektivne bolesti	<ul style="list-style-type: none"> • Rozaceja • Cistična fibroza • Difuzni panbronhiolitis i bronhiolitis obliterans • Hipertrofija gingiva uzrokovana ciklosporinom • Kronični rekurentni osteomijelitis

Metodologija

Proveli smo ekstenzivnu pretragu literature tražeći klinička ispitivanja azitromicina izvan uobičajenih indikacija. Pretražene su baze *PubMed* i *Cochrane Central Register of Controlled Trials* te su odabrani članci pretraženi ručno. Nakon početne pretrage rabljenjem riječi *azithromycin, clinical trials* još jedanput su pretražene baze povezivanjem pojmovna *azithromycin AND clinical syndrome, microorganism*. Zatim su provedena ispitivanja analizirana i kategorizirana prema dizajnu (klinički pokus, faza, opservacijska analiza, prikaz serije bolesnika, prikaz bolesnika).

Rezultati

Bakterijske bolesti

Trahom

Trahom je bolest uzrokovana bakterijom *Chlamydia trachomatis* koja napada milijune ljudi u nerazvijenim zemljama pa je najčešći infektivni uzrok sljepoće. Svjetska zdravstvena organizacija preporučuje jednokratno liječenje azitromicinom od 20 mg/kg. Uspješnost izlječenja kreće se od 60 do 78% i do sada nije zabilježen razvoj rezistencije na azitromicin (2, 3).

Rabi se i u masivnim kampanjama kada prevalencija trahoma kod djece u dobi od godinu dana do 9 godina prijeđe 10%. Kampanja masivne primjene azitromicina radi sprječavanja i liječenja trahoma dovela je do smanjenja smrtnosti djece od raznih bolesti u Supsaharskoj Africi (4). Primjena azitromicina roditeljima tijekom porođaja smanjila je učestalost trahoma kod novorođenčadi (5). Nije uočena pojava rezistencije unatoč ponavljanim masivnim kampanjama eradikacije trahoma (6).

Bolest mačjeg ogreba i peliosis hepatis

Nakon prvih rezultata koji su pokazali da azitromicin dovede do smanjenja zahvaćenih limfnih čvorova za 80% u odnosu prema placebo, azitromicin se preporučuje kao lijek prvog izbora u peroralnom liječenju bolesti mačjeg ogreba uzrokovanog bakterijom roda *Bartonella* (7).

Leptospiroza

Azitromicin vrlo dobro djeluje *in vitro* na leptospire (8). Kao i kod drugih antibiotika, skraćenoje bolesti postiže se ranom primjenom lijeka, dok je u kasnijim fazama antimikrobna terapija neučinkovita. U usporedbi s doksiciklinom azitromicin je jednako utjecao na trajanje febrilne epizode uz bolju podnošljivost (9). Iako nema većih kliničkih ispitivanja, trodnevna terapija azitromicinom spominje se kao standardno liječenje blažih i umjereno teških slučajeva leptospiroze (10).

Sifilis

Penicilin je u liječenju sifilisa zadržao središnje mjesto kao lijek izbora. Nekoliko je studija pokazalo da bi azitromicin u jednokratnoj dozi od 2 g *per os* mogao biti jednako učinkovit (11, 12).

Objavljena metaanaliza nekoliko randomiziranih kliničkih studija koje su uspoređivale liječenje azitromicinom i benzatin penicilinom G u ranom sifilisu dokazala je višu stopu izlječenja azitromicinom u odnosu prema benzatinu G tijekom dužeg praćenja, iako su gastrointestinalne nuspojave azitromicina bile pet puta učestalije (13).

Nakon toga nekoliko je studija izvijestilo o pojavi spirohete *Treponema pallidum* rezistentne na azitromicin, i to prije svega među muškim homoseksualnim pacijentima, onima s ranim stadijem sifilisa, kao i u njihovih partnera. Rezistencija se javila kao posljedica mutacije 23S-ribosomske RNK u SAD-u (22% rezistentnih u San Franciscu, 13% u Seattlu i 11% u Baltimoreu) te u Irskoj (88% rezistentnih u Dublinu). S obzirom na to da nije poznat učinak mutacije 23S-ribosomske RNK na ishod liječenja (14), azitromicin je trenutno našao mjesto alternativne terapije pri liječenju ranog sifilisa u osoba alergičnih na penicilin kod kojih nije moguća ostala dostupna terapija. Zbog mogućnosti terapijskog neuspjeha potrebno je naglasiti da pacijenti oboljeli od sifilisa liječeni azitromicinom nalažu kliničku i serološku evaluaciju te nadzor učinkovitosti terapije. U regijama s visokom stopom rezistencije azitromicin se više ne preporučuje kao alternativna terapija.

