



Sporočilo št 21

20. 11. 2020

Kategorija: strokovna javnost

Skupina: zdravila v preizkušanju

Naslov: Azitromicin in njegov protivnetni učinek na zdravljenje pljučnice, povzročene s SARS-CoV-2

Znanstvena osnova: Makrolidi so antibiotiki, katerih protibakterijski mehanizem temelji na vezavi na 50S-podenoto ribosoma, kar ima za posledico zaviranje biosinteze proteinov v bakterijah. Delujejo bakteriostatično, pri novih učinkovinah v višjih koncentracijah opazamo tudi baktericidno delovanje. Prvega predstavnika te skupine antibiotikov so izolirali iz bakterij *Streptomyces* (eritromicin), ostali predstavniki spadajo med polsintetične antibiotike. Učinkoviti so za zdravljenje okužb z mikoplazmami, legionelami in klamidijami, kot tudi s streptokoki, pneumokoki in *Bordetello pertussis*.¹ Poleg protibakterijskega delovanja je znan tudi njihov imunomodulatorni učinek. Pozitivne imunomodulatorne učinke makrolidov so že preučevali za zdravljenje različnih kroničnih bolezni, difuznega panbronhiolitisa, cistične fibroze, astme in bronhiektaz, ki jih spremlja vnetje pljuč. Dokazali so, da makrolidi zavirajo sintezo in sproščanje številnih interlevkinov v makrofagih in levkocitih ter vplivajo na aktivacijo dendritičnih celic, najbolj specializiranih antigen-predstavitvenih celic.² Makrolidi zavirajo tudi proliferacijo fibroblastov, proizvodnjo kolagena in sproščanje proteaz matriksa ter vnetnih citokinov. Ker okužba s COVID-19 vodi v restriktivno zmanjšanje pljučne funkcije, bi ti učinki makrolidov lahko še dodatno vplivali na boljše izide zdravljenja.³

V raziskavi *ex vivo* so želeli ugotoviti, kakšen bi bil lahko imunomodulatorni učinek makrolidov pri pljučnici. Začetna degranulacija nevtrofilcev in oksidativni izbruh kot posledica aplikacije azitromicina bi lahko izboljšala endogeni obrambni odgovor organizma in tako doprinesla k protibakterijskemu učinku

azitromicina. Zaradi njegovega podaljšanega zadrževanja v tkivu azitromicin povzroči lokalno apoptozo nevtrofilcev in tako prepreči, da bi se lokalno vnetje pri pljučnici lahko razširilo po celotnem organizmu.⁴

Kombinirano zdravljenje z makrolidnimi antibiotiki in beta-laktamskimi antibiotiki zmanjša smrtnost pri pljučnici. Enakega učinka pa niso dokazali pri kombinaciji beta-laktamskih antibiotikov z drugimi antibiotiki, ki so tudi učinkoviti proti atipičnim patogenom. To kaže, da za učinek makrolidov pri zdravljenju atipičnih pljučnic ni pomembno le njihovo protibakterijsko delovanje. Dodatne raziskave *in vivo* so potrebne za končno potrditev.⁵ Že trenutne smernice priporočajo uporabo makrolidov v kombinaciji z betalaktamskim antibiotikom za zdravljenje hude oblike pljučnice pri hospitaliziranih bolnikih.⁶

Makrolidi v kombinaciji z učinkovino za zdravljenje malarije, klorokinom, predstavljajo potencial za zdravljenje okužbe s COVID-19. Molekulske lastnosti klorokina in azitromicina bi lahko bile osnova za boljši protivirusni učinek pri njuni skupni uporabi. Obe učinkovini sta šibki bazi z lipofilnimi lastnostmi, zato ju uvrščajo med lizosomotropne učinkovine, ki so sposobne vstopati v endolizosom s pomočjo pasivne difuzije. Ker so te spojine bazične, se v kislem okolju endolizosoma protonirajo, kar prepreči, da bi lahko ponovno zapustile celico. Zaradi spremembe pH v endolizosomu je oteženo tamkajšnje zorenje virusa, ki je pomembno tako za fuzijo virusa z membrano gostiteljske celice kot tudi za eksocitozo.⁷ Protivnetne lastnosti makrolidov in njihov imunomodulatorni učinek bi lahko tudi zmanjšali vpliv citokinske nevihte, ki predstavlja kritično fazo okužbe s COVID-19.⁸

V nerandomizirani, odprti klinični raziskavi, ki je bila izvedena na 36 bolnikih v Franciji, so 6 bolnikov zdravili s hidrosiklorokinom (200 mg trikrat dnevno, deset dni peroralno) in z azitromicinom (500 mg 1. dan in 250 mg v naslednjih štirih dneh). 20 bolnikov je prejelo le hidrosiklorokin (200 mg trikrat dnevno, deset dni peroralno), 16 bolnikov je bilo v kontrolni skupini. Študija je pokazala najboljše rezultate pri bolnikih, ki so jih zdravili s hidrosiklorokinom in azitromicinom, saj so pri vseh (6 bolnikov od 6) dokazali odsotnost virusa v nazofaringealnem brisu. V skupini, zdravljeni le s hidrosiklorokinom, so odsotnost virusa dokazali pri 57,1% in v kontrolni skupini pri 12,5% bolnikov ($p < 0,001$).⁹ Sledeče študije na večjemu številu bolnikov žal niso potrdile boljših izidov zdravljenja COVID-19 s kombinacijo hidrosiklorokin-azitromicin, zato se uporaba kombinacije odsvetuje (še posebej zaradi izpostavljenih neželenih

