

Macrolidi

Scheda di valutazione

Individuazione della sovrapposibilità clinica negli usi prevalenti e delle eventuali indicazioni esclusive

Rapporto tecnico a cura del gruppo di lavoro multidisciplinare Aven

Nell'interno	
Il gruppo di lavoro multidisciplinare	2
1. Indicazioni e dosaggi registrati	3-5
2. Impiego in specifici sottogruppi di pazienti	6-7
3. Equivalenze microbiologiche	8
4. Indicazioni e dosaggi da studi clinici	9-12
5. Valutazione comparata della sicurezza, cinetica, interazioni e incompatibilità	13-15
Valutazioni conclusive	16
Bibliografia	17-19
ALLEGATO A. Tabella delle evidenze dei principali studi valutati	20-23

Gruppo di lavoro multidisciplinare Aven

Clinici

Dr. Francesco Alberici (Malattie Infettive - Az. USL di PC)
Dr. Giuseppe Civardi (Medicina Interna - Az. USL di PC)
Dr. Carlo Calzetti (Malattie Infettive - Az. Osp. di PR)
Prof.ssa Adriana Calderaro (Microbiologia - Az. Osp. di PR)
Dr. Giovanni Pedretti (Medicina Interna - Az. USL di PR)
Dr. Giacomo Magnani (Malattie Infettive - Az. Osp. di RE)
Dr. Mirco Lusuardi (Pneumologia - Az. USL di RE)
Prof. Roberto Esposito (Malattie Infettive - Az. Osp. di MO)
Dr. Giuseppe Longo (OBOE - Az. Osp. di MO)
Dr. Paolo Bertolani (Pediatria - Az. Osp. di MO)
Dr. Mario Sarti (Microbiologia - Az. USL di MO)
Dr. Giorgio Cioni (Medicina Interna - Az. USL di MO)

Direzione Sanitaria

Dr.ssa Patrizia Marchegiano (Az. Osp. di MO)

Farmacisti

Dr. Fabio Caliumi (Az. Osp. di PR)

AVEN

Dr.ssa Nilla Viani (Direttore operativo AVEN)

CeVEAS

Dr.ssa Anna Maria Marata
Dr.ssa Susanna Maltoni
Dr.ssa Lisa Daya

ABBREVIAZIONI

bs: busta
cpr riv: compresse rivestite
CM: compresse masticabili
gran: granulato
sosp: sospensione
pz: pazienti
gg: giorno

ACRONIMI

CAP: Community Acquired Pneumonia
MAC: Mycobacterium Avium Complex
IR: Insufficienza Renale
BPCO: Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva

1. Indicazioni e dosaggi registrati

(come riportati testualmente in scheda tecnica)

Principi attivi	Azitromicina	Claritromicina *	Eritromicina *
	J01FA10	J01FA09	J01FA01
Nomi commerciali	Azitrocin®, Ribotrex®, Trozocina®, Zitromax®	Claritromicina equivalente, Klacid®, Macladin®, Soriclar®, Veclam®	Eritrocina®, Eritromicina, Etilsuccinato®, Eritromicina Lattobionato®, Lauromicina®
Vie di somministrazione	os - ev	os - ev	os - ev - im
Forme farmaceutiche disponibili	<ul style="list-style-type: none"> ● cpr 500 mg ● cpr 600 mg (disponibile solo per la specialità Zitromax Avium®) ● sosp orale BB 200 mg/5ml ● fl ev 500 mg + solvente 	<ul style="list-style-type: none"> ● cpr RM 500 mg ● cpr riv 500 mg ● cpr riv da 250 mg ● granulato BB 125 mg/5 ml 100 ml ● granulato BB 250 mg/5 ml 100 ml ● granulato in buste 250 mg ● fl ev 500 mg/10 ml polv + solvente 	<ul style="list-style-type: none"> ● granulato in buste 500 mg ● granulato in buste 1 g ● cpr 600 mg ● cpr 250 mg ● cpr 500 mg ● cpr CM 200 mg ● fl gran Nipio 50 g 40 mg/ml ● fl gran sosp orale 10% ● fl gran sosp orale 2,5% ● fl im - ev 500 mg ● fl im - ev 1g
1. Trattamento delle infezioni causate da patogeni sensibili alla claritromicina: <ul style="list-style-type: none"> ● infezioni del tratto rino-faringeo e dei seni paranasali ● otite media acuta (solo per sosp orale 125 mg/5 ml e 250 mg/5 ml) ● infezioni del tratto respiratorio inferiore (bronchiti, polmoniti batteriche e polmoniti atipiche) ● infezioni della pelle (impetigine, erisipela, follicolite, foruncolosi e ferite infette) ● infezioni odontostomatologiche acute e croniche (solo per cpr riv 250 mg e granulato per sosp orale 250 mg/5 ml) ● infezioni micobatteriche localizzate o diffuse, sostenute da Mycobacterium Avium o Mycobacterium intracellulare (per cpr riv 500 mg e granulato per sosp orale 250 mg/5 ml e 500 mg/5 ml) 		<p>Posologia per os:</p> <p>250 - 500 mg x 2/die per 6-14 gg oppure 1 - 2 cpr RM 500 mg in unica somm/die per 6-14 gg</p> <p><u>eradicazione H. Pylori:</u> 500 mg x 2/die (tripla terapia) e x 3/die (doppia terapia) per 7 -14 gg</p> <p><u>infezione da Micobatteri:</u> 500 mg x 2/die fino a 1 g x 2/die anche in associazione con altri farmaci, fino a miglioramento</p> <p>Posologia ev: 4-8 mg/kg/die da suddividere in due somministrazioni per 6 -14 gg (non superare 1 g/die)</p>	
2. Trattamento delle infezioni causate da patogeni sensibili all'azitromicina: <ul style="list-style-type: none"> ● infezioni odontostomatologiche ● infezioni delle alte vie respiratorie (otiti medie, sinusiti, tonsilliti e faringiti) ● infezioni delle basse vie respiratorie (bronchiti e polmoniti) ● infezioni della cute e dei tessuti molli ● uretriti non gonococciche (da Chlamydia trachomatis) ● ulcera molle (da Haemophilus Ducrey) 	<p>Posologia per os:</p> <p>500 mg/die per 3 giorni</p> <p><u>trattamento malattie da Chlamydia o Haemophilus Ducrey:</u> 1 g in unica somministrazione</p>		