Šikarski tifus

Šikarski tifus (*Scrub typhus*) tropska je bolest proširena u Istočnoj Aziji. Uzročnik je rikecija *Orientia tsutsugamushi* koju na čovjeka prenose grinje. Jedna doza azitromicina od 500 mg pokazala se jednako učinkovitom terapiji doksiciklinom tijekom sedam dana (15).

Slični su se rezultati postigli primjenom 500 mg azitromicina tijekom tri dana (9, 16).

Izlječenje je postignuto kod svih bolesnika. Prednost je azitromicina što se može primjenjivati u trudnoći. Kod osam trudnica jednokratna doza dovela je do izlječenja bez ikakvih reperkusija na plod (17).

Ispitivanja na šikarskom tifusu pokazala su koliko je azitromicin aktivan lijek za liječenje rikecioza. I u novije vrijeme azitromicin je zadržao visoku djelotvornost i mjesto u liječenju ove, u nekim krajevima česte zoonoze (18).

Mediteranska vrućica s osipom

R. conorii uzročnik je mediteranske vrućice s osipom nakon ugriza krpelja. Azitromicin je privlačan lijek zbog kratke primjene, manje učestalosti fotosenzibilizacije, a u rijetkim kliničkim ispitivanjima pokazao je visok stupanj djelotvor-

nosti. U kontroliranom kliničkom ispitivanju pokazao je jednaku djelotvornost klaritromicinu kod djece, a Dželalija i sur. pokazali su visoku protektivnu djelotvornost nakon ugriza krpelja u Dalmaciji (19, 20). Nema novih izvješća o primjeni azitromicina kod mediteranske vrućice.

Mycobacterium avium

Pretpostavlja se da u roku od dvije godine od postavljanja dijagnoze sindroma stečene imunodeficiencije oko 40% bolesnika ima diseminiranu infekciju uzrokovanu kompleksom *Mycobacterium avium* ako se bolest ne liječi. Azitromicin, kao pripadnik makrolida, jedan je od rijetkih lijekova koji ima dokazanu aktivnost *in vitro*, ali i *in vivo*, protiv kompleksa *M. avium* te se rabi za profilaksu i liječenje bolesti uzrokovanih tom mikobakterijom u imunokompromitiranih bolesnika. Visoke koncentracije lijeka zabilježene u stanicama, posebno fagocita, koje se održavaju tijekom duljeg vremena razlog su njegove djelotvornosti. Primjenjuje se u kombinaciji s još jednim antituberkulotikom, najčešće etambutolom (21). Novija su ispitivanja pokazala da bi se možda trebalo povisiti doze azitromicina tijekom liječenja ove bolesti (22).

Wolbachia

Bakterije roda *Wolbachia* prebivaju u crvima *Onchocerca volvulus*. Ženkama su potrebne za održavanje fertiliteta omogućavajući embriogenezu i nastanak mikrofilarija. Azitromicin se pokušao primijeniti radi zaustavljanja razmnožavanja parazita djelujući na *Wolbachiu*. Sam ili u kombinaciji s rifampicinom nije doveo do izlječenja, iako je smanjio broj bakterija u ženkama (23).

Akne

Inflamirane akne postale su važno područje primjene azitromicina. To se odnosi na srednje teške oblike bolesti. Sistemska antimikrobna terapija preporučuje se u bolesnika s umjereno teškom kliničkom slikom inflamiranih akna. Velike studije sponzorirane od Plive pokazale su dobar učinak azitromicina u liječenju akna. Ovdje se susrećemo s pojmom pulsne azitromicinske terapije. Azitromicin se primjenjuje duže vrijeme. Inicijalna terapija provodi se tijekom tri dana (500 mg na dan), a zatim se nastavlja s liječenjem jedanput na tjedan ukupno deset do dvanaest tjedana. U pilot-studiji Basta-Juzbašić i sur. ispitali su učinkovitost različitih ukupnih doza azitromicina (4,5 do 7,5 g) (24). Broj izliječenih bolesnika iznosio je od 13/36 (36%) u grupi od 4,5 g do 20/34 (59%) u grupi od 6,0 g i 19/34 (56%) u grupi od 7,5 g. Prvo dvostruko slijepo, randomizirano kliničko ispitivanje potvrdilo je podjednaki učinak azitromicina i doksiciklina u redukciji broja upaljenih lezija (25).

