

Literaturübersicht Azithromycin
(Gewebskonzentrationen, Effizienz, Nebenwirkungen bei Langzeitbehandlung)

von

Walter Berghoff

Azithromycin ist ein Antibiotikum, das seit vielen Jahren zur Behandlung der Lyme-Borreliose Stadium III eingesetzt wird. Dabei sind drei Faktoren von besonderer Bedeutung:

- Lange Gewebshalbwertszeit
- Hohe Konzentration im Hirngewebe
- Fehlende Liquorgängigkeit

Im Folgenden wird dargestellt, dass sich Azithromycin im Hirngewebe und verschiedenen Körperzellen stark anreichert, im Liquor jedoch nicht nachweisbar ist. Zudem werden Publikationen beachtet, die eine Aussage über die Verträglichkeit von Azithromycin bei Langzeitbehandlung zulassen.

Jaruratanasirikul S, Hortiwakul R, Tantisarasart T, Phuenpathom N, Tussanasunthornwong S. Distribution of azithromycin into brain tissue, cerebrospinal fluid, and aqueous humor of the eye. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40(3):825-6.

20 Patienten mit Hirntumor. Konzentrationsbestimmung von Azithromycin im entnommenen Hirngewebe. Azithromycin 500 mg oral 1, 2, 3 oder 6 Tage vor Entnahme der „Hirnprobe“ (Operationspräparat).

Azithromycin-Konzentration 1 Tag nach Applikationsgabe $2,63 \pm 2,58$, nach 2 Tagen $3,64 \pm 3,81$, nach 3 Tagen $0,74 \pm 0,37$ und nach 6 Tagen $0,41 \mu\text{g/g}$.

Im Liquor war Azithromycin nicht nachweisbar.

Nach Hunfeld (6) liegt in vitro die minimale inhibitorische Konzentration von Azithromycin bei *Borrelia burgdorferi* (MIC) bei 0,0004-0,0156 µg/g.

Die Konzentration im Hirngewebe ist also etwa 100 mal so hoch, wie die MIC in vitro.

Bei der maximalen bakteriziden Konzentration (MBC) ergeben sich nach Hunfeld (6) Werte zwischen 0,06-0,5 µg/g, d.h. die cerebralen Konzentration liegt mindestens fünfmal so hoch wie die MBC in vitro.

Southern KW et al. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2004;(2):CD002203, pmid:15106170.

Azithromycin 250 oder 500 mg 3 x / Woche oder 250 mg täglich für 3-6 Monate. Nebenwirkungen: Übelkeit, Durchfall; im Allgemeinen Azithromycin jedoch gut toleriert.

Pisi G et al. Low dose azithromycin may slow the decline of respiratory function in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2011; 10:S53.

Azithromycin 250 mg täglich für 3 Jahre.

Wilms EB et al. Pharmacokinetics of azithromycin in plasma, blood, polymorphonuclear neutrophils and sputum during long-term therapy in patients with cystic fibrosis. The Drug Monit 2006; 28(2):219-25.

Azithromycin 500 mg täglich für mindestens 35 Tage. Konzentrationsbestimmung am 10. Behandlungstag und 10 Tage nach Behandlungsende. Plasmahalbwertszeit 102

± 20 Stunden. Bluthalbwertszeit 180 ± 68 Stunden. Granulozyten 289 ± 166 Stunden.

C-Max Azithromycin:

Plasma $0,67 \pm 0,31 \mu\text{g/g}$

Blut $2,01 \pm 0,74 \mu\text{g/g}$

Granulozyten $1,44 \pm 0,69 \mu\text{g/g}$

Sputum $12\text{-}53 \mu\text{g/g}$

Zehn Tage nach letzter Applikation $4\text{-}27 \mu\text{g/g}$ (Sputum)

Konzentration in Granulozyten 2.100 mal höher als im Plasma (ein Tag nach Azithromycin-Gabe). Also Akkumulation von Azithromycin in den Granulozyten.

Die maximale Konzentration im Blut liegt also 100 mal so hoch, wie die MIC für *Borrelia burgdorferi* und auch deutlich über der MBC von maximal $0,5 \mu\text{g/g}$ (6).

Koletar SL. Azithromycin improves survival in AIDS patients with disseminated *Mycobacterium avium*-complex (MAC) (abstract). Presented at the 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; October 4-7, 1994; Orlando, FL.

Azithromycin 600-1.200 mg für 6 Wochen.

Nebenwirkungen bei 600 mg in 61% der Fälle

Gastrointestinale Beschwerden in 38% der Fälle

Die gastrointestinalen Nebenwirkungen waren gering.

Bei 1.200 mg waren die Nebenwirkungen mäßig bis heftig.

Wildfeuer A, Laufen H, Zimmermann T. Distribution of orally administered azithromycin in various blood compartments. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics 1994; 32(7):356-360.

Konzentrationsbestimmungen von Azithromycin im Blut, Plasma, Erythrocyten, und polymorphonukleare Leukozyten (PMNLs). Nach Applikation von 500 mg Azithromycin an drei aufeinander folgenden Tagen Anreicherung in den PMNLs $119 \pm 31 \mu\text{g/g}$ sechs Stunden nach Behandlungsende. Zwölf Tage nach Behandlung $42 \pm 10 \mu\text{g/g}$, im Plasma $0,02 \mu\text{g/g}$. Die Elimination aus den PMNLs war wesentlich langsamer, als aus dem Plasma (Halbwertszeit 210 ± 69 Stunden vs 93 ± 70 Stunden). Maximale Konzentration im Plasma $0,64 \pm 0,27 \mu\text{g/g}$, in Erythrocyten $0,17 \pm 0,06 \mu\text{g/g}$, also deutlich niedriger, als in PMNLs. Gemessen wurde zudem der Einfluss auf phagozytierte Staphylococcen in den PMNLs. Die bakterielle Vitalität (Staphylococcen) war deutlich vermindert und zwar aufgrund der antibakteriellen Aktivität des intrazellulär angereicherten Azithromycins.