* principi attivi a brevetto scaduto

(segue)

(segue) **1. Indicazioni e dosaggi registrati**
(come riportati testualmente in scheda tecnica)

Principi attivi	Azitromicina J01FA10	Claritromicina * J01FA09	Eritromicina * J01FA01
Nomi commerciali	Azitrocin®, Ribotrex®, Trozocina®, Zitromax®	Claritromicina equivalente, Klacid®, Macladin®, Soriclar®, Veclam®	Eritrocina®, Eritromicina Etilsuccinato®, Eritromicina Lattobionato®, Lauromicina®
Vie di somministrazione	os - ev	os - ev	os - ev - im
Forme farmaceutiche disponibili	<ul style="list-style-type: none"> • cpr 500 mg • cpr 600 mg (disponibile solo per la specialità Zitromax Avium®) • sosp orale BB 200 mg/5ml • fl ev 500 mg + solvente 	<ul style="list-style-type: none"> • cpr RM 500 mg • cpr riv 500 mg • cpr riv da 250 mg • granulato BB 125 mg/5 ml 100 ml • granulato BB 250 mg/5 ml 100 ml • granulato in buste 250 mg • fl ev 500 mg/10 ml polv + solvente 	<ul style="list-style-type: none"> • granulato in buste 500 mg • granulato in buste 1 g • cpr 600 mg • cpr 250 mg • cpr 500 mg • cpr CM 200 mg • fl gran Nipio 50 g 40 mg/ml • fl gran sosp orale 10% • fl gran sosp orale 2,5% • fl im - ev 500 mg • fl im - ev 1g
3 Profilassi delle infezioni da MAC (Mycobacterium Avium complex), da solo o in associazione con rifabutina. Trattamento delle infezioni da MAC disseminate in pazienti HIV in stadio avanzato in associazione con etambutolo (solo per Zitromax Avium)	<p>Posologia per os:</p> <p><u>profilassi MAC in pz con HIV:</u> 1200 mg in unica somministrazione /sett</p> <p><u>trattamento MAC in pz HIV:</u> 600 mg/die in associazione ad altri antimicobatterici</p>		
4 Trattamento della polmonite acquisita in comunità (CAP) causata da organismi sensibili, inclusa la Legionella Pneumoniae, in pazienti che richiedono una terapia iniziale per via endovenosa	<p>Posologia ev:</p> <p>500 mg/die per almeno 2 gg, da proseguire con azitromicina per os 500 mg per un periodo complessivo di trattamento di 7-10 gg</p>		
5 Trattamento della malattia infiammatoria pelvica causata da germi sensibili in pazienti che richiedono una terapia iniziale per via endovenosa	<p>Posologia ev:</p> <p>500 mg/die per 1-2 gg, da proseguire con azitromicina 250 mg/die per os per un periodo complessivo di trattamento di 7 gg</p>		

* principi attivi a brevetto scaduto

(segue)

(segue) **1. Indicazioni e dosaggi registrati**
(come riportati testualmente in scheda tecnica)