Nova metaanaliza šest objavljenih radova s uključenih 906 bolesnika potvrdila je podjednaku djelotvornost azitromici-

na u usporedbi s doksiciklinom uz znatno bolju podnošljivost azitromicina (26).

Nema novih podataka o razvoju rezistencije tijekom primjene azitromicina kao što je opisano kod primjene eritromicina (27). Carbon i Poole pokazali su da razvoj rezistencije ovisi o vrsti primijenjenog makrolida (28).

Parazitarne bolesti

Toksoplazmoza

Azitromicin u kombinaciji s pirimetaminom alternativna je metoda liječenja cerebralne toksoplazmoze ako bolesnici ne toleriraju terapiju sulfadiazinom ili klindamicinom (29). Više doze azitromicina imaju bolji učinak od nižih doza. Do radiografskog poboljšanja dolazi kod dvije trećine bolesnika (30).

Azitromicin se primjenjuje u dozi od 1200 do 1500 mg oralno na dan, uz pirimetamin inicijalno 200 mg, a zatim 75 mg na dan te uz leukovorin. Ipak, znatno je veća učestalost nuspojava kod doze od 1500 mg na dan. Primjena azitromicina tri puta na tjedan može se rabiti u sekundarnoj prevenciji relapsa encefalitisa (31).

Eksperimentalne studije pokazale su da pozitivan utjecaj liječenja azitromicinom može biti posljedica i antiinflamatornog učinka, ali uz očuvanje antiparazitarne aktivnosti (32).

Lišmanijaza

Iako je azitromicin aktivan *in vivo* na *Leishmania amazonensis*, *Leishmania braziliensis* i *Leishmania chagasi*, nije standardni oblik liječenja kutane lišmanijaze. U kontroliranim ispitivanjima pokazao se manje djelotvornim od meglumin antimonata (45,5 prema 82,6%), ali podnošljivost je bila znatno bolja pa postoji mogućnost primjene azitromicina kao alternativnog lijeka (33, 34).

Aktivan je i kod lišmanijaze Starog svijeta, što je potvrđeno eksperimentalnim i rijetkim kliničkim ispitivanjima. Upitna je duljina primjene, jer se nakon prestanka uzimanja lijeka javljaju relapsi (35).

Malarija

Malarija je još i danas veliki problem s milijunima oboljelih, a zbog pojave rezistencije na standardne antimalarike traže se nove mogućnosti njezina liječenja i profilakse. Poseban je problem malarija u trudnica.

Azitromicin je postao zanimljiv za klinička ispitivanja kada je ustanovljeno da ima antiplazmodijsko djelovanje, posebno u kombinaciji s klorokinom (36).

Liječenje se i dalje pokušava profilaktičkom primjenom azitromicina u kombinaciji s drugim antimalaricima (37). U fiksnj kombinaciji s klorokinom pokazao je zadovoljavajuću antiparazitarne djelotvornost u trudnica inficiranih uzročnikom *Plasmodium falciparum* (38). Zanimljivo je da masiv-

na primjena azitromicina u afričkim zemljama nije smanjila učestalost parazitemije (39).

Može se zaključiti da azitromicin nije prva linija liječenja malarije, ali da, s obzirom na probleme rezistencije, treba nastaviti s traženjem optimalnih kombinacija azitromicina. Intrigantan je njegov potencijal u preventivnoj terapiji kod trudnica (40).

Babezioza

Babezioza je bolest koja se prenosi ugrizom krpelja pretežito u pasa, ali se povremeno javlja i u ljudi, posebno splenektomiranih. Standardno je liječenje kombinacijom kinina i klindamicina. U studiji na 58 bolesnika kombinacija azitromicina (inicijalno 500 mg, zatim 250 mg, ukupno 7 dana) s atovakvonom uspoređena je s kombinacijom kinina i klindamicina. Do potpunog nestanka simptoma u razdoblju od tri mjeseca došlo je kod 65% i 73% bolesnika uz nešto bolju podnošljivost u grupi koja je primala azitromicin (41).

Nakon toga opisivani su pojedinačni slučajevi uspješnog liječenja humane babezioze, ali, nažalost, i prvi slučajevi rezistencije na azitromicin (42).