Bonnet M, van der Auwera P. In Vitro and In Vivo Intraleukocytic Accumulation of Azithromycin (CP-62, 993) and Its Influence on Ex Vivo Leukocyte Chemiluminescence. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1992; 36(6):1302-1309.

Konzentrationsbestimmung von Azithromycin in Phagozyten, in vitro und in vivo. Nach drei Tagen Azithromycin-Behandlung mit jeweils 500 mg. In neutrophilen und unfraktionierten Leukozyten lag die Konzentration von Azithromycin 160 mal so hoch wie im Serum. Zwei Stunden nach Behandlungsende betrug die intrazelluläre Azithromycin-Konzentration $45 \pm 6 \mu\text{g/g}$, nach einer Woche $36 \pm 8 \mu\text{g/g}$. Die entsprechenden Serum-Konzentrationen betragen $0,2 \pm 0,1$ bzw. $0,05 \mu\text{g/g}$. Die phagozytäre Kapazität der Leukozyten wurden durch die intrazelluläre Anreicherung von Azithromycin nicht beeinträchtigt.

Panteix G, Guillaumond B, Harf R, Desbos A, Sapin V, Meclercq M, Perrin-Fayolle M. In-vitro concentration of azithromycin in human phagocytic cells. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1993; 31(E):1-4.

Konzentrationsbestimmungen von Azithromycin in PMNLs und alveolaren Makrophagen. In beiden Zellarten wurde Azithromycin auf das 300-fache im

Vergleich zum Serum angereichert. Das Azithromycin wird nur langsam aus den Zellen freigesetzt. Diese langsame Freisetzung unterscheidet Azithromycin von anderen Makroliden und Chinolonen, bei denen auch anfänglich hohe Anreicherungen intrazellulär nachweisbar sind, bei denen die Abklingquote jedoch wesentlich größer ist, als bei Azithromycin.

Gladue RP, Bright GM, Isaacson RE, Newborg MF. In vitro and In Vivo Uptake of Azithromycin (CP-62,993) by Phagocytic Cells: Possible Mechanism of Delivery and Release at Sites of Infection. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1989; 33(3):277-282

Konzentrationsbestimmungen von Azithromycin in PMNLs von Menschen und Mäusen sowie peritonealen Makrophagen von Mäusen und alveolären Makrophagen von Mäusen und Ratten. Die intrazelluläre Konzentration lag 226 mal so hoch, wie die Konzentration im Serum. Bei peritonealen Makrophagen lag der Gradient (intrazellulär / extrazellulär) bis zu 26 mal höher, als bei Erythromycin. Azithromycin wirkte sich nicht negativ auf die phagozytäre bakterizide Aktivität der PMNLs aus. Die Freisetzung von Azithromycin erhöhte signifikant die phagozytäre Aktivität (auf *Staphylococcus aureus*). Die Untersuchungen zeigen, dass die Phagozyten Azithromycin am Ort der Infektion freisetzen.

Literaturverzeichnis

- 1. Jaruratanasirikul S, Hortiwakul R, Tantisarasart T, Phuenpathom N, Tussanasunthornwong S. Distribution of azithromycin into brain tissue, cerebrospinal fluid, and aqueous humor of the eye. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40(3):825-6.**
- 2. Southern KW et al. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2004;(2):CD002203, pmid:15106170.**

3. Pisi G et al. Low dose azithromycin may slow the decline of respiratory function in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2011; 10:S53.
4. Wilms EB et al. Pharmacokinetics of azithromycin in plasma, blood, polymorphonuclear neutrophils and sputum during long-term therapy in patients with cystic fibrosis. *The Drug Monit* 2006; 28(2):219-25.
5. Koletar SL. Azithromycin improves survival in AIDS patients with disseminated *Mycobacterium avium*-complex (MAC) (abstract). Presented at the 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; October 4-7, 1994; Orlando, FL.
6. Hunfeld K-P. Contributions to Seroepidemiology, Diagnosis, and Antimicrobial Susceptibility of *Borrelia*, *Ehrlichia*, and *Babesia* as Indigenous Tick-transmitted Pathogens. Shaker Verlag Aachen, 2004.
7. Wildfeuer A, Laufen H, Zimmermann T. Distribution of orally administered azithromycin in various blood compartments. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1994; 32(7):356-360.
8. Bonnet M, van der Auwera P. In Vitro and In Vivo Intraleukocytic Accumulation of Azithromycin (CP-62, 993) and Its Influence on Ex Vivo Leukocyte Chemiluminescence. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1992; 36(6):1302-1309.
9. Panteix G, Guillaumond B, Harf R, Desbos A, Sapin V, Meclercq M, Perrin-Fayolle M. In-vitro concentration of azithromycin in human phagocytic cells. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1993; 31(E):1-4.
10. Gladue RP, Bright GM, Isaacson RE, Newborg MF. In vitro and In Vivo Uptake of Azithromycin (CP-62,993) by Phagocytic Cells: Possible Mechanism of Delivery and Release at Sites of Infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1989; 33(3):277-282