Principi attivi	Azitromicina J01FA10	Claritromicina * J01FA09	Eritromicina * J01FA01
Nomi commerciali	Azitrocina®, Ribotrex®, Trozocina®, Zitromax®	Claritromicina equivalente, Klacid®, Macladin®, Soriclar®, Veclam®	Eritrocina®, Eritromicina Etilsuccinato®, Eritromicina Lattobionato®, Lauromicina®
Vie di somministrazione	os - ev	os - ev	os - ev—im
Forme farmaceutiche disponibili	<ul style="list-style-type: none"> • cpr 500 mg • cpr 600 mg (disponibile solo per la specialità Zitromax Avium®) • sosp.orale BB 200 mg/5ml • fl ev 500 mg + solvente 	<ul style="list-style-type: none"> • cpr RM 500 mg • cpr riv 500 mg • cpr riv da 250 mg • granulato BB 125 mg/5 ml 100 ml • granulato BB 250 mg/5 ml 100 ml • granulato in buste 250 mg • fl ev 500 mg/10 ml polv + solvente 	<ul style="list-style-type: none"> • granulato in buste 500 mg • granulato in buste 1 g • cpr 600 mg • cpr 250 mg • cpr 500 mg • cpr CM 200 mg • fl gran Nipio 50 g 40 mg/ml • fl gran sosp orale 10% • fl gran sosp orale 2,5% • fl im - ev 500 mg • fl im - ev 1g
6	<ul style="list-style-type: none"> • infezioni delle vie respiratorie superiori e inferiori sostenute da S. Pyogenes e Diplococco pneumoniae • trattamento della polmonite primaria atipica sostenuta da Mycoplasma pneumoniae • infezioni della cute e dei tessuti molli da Streptococco Pyogenes e S. aureus • profilassi a breve termine dell'endocardite batterica da streptococchi beta emolitici prima di interventi odontoiatrici o altri atti operatori in pazienti con anamnesi di febbre reumatica o malattia cardiaca congenita • profilassi e trattamento della pertosse da Bordetella p. • profilassi e trattamento dell'infezione da L. pneumophila • trattamento delle infezioni da: <ol style="list-style-type: none"> 1.Treponema pallidum 2.Corynebacterium diphtheriae 3.Chlamydia trachomatis (congiuntiviti nei neonati, polmoniti nell'infanzia, infezioni uro-genitali ed endocervicali negli adulti) 4. Listeria monocytogenes 		<p>Posologia per os:</p> <p>adulti: cpr 600 mg: 1 cpr x 3/die; buste 1 g: 1 bs x 2/die oppure cpr 250 mg: 1-2 cpr ogni 4/6 ore (fino a 4 g/die)</p> <p>bambini fino a 3 anni: 50 mg/kg/die in 3 somministrazioni</p> <p>bambini 3 - 12 anni: 1 cpr 200 mg ogni 12 kg di peso x 3/die oppure 1 bs 500 mg x 3/die</p> <p><u>infezione da L. Pneumophila:</u> 1,6-4g /die in dosi suddivise</p> <p><u>profilassi continua di infezioni streptococche in pz con pregresso RAA:</u> 250 mg x 2/die</p> <p>Posologia ev:</p> <p>A: 1 - 2 g/die fino ad un max di 4 g/die (in 4 somministrazioni)</p> <p>B: 15 - 50mg/kg/die (in 4 somministrazioni)</p>