Ostale neinfektivne bolesti

Rozaceja

Pulsnom terapijom azitromicinom pokušalo se liječiti i rozaceju. Prve studije dolaze iz Turske i Irana. Radi se o malim studijama koje su pokazale poboljšanje okularnih simptoma uz primjenu azitromicina, ili jednaku djelotvornost azitromicina i doksiciklina (43 – 45).

Manjkaju adekvatno dizajnirana ispitivanja da bi se mogli donijeti konačni zaključci o vrijednosti azitromicina u liječenju rozaceje. Međutim, i dalje se nastavlja s pilot-studijama koje potvrđuju azitromicin kao jednu od terapijskih mogućnosti liječenja ovog sindroma (46).

Cistična fibroza

Azitromicin je postao dio standardnog liječenja bolesnika oboljelih od cistične fibroze (47). S ovom indikacijom i liječenjem panbronhilitisa otvoreno je novo poglavlje u primjeni azitromicina koje se temelji ponajprije na antiflogističkom djelovanju, ali i na novim farmakodinamskim efektima kod kroničnih infekcija uzrokovanih s *P. aeruginosa*. Pritom pseudomonasna infekcija ne mora, iako u stvarnosti to jest često, biti dokazana, već je dovoljno smanjenje FEV1.

Najveća do danas studija kontrolirana placebom uključila je 185 bolesnika koji su bili kronično inficirani bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* i kod kojih je FEV bio veći od 30% (48). Azitromicin je primjenjivan tri puta na tjedan, 50 mg na dan tijekom 24 tjedna i doveo je do znatnog, iako ne spektakularnog, poboljšanja u FEV1, ali i do smanjenja učestalosti egzacerbacija bolesti od 40%. Druge studije nisu toliko po-

kazale promjene u FEV1, ali su pokazale izrazito smanjenje egzacerbacija bolesti i potrebe uzimanja drugih antibiotika. Način povoljnog djelovanja azitromicina nije razjašnjen. Čini se da su osnovni mehanizmi reduciranje ekscesivnog upalnog odgovora smanjenjem stvaranja proupalnih citokina i medijatora, određena mikrobicidna učinkovitost te sprječavanje nastanka biofilma i interakcije između bakterija kojima se potiče patogenost (*quorum sensing*) (49, 50).

I nakon početnih ohrabrujućih rezultata nastavljaju se ispitivanja djelovanja azitromicina u ovoj indikaciji. Nove su studije pokazale povoljan učinak azitromicina na kvalitetu života i potvrdile da je dominantan imunomodulatorni učinak jer nije uočena eradikacija mikroorganizama, iako je primijećena smanjena učestalost obolijevanja od teških pseudomonasnih infekcija (51, 52).

Difuzni panbronhilitis i bronhilitis obliterans

Difuzni panbronhilitis teška je bolest koju karakteriziraju kronični sinusitis, bronhilitis, kašalj, nepodnošenje napora, produljenje ekspirija i gubitak tjelesne težine. Odlikuje ju upala bronhiola, pojava makrofaga ispunjenih lipidima. U kasnijoj fazi dovodi do konstriktivnog bronhilitisa. Bolest je tipična za Japan, ali opisani su bolesnici i u drugim krajevima svijeta.

Pri liječenju ove indikacije najviše se rabi eritromicin. Kobayashi i sur. pokazali su da primjena azitromicina dva puta na tjedan dovodi do smanjenja količine sputuma, poboljšanja vitalnog kapaciteta i sniženja CRP-a kod bolesnika s panbronhilitisom (53).

Bronhilitis obliterans vodeći je razlog morbiditeta i smrtnosti u bolesnika s transplantiranim plućima i znak je odbacivanja organa. Oba sindroma pokušala su se liječiti azitromicinom. U pilot-studiji pet od šest bolesnika liječenih azitromicinom tri puta na tjedan tijekom više od dvanaest tjedana pokazalo je stalno poboljšanje plućne funkcije (54). Profilaktička primjena azitromicina nakon transplantacije pluća produžila je vremenski interval do pojave obliterirajućeg bronhilitisa (55).

Nesiguran je učinak azitromicina pri liječenju ovog sindroma u bolesnika s transplantiranom koštanom srži (56).