učinkov, glej naprej).^{10, 11, 12}

Varnostni profil makrolidnih antibiotikov je dobro poznan. Najpogostejši neželeni učinki so gastrointestinalne težave in povišanje jetrnih encimov. Azitromicin ni zaviralec encima CYP3A4, zato ne vstopa v farmakokinetične interakcije z učinkovinami, ki se presnavljajo s tem encimom. Ker azitromicin ni substrat encima CYP3A4, ima občutno manjši interakcijski potencial v primerjavi z ostalimi makrolidnimi antibiotiki. Lahko pa povzroči podaljšanje intervala QT, kar lahko vodi v nastanek ventrikularne aritmije.¹³ Na podlagi sprejemljivega varnostnega profila (a z zavedanjem o potencialnih neželenih učinkih) so v številnih državah začeli z izvajanjem multicentričnih vrednotenj učinkovitosti azitromicina ter tudi z uporabo klorokina in azitromicina v klinični praksi. Ker obe učinkovini povzročata podaljšanje intervala QT, lahko istočasna uporaba še dodatno poveča verjetnost za pojav tega neželenega učinka. Strokovnjaki opozarjajo, da je tveganje za podaljšanje intervala QT (in posledično možen pojav ventrikularne aritmije) potrebno ovrednotiti skupaj z ostalimi dejavniki tveganja in pozitivnimi učinki terapije. Pri uporabi azitromicina bi bilo potrebno ustrezno spremljati podaljšanje intervala QT s pomočjo elektrokardiografije (EKG) ter upoštevati še ostale dejavnike tveganja, kot so na primer starost, srčna obolenja, hipokaliemija.¹⁴

Mnenje: Azitromicin je protibakterijska učinkovina. Obstajajo utemeljeni indici, da učinkovina deluje v terapiji pljučnic po drugačnem mehanizmu, poleg tega pa bi lahko deloval kot lizosomotropna učinkovina v terapiji COVID-19. Učinek azitromicina na zdravljenje COVID-19 bi lahko bil pozitiven, a trenutno ne moremo podati dokončnega mnenja zaradi maloštevilnih študij. Na začetku smo z optimizmom spremljali rezultate študije zdravljenja COVID-19 s kombinacijo hidroksiklorokina in azitromicina, kjer se je kombinacija izkazala kot učinkovita, a na manjšem številu bolnikov. Sledeče študije tega niso potrdile, zato v luči potencialnih neželenih učinkov odsvetujemo uporabo te kombinacije. (MB, MA, TB)

Vir:

1. Wilson DN. The A-Z of bacterial translation inhibitors. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2009 Nov-Dec;44(6):393-433. doi: 10.3109/10409230903307311.
2. Schultz MJ, Speelman P, Hack CE, Buurman WA, van Deventer SJ, van Der Poll T. Intravenous infusion of erythromycin inhibits CXC chemokine production, but augments neutrophil degranulation in whole blood stimulated with *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother.* 2000 Aug;46(2):235-40. doi: 10.1093/jac/46.2.235.

3. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, Fan Y, Zheng C. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet. Infect. Dis.* 2020 20(4), 425-434. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
4. Čulić O, Eraković V, Čepelak I, Barišić K, Brajša K, Ferencić Z, Galović R, Glojnaric I, Manojlović Z, Munić V, Novak-Mircetić R, Pavičić-Beljak V, Sučić M, Veljača M, Zanić-Grubišić T, Parnham MJ. Azithromycin modulates neutrophil function and circulating inflammatory mediators in healthy human subjects. *Eur J Pharmacol.* 2002 Aug 30;450(3):277-289. doi: 10.1016/s0014-2999(02)02042-3.
5. Amsden GW. Anti-inflammatory effects of macrolides – an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J Antimicrob Chemother.* 2005 Jan;55(1):10-21. doi: 10.1093/jac/dkh519.
6. S2k Leitlinie Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018, 2.aktualisierte Version, erstellt am 25. Juli 2019.
7. Homolak J, Kodvanj I. Widely available lysosome targeting agents should be considered as potential therapy for COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Aug;56(2):106044. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106044.
8. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020 May;46(5):846-848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
9. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Tissot Dupont H, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Jul;56(1):105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
10. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, Weinberg P, Kirkwood J, Muse A, DeHovitz J, Blog DS, Hutton B, Holtgrave DR, Zucker HA. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA.* 2020 Jun 23;323(24):2493-2502. doi: 10.1001/jama.2020.8630.
11. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, Labella A, Manson DK, Kubin C, Barr RG, Sobieszczyk ME, Schluger NW. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jun 18;382(25):2411-2418. doi: 10.1056/NEJMoa2012410.
12. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, Corrêa TD, Ferraz LR, Lapa MG, Zampieri FG, Veiga VC, Azevedo LCP, Rosa RG, Lopes RD, Avezum A, Manoel ALO, Piza FMT, Martins PA, Lisboa TC, Pereira AJ, Olivato GB, Dantas VCS, Milan EP, Gebara OCE, Amazonas RB, Oliveira MB, Soares RVP, Moia DDF, Piano LPA, Castilho K, Momesso RGRAP, Schettino

GPP, Rizzo LV, Neto AS, Machado FR, Cavalcanti AB; COALITION COVID-19 Brazil II Investigators. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. Lancet. 2020 Oct 3;396(10256):959-967. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31862-6.

- 13.** Ernst Mutschler, Gerd Geisslinger, Heyo K. Kroemer, Sabine Menzel, Peter Ruth, 2012; Mutschler Arzneimittelwirkungen, 10. izdaja, Frankfurt/Main, Göttingen, Bad Soden und Tübingen, str. 764.
- 14.** Ventricular Arrhythmia Risk Due to Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment For COVID-19; Mar 29, 2020; Cardiology Magazine; American College of Cardiology;<https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19>