* principi attivi a brevetto scaduto

2. Impiego in specifici sottogruppi di pazienti

Sottogruppo di pazienti	Azitromicina	Claritromicina	Eritromicina
Pazienti con IR	<p>Pazienti con lieve danno renale (clearance creatinina > 40ml/min): non è richiesto aggiustamento posologico.</p> <p>Pazienti con clearance della creatinina < 40 ml/min: non si dispone di dati riguardo al dosaggio efficace e sicuro.</p>	<p>Pazienti con IR (clearance creatinina < 30 ml/min): ridurre il dosaggio della metà; la terapia non deve essere proseguita oltre i 14 giorni. Non utilizzare la formulazione a rilascio modificato. I livelli plasmatici non sembrano modificati in modo apprezzabile da emodialisi o dialisi peritoneale.</p>	<p>Pazienti con IR: cautela nell'impiego del farmaco; con dosi superiori a 1,5 g/die è stata segnalata ototossicità.</p>
Pazienti con insufficienza epatica o malattie epatiche	<p>Pazienti con insufficienza epatica grave: controindicato l'impiego del farmaco.</p> <p>Pazienti con insufficienza epatica o malattie epatiche: occorre cautela nell'impiego e nella scelta del dosaggio in quanto l'eliminazione del farmaco è principalmente epatica. In presenza di insufficienza epatica lieve-moderata non vi sono evidenze di modificazioni significative della farmacocinetica e quindi della necessità di modificare il dosaggio.</p>	<p>Pazienti con insufficienza epatica grave: controindicata.</p> <p>La claritromicina viene metabolizzata principalmente a livello epatico, pertanto occorre comunque cautela nel somministrare il farmaco a pazienti con ridotta funzionalità epatica.</p>	<p>Pazienti con ridotta funzionalità epatica: da usare con cautela poiché è metabolizzato ed escreto principalmente per via biliare; la somministrazione in forma di estolato, a dosi elevate e per più di due settimane, può indurre alterazioni della funzionalità epatica.</p>
Anziani	Lo schema posologico non è da modificare.	Pazienti > 65 anni: utilizzare con cautela considerando la funzionalità epatica e renale.	
Bambini	Dispone di dati e dell'autorizzazione all'impiego in pazienti da 6 mesi a 16 anni per le formulazioni orali. Bambini con peso < 45 Kg: 10 mg/kg/die per 3 giorni. Le formulazioni iniettabili non sono state studiate in pazienti < 16 anni.	Dispone di dati e dell'autorizzazione all'impiego in pazienti pediatrici (da 6 mesi a 12 anni) per le formulazioni orali ma non per quelle iniettabili. Nei bambini da 6 mesi in poi: 15 mg/kg/die suddivisi in due somministrazioni giornaliere a seconda della gravità ed a giudizio del medico.	Il farmaco è registrato per l'impiego in età pediatrica sia per le formulazioni orali (lattanti 2 - 6 kg fino a bambini di 12 anni) sia per quelle iniettabili.
Gravidanza e allattamento	Il farmaco attraversa la barriera placentare; le formulazioni iniettabili sono controindicate in gravidanza e allattamento, quelle orali sarebbero da usare solo in casi di effettiva necessità. In letteratura tuttavia sono disponibili studi che hanno valutato l'impiego del farmaco nel trattamento delle infezioni da Chlamydia in gravidanza.	In scheda tecnica è riportato che la sicurezza dell'impiego in gravidanza e allattamento non è stata stabilita; il farmaco risulta pertanto controindicato.	La sicurezza del farmaco non è stata stabilita. L'eritromicina attraversa la barriera placentare e viene escreta nel latte materno. Dovrebbe essere utilizzata solo in casi di effettiva necessità. Sono tuttavia disponibili per l'eritromicina dati nel trattamento delle infezioni da Chlamydia in gravidanza.

Commenti generali alle indicazioni riportate:

Per i principi attivi eritromicina e claritromicina non vi sono distinzioni in scheda tecnica relativamente alle indicazioni terapeutiche tra le formulazioni orali e quelle iniettabili.

Le indicazioni d'uso, che risultano comuni per **claritromicina, azitromicina ed eritromicina**, si possono sintetizzare in:

“trattamento delle infezioni causate da batteri sensibili ai macrolidi, in particolare infezioni delle alte e basse vie respiratorie (come faringo-tonsilliti, otiti, bronchiti, polmoniti batteriche acquisite in comunità e polmoniti atipiche, compresa la polmonite da Legionella), infezioni della cute e dei tessuti molli”.

Claritromicina ed azitromicina presentano l'indicazione nelle infezioni localizzate o diffuse sostenute da *Mycobacterium avium* o altri micobatteri non tubercolari.

Per il trattamento delle infezioni sostenute da *Chlamydia* solo l'azitromicina e l'eritromicina riportano l'indicazione in scheda tecnica; in particolare l'azitromicina iniettabile è registrata per “il trattamento della malattia infiammatoria pelvica (PID)”.

La claritromicina è l'unico principio attivo che riporta in scheda tecnica l'indicazione d'impiego nell'eradicazione dell'*Helicobacter Pylori*.

L'eritromicina presenta l'indicazione nella profilassi dell'endocardite batterica prima di interventi odontoiatrici o in altri interventi diagnostico/terapeutici in pazienti a rischio e nella profilassi e trattamento della pertosse.

Non sono emerse differenze importanti riguardo l'impiego in specifici sottogruppi di pazienti; da notare che le formulazioni iniettabili dell'eritromicina sono registrate anche per l'impiego in pediatria.