Hipertrofija gingiva uzrokovana ciklosporinom

Hipertrofija gingiva tijekom liječenja ciklosporinom poznata je komplikacija ciklosporinske terapije. Osim krvarenja koja ju prate, katkad je potrebno kirurško odstranjenje hipertrofične mase. Nakon pojedinačnih izvješća o uspješnoj primjeni azitromicina u tih bolesnika Gomez i sur. objavili su seriju od 31 bolesnika s različitim stupnjevima gingivalne hipertrofije u kojih je trodnevno liječenje azitromicinom dovelo do regresije hipertrofije. Kod šest bolesnika učinak je perzistirao i nakon šest mjeseci, a samo je u jednog bole-

snika nakon recidiva bila potrebna kirurška terapija. U svih bolesnika došlo je do nestanka krvarenja iz gingiva (57).

Poslije provedeno manje, dvostruko slijepo ispitivanje kontrolirano placebom potvrdilo je dobar učinak azitromicina, dok ispitivanje u usporedbi s metronidazolom nije pokazalo razliku između dva lijeka (58, 59).

Međutim, studija Chanda i sur. pokazala je znatno bolji učinak azitromicina u usporedbi s metronidazolom (60).

Nema novijih važnijih ispitivanja osim ovih pet randomiziranih, vrlo heterogenih kliničkih ispitivanja s malenim brojem ispitanika. Azitromicin se pokazao uspješnim u smanjenju hipertrofije gingiva inducirane primjenom ciklosporina. Mehanizam djelovanja temelji se na njegovu antiflogističkom učinku, dok metronidazol djeluje u slučajevima bakterijske superinfekcije.

Kronični rekurentni multifokalni osteomijelitis (CRMO)

Kronični rekurentni multifokalni osteomijelitis (engl. *Chronic recurrent multifocal osteomyelitis* – CRMO) autoimunska je bolest koja napada pretežito djecu i adolescente, ali susreli smo se s njome i u starijih bolesnika. Može se javiti zajedno s kroničnim upalnim bolestima crijeva. Liječi se nesteroidnim antireumaticima, a u bolesnika kod kojih ne dolazi do poboljšanja primjenjuje se kombinacija azitromicina i kalcitonina te poslije bifosfonata. Prava efikasnost predložene terapije nije poznata zbog rijetke učestalosti.

Ideja o primjeni azitromicina u liječenju ovog sindroma krenula je iz prikaza poboljšanja bolesnika oboljelih od sindroma SAPHO (sinovitis, akne, pustuloza, hiperostoza, otitis) tijekom liječenja azitromicinom u dozi od 500 mg svaki treći dan tijekom pet mjeseci. Smatralo se da se radi o dvostrukoj aktivnosti azitromicina – onoj usmjerenoj prema *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) i antiupalnoj aktivnosti. Schilling i sur. prikazali su 13 bolesnika oboljelih od CMRO-a liječenih azitromicinom (61).

U više od polovice bolesnika došlo je do naglog poboljšanja s nestankom simptoma bolesti. Ukupno je terapija bila neuspješna u svega 2 od 13 bolesnika. U svojim razmatranjima autori daju veliku važnost indukciji kronične upalne reakcije izazvane s *P. acnes* (62). Nema novih podataka o primjeni azitromicina u ovoj indikaciji.

Zaključak

Azitromicin je lijek koji je široko prihvaćen u liječenju spolno prenosivih bolesti, infekcija dišnih putova te infekcija kože i mekih česti. S druge strane, sve je više dokaza koji upućuju na dodatnu mogućnost primjene azitromicina kod velikog broja neuobičajenih (pa i neregistriranih) indikacija, što pokazuje i rastući broj kliničkih studija o toj temi. Vodi-mo li računa o takvim indikacijama, povećava se mogućnost uspješnog liječenja pacijenata u kojih drugi modaliteti liječenja često ne pokazuju zadovoljavajući učinak.