3. Equivalenze microbiologiche

Saggi proposti come equivalenti dal CLSI (ex NCCLS - USA)^a e dal CASFM (Francia)^b

Singolo/Classe di microrganismi	Saggio proposto	Note
<i>Enterobacteriaceae</i>	n.p.	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Altri Gram negativi non fermentanti (<i>Pseudomonas spp</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>)	n.p.	
<i>Staphylococcus spp.</i>	CLSI: Azitromicina o Claritromicina o Eritromicina (attività sovrapponibile) CASFM: Eritromicina	Accordo tra i due documenti: CASFM ritiene trasferibile l'informazione ottenuta ad azitromicina e claritromicina.
<i>Enterococcus spp.</i>	CASFM: Eritromicina	CASFM ritiene trasferibile l'informazione ottenuta ad azitromicina e claritromicina.
<i>Haemophilus spp.</i>	CLSI: Azitromicina o Claritromicina (attività simile) CASFM: n.p.	La LG francese afferma che il saggio dei macrolidi non è giustificato perché l' <i>Haemophilus influenzae</i> generalmente ha una sensibilità intermedia ai macrolidi a 14 e 15 atomi di carbonio ed è resistente ai macrolidi a 16 atomi di carbonio.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	CLSI e CASFM: Eritromicina	CASFM: ritiene trasferibile l'informazione ottenuta ad azitromicina e claritromicina.
<i>Streptococcus spp</i> (tranne pneumococco)	CLSI e CASFM: Eritromicina	CASFM: ritiene trasferibile l'informazione ottenuta ad azitromicina e claritromicina.
<i>Anaerobi</i>	n.p.	
<i>Micobatteri</i>	CLSI: prevede un "breakpoint" per Claritromicina ed Azitromicina riferito a <i>Mycobacterium Avium</i>	Per gli altri micobatteri atipici non vi sono dati disponibili relativamente a indicazioni di equivalenza sui saggi di riferimento riportati nelle due Linee Guida.

a) CLSI Performance Standard for Antimicrobial Susceptibility Testing January 2005

b) Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie Communiqué 2005

n.p. = SAGGIO NON PREVISTO

Considerazioni conclusive dal punto di vista microbiologico:

In entrambe le Linee Guida prese a riferimento il saggio *in vitro* di azitromicina, claritromicina o eritromicina è considerato sovrapponibile per valutare la sensibilità di *Staphylococcus spp.*

Analoga indicazione viene formulata (non prevedendo però eritromicina) da CLSI per *Haemophilus* e *Mycobacterium avium*.

Per altri generi batterici prevale l'indicazione di testare eritromicina poiché secondo CASFM il dato di sensibilità è trasferibile ad azitromicina e claritromicina.

Per Micoplasmata, Chlamydiae e Legionelle non è possibile compilare, secondo i criteri e la metodologia adottati per gli altri microrganismi, la tabella delle equivalenze microbiologiche in quanto nella routine clinica la diagnosi etiologica non viene eseguita con l'isolamento del microrganismo ma con altre metodologie.

4. Indicazioni e dosaggi da studi clinici

	Azitromicina	Claritromicina	Eritromicina
STUDI DI CONFRONTO DIRETTO TRA LE FORMULAZIONI ORALI			
Trattamento delle infezioni delle basse vie respiratorie (quasi esclusivamente bronchiti, ospedalizzate e non)	500 mg/die per 3 giorni ⁹	500 mg/die in 2 somministrazioni per 10 giorni ⁹	
Trattamento delle infezioni delle alte vie respiratorie	500 mg/die per 3 giorni ¹⁰	500 mg/die in 2 somministrazioni per 10 giorni ¹⁰	
Trattamento delle polmoniti acquisite in comunità (CAP lievi o moderatamente severe non gestite in ospedale)	500 mg/die os per 3 giorni ^{5,15}	500 mg/die in 2 somministrazioni per 10 giorni ^{5,15} 500 mg/die in 2 somministrazioni per 7-14 giorni ¹⁷	2 g/die in 4 somministrazioni per 7-14 giorni ¹⁷
Trattamento in età pediatrica delle polmoniti acquisite in comunità (moderatamente severe)	BB: 10 mg/kg/die al giorno 1, 5 mg/kg/die nei giorni 2-5 ¹² BB: 10 mg/kg/die per 3 giorni ¹⁴	BB: 15 mg/kg/die (in 2 somministrazioni/die) per 10 giorni ¹¹	BB: 40 mg/kg/die (in 2-3 somministrazioni/die) per 10 giorni ¹¹ BB: 40 mg/kg/die per 10 giorni ¹² BB: 40 mg/kg/die per 10 giorni ¹⁴
Trattamento delle faringiti da streptococco nei bambini	10 mg/kg/die per 3 giorni ⁷	15 mg/kg/die (in 2 somministrazioni/die) per 10 giorni ⁷	
Trattamento della febbre bottonosa nei bambini	600 mg/die per 3 giorni ²	15 mg/kg/die (in 2 somministrazioni) per 10 giorni ²	
Trattamento della MAC in pazienti HIV	600 mg/die per 24 settimane + etambutolo ⁴ 600 mg/die per 16 settimane + etambutolo ⁶	1 g/die in 2 somministrazioni per 24 settimane + etambutolo ⁴ 1 g/die in 2 somministrazioni per 16 settimane + etambutolo ⁶	
Profilassi della MAC in pazienti HIV	1200 mg/in unica somministrazione settimanale ^{18,28,29}	1 g/die in 2 somministrazioni ^{18,27}	
Trattamento della prostatite da Chlamydia trachomatis	500 mg/die per 3 giorni alla settimana e per 3 settimane ¹	1 g/die in 2 somministrazioni per 15 giorni ¹	
Terapia in associazione per l'eradicazione dell'H. Pylori	500 mg/die (giorno 1) e 250 mg/die (giorni 2-5) ³	1 g/die in 2 somministrazioni per 7 giorni ³	
Trattamento delle infezioni da Chlamydia Trachomatis in gravidanza	1 g singola dose ⁴⁴		2 g/die in 4 somministrazioni/die per 7 giorni ⁴⁴
Trattamento delle infezioni da Chlamydia Trachomatis	1 g in unica dose ⁶⁰		2 g/die in 4 somministrazioni/die per 7 giorni ⁶⁰

(segue)

(segue) **4. Indicazioni e dosaggi da studi clinici**

	Azitromicina	Claritromicina	Eritromicina
STUDI DI CONFRONTO TRA MACROLIDI ED ALTRI ANTIBIOTICI			
Trattamento della CAP in pazienti adulti	500 mg/die ev + 1 g ev di ceftriaxone per 2 giorni, poi 500 mg/die os fino a 10 giorni ^{31*} 500 mg/die ev per 2-5 giorni poi 500 mg/die per os per un totale di 7-10 giorni ^{55*,56*,63*} durata della terapia raccomandata: 7-10 giorni ^{58,61}	1 g/die per 7-14 giorni (2 cpr RM 500 mg/die, 1 g/die ev in 2 somministrazioni) ^{19*,20*,21-24,57*} durata della terapia raccomandata: 7-10 giorni ^{58,59,61}	2 g/die ev in 4 somministrazioni ⁵⁹
Trattamento infezioni delle basse vie respiratorie: bronchite cronica e BPCO (pz non ospedalizzati)	500 mg/die per 3 giorni ^{33,34}		
Trattamento CAP in pazienti in età pediatrica	10 mg/kg/die per 3 giorni ^{30,32}		50 mg/kg/die per 14 giorni ³⁰
Trattamento delle esacerbazioni di bronchite cronica ostruttiva (BPCO) (in pz non ospedalizzati)	500 mg/die al giorno 1 e 250 mg dal giorno 2 al giorno 5 ³⁵⁻³⁷ 500 mg/die per 3 giorni ^{38,39}	500 mg cpr RM/die per 7 giorni, 500 mg/die in 2 somministrazioni per 7 giorni ^{45,49} 1 g/die in 2 somministrazioni per 7 giorni ^{46,52,54} 1 g/die in 2 somministrazioni per 10 giorni ^{47,48,53} 2 cpr RM 500 mg/die per 7 giorni, 1 g/die in 2 somministrazioni per 7 giorni ^{50,51}	
Trattamento dell'infezione da MAC in pazienti HIV	600 mg/die ^{26,40}	1 g/die in 2 somministrazioni ^{25,41-43}	
Profilassi della MAC in pazienti HIV	1200 mg/settimanali ^{28,29}	1 g/die in 2 somministrazioni ²⁷	
Trattamento della malattia infiammatoria pelvica (PID)	500 mg/die ev per 1-2 giorni seguito da 250 mg/die os per 7 giorni ⁶²		

* pz ospedalizzati

Commenti alle indicazioni riportate:

Nella ricerca bibliografica ci si è indirizzati in prima battuta all'analisi degli studi clinici di confronto diretto tra azitromicina, claritromicina ed eritromicina; tale materiale è stato successivamente integrato con gli studi clinici che hanno valutato i tre principi attivi verso altri antibiotici nelle principali patologie di interesse ospedaliero.

In base alla documentazione esaminata sono emerse le seguenti considerazioni:

- **eritromicina** non presenta l'indicazione e non dispone di studi per il trattamento delle infezioni da Micobatteri non tubercolari. Nell'indicazione "profilassi e trattamento dell'endocardite batterica non risulta essere più il farmaco di riferimento" (Wilson W et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. Circulation. 2007 Oct 9; 116(15):1736-54). E' l'unica fra i tre macrolidi considerati a riportare in scheda tecnica l'indicazione "terapia della pertosse", ma anche claritromicina e azitromicina dispongono di dati di efficacia in tale patologia; è inoltre l'unico macrolide ad avere l'indicazione registrata in pediatria in somministrazione ev. L'eritromicina presenta un profilo di tollerabilità meno favorevole rispetto ad azitromicina e claritromicina. Per le sue caratteristiche farmacocinetiche inoltre, richiede un numero maggiore di somministrazioni giornaliere (3-4 /die) rispetto a claritromicina e azitromicina e ciò può causare una minore compliance.