LITERATURA

1. Baršić B, Pangerčić A. Primjena azitromicina u neregistriranim indikacijama. *Medicus* 2008;12:93–101.
2. Bailey RL, Arullendran P, Whittle HC, Mabey DC. Randomised controlled trial of single-dose azithromycin in treatment of trachoma. *Lancet* 1993;342:453–6.
3. Dawson CR, Schachter J, Sallam S, Sheta A, Rubinstein RA, Washton H. A comparison of oral azithromycin with topical oxytetracycline/polymyxin for the treatment of trachoma in children. *Clin Infect Dis* 1997;24:363–8.
4. Keenan JD, Bailey RL, West SK i sur.; MORDOR Study Group. Azithromycin to Reduce Childhood Mortality in Sub-Saharan Africa. *N Engl J Med* 2018;378:1583–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1715474.
5. Burr SE, Camara B, Oluwalana C i sur. Does azithromycin given to women in labour decrease ocular bacterial infection in neonates? A double-blind, randomized trial. *BMC Infect Dis* 2017;17:799. DOI: 10.1186/s12879-017-2909-4.
6. West SK, Moncada J, Munoz B i sur. Is there evidence for resistance of ocular *Chlamydia trachomatis* to azithromycin after mass treatment for trachoma control? *J Infect Dis* 2014;210:65–71.
7. Conrad DA. Treatment of cat-scratch disease. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:56–9.
8. Ressler RA, Griffith ME, Beckius ML i sur. Antimicrobial susceptibilities of geographically diverse clinical human isolates of *Leptospira*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2750–4. DOI: 10.1128/AAC.00044-08.
9. Phimda K, Hoontrakul S, Suttinont C i sur. Doxycycline versus azithromycin for treatment of leptospirosis and scrub typhus. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3259–63. DOI: 10.1128/AAC.00508-07.
10. Griffith ME, Hospenthal DR, Murray CK. Antimicrobial therapy of leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19:533–7.
11. Hook EW, Martin DH, Stephens J, Smith BS, Smith K. A randomized, comparative pilot study of azithromycin versus benzathine penicillin G for treatment of early syphilis. *Sex Transm Dis* 2002;29:486–90.
12. Riedner G, Rusizoka M, Todd J i sur. Single-dose azithromycin versus penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis. *N Engl J Med* 2005;353:1236–44. DOI: 10.1056/NEJMoa044284.
13. Bai ZG, Yang KH, Liu YL i sur. Azithromycin vs. benzathine