Sulla base di queste considerazioni si decide di non includere l'eritromicina nella valutazione.

- **Claritromicina e azitromicina** presentano ampia e consistente documentazione per le patologie per le quali hanno ottenuto la registrazione; dagli studi disponibili appare evidente che sono state seguite strategie di sviluppo del farmaco diverse per i due principi attivi, in particolare:
 - per la **claritromicina** si dispone di una grande quantità di dati nella terapia di associazione per l'eradicazione dell'*Helicobacter Pylori* oltre che nella terapia delle infezioni respiratorie e delle infezioni opportunistiche da Micobatteri;
 - per l'**azitromicina** sono stati condotti molti studi nella terapia delle infezioni delle alte e basse vie respiratorie, gestite sia in ospedale che a domicilio, delle infezioni urogenitali, delle infezioni di cute e tessuti molli e delle infezioni opportunistiche da Micobatteri.

In tale contesto si ritiene opportuno circoscrivere il confronto tra i due principi attivi:

- a. alle patologie che richiedono una gestione ospedaliera, per le quali è raccomandata, almeno nei primi giorni di terapia, la somministrazione ev del macrolide. Azitromicina e claritromicina si possono ritenere clinicamente sovrapponibili per le indicazioni: "trattamento delle infezioni delle basse vie respiratorie causate da batteri tipici e atipici (compresa la Legionella) e infezioni gravi della cute e dei tessuti molli, sensibili ai macrolidi".
- b. alle infezioni da micobatteri (*Mycobacterium Avium* e altri micobatteri non tubercolari).

Le formulazioni iniettive dei due principi attivi sono indicate principalmente:

- come terapia di attacco (in genere di alcuni giorni, per poi continuare con la terapia orale) nelle infezioni gravi che richiedono l'ospedalizzazione, sensibili ai macrolidi;
- come alternativa alle formulazioni orali in pazienti impossibilitati ad assumere il farmaco per tale via di somministrazione.

La documentazione disponibile per le formulazioni iniettabili è limitata ad alcuni studi registrativi e soprattutto a studi di farmacocinetica e tollerabilità perché nella maggior parte degli studi i macrolidi sono comunque utilizzati per via orale e per casistiche extraospedaliere.

(segue)

Per la gestione delle **CAP** in ambito ospedaliero nelle Linee Guida^{58,59,61} indicate in bibliografia viene raccomandato l'impiego dei macrolidi per via parenterale come terapia di associazione con un beta-lattamico; la linea guida dell'American Thoracic Society sottolinea il vantaggio di claritromicina e azitromicina rispetto ad eritromicina per la minore incidenza di effetti avversi gastrointestinali e la minore frequenza nelle somministrazioni giornaliere.

Rispetto all'uso dei macrolidi in monoterapia nel trattamento della CAP occorre ribadire che, a causa della presenza nella realtà italiana di un alto livello di resistenza ai macrolidi da parte dei patogeni più frequentemente responsabili delle infezioni respiratorie (fenomeno non presente in USA), l'uso in monoterapia di tali farmaci non è da ritenere accettabile.

Si propone di non considerare nell'ambito della presente valutazione le indicazioni:

- terapia eradicante l'*Helicobacter Pylori* (solo claritromicina presenta, al momento, l'indicazione registrata)
- otite media e faringotonsillite
- infezioni urogenitali da *Chlamydia* e altre infezioni sessualmente trasmesse.

La motivazione dell'esclusione è dovuta al fatto che tali patologie sono tipicamente a gestione extraospedaliera.

Nella profilassi della **Micobatteriosi** atipica entrambi i principi attivi risultano studiati e registrati; tuttavia secondo il parere dei componenti del gruppo di lavoro è preferibile il ricorso ad azitromicina per la semplificazione dello schema posologico (assunzione settimanale anziché quotidiana), in considerazione anche della tipologia di pazienti (pazienti HIV pluritrattati).

Per quanto riguarda il trattamento della **PID**, azitromicina è l'unica - tra i macrolidi - ad avere l'indicazione registrata e un RCT di valutazione di efficacia; non è comunque ad oggi il trattamento di riferimento in tale patologia.