- penicillin G for early syphilis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J STD AIDS* 2008;19:217–21. DOI: 10.1258/ijsa.2007.007245.
14. Stoner BP. Current controversies in the management of adult syphilis. *Clin Infect Dis* 2007;44(Suppl 3):S130–46. DOI: 10.1086/511426.
 15. Kim YS, Yun HJ, Shim SK, Koo SH, Kim SY, Kim S. A comparative trial of a single dose of azithromycin versus doxycycline for the treatment of mild scrub typhus. *Clin Infect Dis* 2004;39:1329–35. DOI: 10.1086/425008.
 16. Lee SC, Cheng YJ, Lin CH i sur. Comparative effectiveness of azithromycin for treating scrub typhus: A PRISMA – compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7992. DOI: 10.1097/MD.0000000000007992.
 17. Kim YS, Lee HJ, Chang M, Son SK i sur. Scrub typhus during pregnancy and its treatment: a case series and review of the literature. *Am J Trop Med Hyg* 2006;75:955–9.
 18. Wee I, Lo A, Rodrigo C. Drug treatment of scrub typhus: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2017;111:336–44. DOI: 10.1093/trstmh/trx066.
 19. Cascio A, Colomba C, Antinori S, Paterson DL, Titone L. Clarithromycin versus azithromycin in the treatment of Mediterranean spotted fever in children: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2002;34:154–8. DOI: 10.1086/338068.
 20. Dzelalija B, Petrovec M, Avsic-Zupanc T, Strugar J, Milić TA. Randomized trial of azithromycin in the prophylaxis of Mediterranean spotted fever. *Acta Med Croatica* 2002;56:45–7.
 21. Shafran SD, Singer J, Zarowny DP i sur. A comparison of two regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. Canadian HIV Trials Network Protocol 010 Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:377–83. DOI: 10.1056/NEJM199608083350602.
 22. Jeong BH, Jeon K, Park HY i sur. Peak Plasma Concentration of Azithromycin and Treatment Responses in *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:6076–83. DOI: 10.1128/AAC.00770-16.
 23. Hoerauf A, Marfo-Debrekyei Y, Büttner M i sur. Effects of 6-week azithromycin treatment on the *Wolbachia* endobacteria of *Onchocerca volvulus*. *Parasitol Res* 2008;103:279–86. DOI: 10.1007/s00436-008-0964-x.
 24. Basta-Juzbasić A, Lipozencić J, Oremović L i sur. A dose-finding study of azithromycin in the treatment of acne vulgaris. *Acta Dermatovenerol Croat* 2007;15:141–7.
 25. Maleszka R, Turek-Urasinska K, Oremus M, Vukovic J, Barsic B. Pulsed azithromycin treatment is as effective and safe as 2-week-longer daily doxycycline treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, noninferiority study. *Skinmed* 2011;9:86–94.
 26. Kim JE, Park AY, Lee SY, Park YL, Whang KU, Kim HJ. Comparison of the Efficacy of Azithromycin Versus Doxycycline in Acne Vulgaris: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Dermatol* 2018;30:417–26. DOI: 10.5021/ad.2018.30.4.417.
 27. Oprica C, Emtestam L, Lapins J i sur. Antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* on the skin of patients with moderate to severe acne in Stockholm. *Anaerobe* 2004;1:155–64. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2004.02.002.
 28. Carbon C, Poole MD. The role of newer macrolides in the treatment of community-acquired respiratory tract infection. The review of experimental and clinical data. *J Chemother* 1999;11:107–18. DOI: 10.1179/joc.1999.11.2.107.
 29. Jacobson JM, Hafner R, Remington J i sur. Dose-escalation, phase I/II study of azithromycin and pyrimethamine for the treatment of toxoplasmic encephalitis in AIDS. *AIDS* 2001;15:583–9.
 30. Saba J, Morlat P, Raffi F i sur. Pyrimethamine plus azithromycin for treatment of acute toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;12:853–6.
 31. Podzamczar D, Miró JM, Ferrer E i sur. Thrice-weekly sulfadiazine-pyrimethamine for maintenance therapy of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. Spanish Toxoplasmosis Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:89–95.
 32. Franco PS, Gomes AO, Barbosa BF i sur. Azithromycin and spiramycin induce anti-inflammatory response in human trophoblastic (BeWo) cells infected by *Toxoplasma gondii* but are able to control infection. *Placenta* 2011;32:838–44. DOI: 10.1016/j.placenta.2011.08.012.
 33. de Oliveira-Silva F, de Moraes-Teixeira E, Rabello A. Antileishmanial activity of azithromycin against *Leishmania* (*Leishmania*) *amazonensis*, *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis*, and *Leishmania* (*Leishmania*) *chagasi*. *Am J Trop Med Hyg* 2008;78:745–9.
 34. Krolewiecki AJ, Romero HD, Cajal SP i sur. A randomized clinical trial comparing oral azithromycin and meglumine antimoniate for the treatment of American cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis*. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77:640–6.
 35. Amer EI, Eissa MM, Mossallam SF. Oral azithromycin versus its combination with miltefosine for the treatment of experimental Old World cutaneous leishmaniasis. *J Parasit Dis* 2016;40:475–84. DOI: 10.1007/s12639-014-0529-0.
 36. Gingras BA, Jensen JB. Antimalarial activity of azithromycin and erythromycin against *Plasmodium berghei*. *Am J Trop Med Hyg* 1993;49:101–5.
 37. Yang H, Wang J, Liu H i sur. Malaria Prophylaxis Using Naphthoquine-Azithromycin Combination: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies to Assess Safety and Protective Efficacy in Southeast Asia. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62(9). pii: e00793–18. DOI: 10.1128/AAC.00793-18.
 38. Phiri K, Kimani J, Mtove GA i sur. Parasitological Clearance Rates and Drug Concentrations of a Fixed Dose Combination of Azithromycin-Chloroquine in Asymptomatic Pregnant Women with *Plasmodium falciparum* Parasitemia: An Open-Label, Non-Comparative Study in Sub-Saharan Africa. *PLoS One* 2016;11:e016569218. DOI: 10.1371/journal.pone.0165692.
 39. Oldenburg CE, Amza A, Kadri B i sur. Annual Versus Biannual

- al Mass Azithromycin Distribution and Malaria Parasitemia During the Peak Transmission Season Among Children in Niger. *Pediatr Infect Dis J* 2018;37:506–10. DOI: 10.1097/INF.0000000000001813.
40. Rosenthal PJ. Azithromycin for Malaria? *Am J Trop Med Hyg* 2016;95:2–4. DOI: 10.4269/ajtmh.16-0332.
 41. Krause PJ, Lepore T, Sikand VK i sur. Atovaquone and azithromycin for the treatment of babesiosis. *N Engl J Med* 2000;343:1454–8. DOI: 10.1056/NEJM200011163432004.
 42. Wormser GP, Prasad A, Neuhaus E i sur. Emergence of resistance to azithromycin-atovaquone in immunocompromised patients with *Babesia microti* infection. *Clin Infect Dis* 2010;50:381–6. DOI: 10.1086/649859.
 43. Bakar O, Demircay Z, Toker E, Cakir S. Ocular signs, symptoms and tear function tests of papulopustular rosacea patients receiving azithromycin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:544–9. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03132.x.
 44. Akhyani M, Ehsani AH, Ghiasi M, Jafari AK. Comparison of efficacy of azithromycin vs. doxycycline in the treatment of rosacea: a randomized open clinical trial. *Int J Dermatol* 2008;47:284–8. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2008.03445.x.
 45. Bakar O, Demircay Z, Gürbüz O. Therapeutic potential of azithromycin in rosacea. *Int J Dermatol* 2004;43:151–4.
 46. Lova Navarro M, Sánchez-Pedreño Guillen P, Victoria Martínez AM i sur. Papulopustular Rosacea: Response to Treatment with Oral Azithromycin. *Actas Dermosifiliogr* 2018;109:529–35. DOI: 10.1016/j.ad.2018.02.009.
 47. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA i sur. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:957–69.
 48. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N i sur. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:1749–56. DOI: 10.1164/rccm.200705-664OC.
 49. Wagner T, Burns JL. Anti-inflammatory properties of macrolides. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:75–6. DOI: 10.1097/01.inf.0000253037.90204.9f.
 50. Hoffmann N, Lee B, Hentzer M i sur. Azithromycin blocks quorum sensing and alginate polymer formation and increases the sensitivity to serum and stationary-growth-phase killing of *Pseudomonas aeruginosa* and attenuates chronic *P. aeruginosa* lung infection in Cfr(-/-) mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3677–87. DOI: 10.1128/AAC.01011-06.
 51. Mayer-Hamblett N, Retsch-Bogart G, Kloster M i sur. Azithromycin for Early *Pseudomonas* Infection in Cystic Fibrosis: The Optimize Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018. DOI: 10.1164/rccm.201802-0215OC.
 52. Cogen JD, Onchiri F, Emerson J i sur. Chronic Azithromycin Use in Cystic Fibrosis and Risk of Treatment-Emergent Respiratory Pathogens. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15:702–9. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201801-0120C.
 53. Kobayashi H, Takeda H, Sakayori S i sur. Study on azithromycin in treatment of diffuse panbronchiolitis. *Kansenshogaku Zasshi* 1995;69:711–22.
 54. Gerhardt SG, McDyer JF, Girgis RE i sur. Maintenance azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome: results of a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:121–5. DOI: 10.1164/rccm.200212-1424BC.
 55. Ruttens D, Verleden SE, Vandermeulen E i sur. Prophylactic Azithromycin Therapy After Lung Transplantation: Post hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Am J Transplant* 2016;16:254–61. DOI: 10.1111/ajt.13417.
 56. Yadav H, Peters SG, Keogh KA i sur. Azithromycin for the Treatment of Obliterative Bronchiolitis after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:2264–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.08.027.
 57. Gómez E, Sánchez-Nuñez M, Sánchez JE i sur. Treatment of cyclosporin-induced gingival hyperplasia with azithromycin. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2694–7.
 58. Nash MM, Zaltzman JS. Efficacy of azithromycin in the treatment of cyclosporine-induced gingival hyperplasia in renal transplant recipients. *Transplantation* 1998;65:1611–5.
 59. Mesa FL, Osuna A, Aneiros J i sur. Antibiotic treatment of incipient drug-induced gingival overgrowth in adult renal transplant patients. *J Periodontol Res* 2003;38:141–6.
 60. Chand DH, Quattrocchi J, Poe SA, Terezhalmay GT, Strife CF, Cunningham RJ. Trial of metronidazole vs. azithromycin for treatment of cyclosporine-induced gingival overgrowth. *Pediatr Transplant* 2004;8:60–4. DOI: 10.1046/j.1397-3142.2003.00067.x.
 61. Schilling F, Wagner AD. Azithromycin: an anti-inflammatory effect in chronic recurrent multifocal osteomyelitis? A preliminary report. *Z Rheumatol* 2000;59:352–3.
 62. Seidl T, Maier M, Refior HJ, Veihelmann A. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Orthopäde* 2003;32:535–40. DOI: 10.1007/s00132-002-0417-7.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

Prof. dr. sc. Bruno Baršić, dr. med.,
specijalist infektolog
Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran
Mihaljević“,
Mirogojska 8, 10000 Zagreb
e-mail: bruno.barsic@bfm.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

23. 8. 2018./August 23, 2018

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

4. 9. 2018./September 4, 2018