Relativamente ai **dosaggi** si osserva che:

- **azitromicina** consente in tutte le indicazioni la monosomministrazione giornaliera che è solitamente di 500 mg/die. Se si considerano gli studi clinici su pazienti ospedalizzati la posologia (ad esclusione del trattamento della MAC) è di 500 mg/die per 2-5 giorni nella somministrazione ev seguita da 500 mg/die nella somministrazione orale per una durata totale della terapia di 7-10 giorni (tale schema posologico viene anche riportato nella scheda tecnica del farmaco). Nelle patologie trattate fuori dall'ospedale la maggior parte degli studi utilizza la dose di 500 mg/die per 3 giorni;
- per la **claritromicina** il dosaggio viene in genere ripartito in due somministrazioni quotidiane sia per la formulazione orale sia per quella endovenosa o anche in una unica somministrazione (2 cpr insieme) se si utilizza la formulazione orale a rilascio modificato (RM). La posologia di riferimento per la maggior parte delle indicazioni è di 500 mg x 2/die (sia per ev che per os) per una durata totale della terapia che va dai 7 ai 10 giorni. Il dosaggio di 250 mg x2/die è riportato negli studi più datati e in scheda tecnica viene riservato al trattamento delle infezioni non gravi.

5. Valutazione comparata della sicurezza, cinetica, interazioni e incompatibilità

	Azitromicina	Claritromicina	Eritromicina
Sicurezza	<p>I tre principi attivi riportano in scheda tecnica una serie di effetti avversi comuni alla classe dei macrolidi e in particolare:</p> <ul style="list-style-type: none"> • disturbi gastrointestinali (nausea, diarrea, crampi, dolori addominali, ecc...) • reazioni allergiche (rash cutaneo, prurito, edema, ecc...) • alterazioni della funzionalità uditiva (tinniti, sordità temporanea, ecc...) • reazioni sul sistema cardiovascolare (palpitazioni, aritmie, prolungamento del tratto QT, ecc...) • alterazioni della funzionalità epatica (aumento enzimi epatici, epatite, ittero colestatico) • insorgenza di superinfezioni da batteri o funghi non sensibili • effetti sul SNC (vertigini, acufeni, stati confusionali, mal di testa..) • alterazioni del gusto • per eritromicina sono segnalati casi di stenosi pilorica ipertrofica infantile, che hanno richiesto la pilorotomia chirurgica • per le formulazioni iniettabili si segnalano sintomi quali infiammazione locale e dolore nel sito d'iniezione (dipendente principalmente dalla concentrazione del farmaco e dalla velocità d'infusione).^{17,66,68,84} <p>Il profilo di tollerabilità risulta più favorevole per azitromicina e claritromicina; in alcuni degli studi clinici riportati è stata confermata una minore frequenza delle reazioni avverse gastrointestinali rispetto all'eritromicina, il che si traduce in una complessiva migliore compliance dei pazienti sia adulti che pediatrici per azitromicina e claritromicina.</p> <p>La presunta migliore tollerabilità nella sede di infusione dell'azitromicina rispetto sia a claritromicina che ad eritromicina trova conferma in un solo studio su volontari sani,⁸⁴ ma non sono disponibili dati epidemiologici al riguardo. E' evidente che la possibilità di un'unica infusione giornaliera anziché due o quattro (eritromicina) rappresenta già di per sé un vantaggio.</p>		
Farmacocinetica	<p>Assorbimento: rapido assorbimento per os e alta concentrazione intracellulare.</p> <p>Biodisponibilità: 40% circa.</p> <p>Cmax media: 0,5 mcg/ml.</p> <p>Il farmaco raggiunge livelli tissutali più alti rispetto a quelli plasmatici (fino a 50 volte).</p> <p>Cibo: ne riduce l'assorbimento; assumere a stomaco vuoto.</p> <p>Emivita: va da 57 a 68 ore.</p> <p>Legame proteico: 50% circa.</p> <p>Metabolismo: viene scarsamente metabolizzato dal fegato.</p> <p>Eliminazione: viene in gran parte escreto immo-dificato per via biliare e in piccola parte (6%) per via urinaria.</p>	<p>Assorbimento: rapido assorbimento per os e alta concentrazione intracellulare.</p> <p>Biodisponibilità: 50% circa.</p> <p>Cmax: 1-3 mcg/ml.</p> <p>Dopo somministrazione di 500mg ev di claritromicina vengono raggiunti picchi plasmatici medi in steady-state di 5.52+ 0.98 mcg/ml.</p> <p>Cibo: possibile un ritardo dell'assorbimento.</p> <p>Emivita: pari a 6,3 ore.</p> <p>Legame proteico: 40-70%.</p> <p>Metabolismo: viene metabolizzato a livello epatico tramite il citocromo P 450 (metabolita attivo:14-OH claritromicina).</p> <p>Eliminazione: escrezione prevalente per via urinaria (40%) e per via fecale (30%).</p>	<p>Assorbimento: rapido assorbimento per os e diffusione nei tessuti e fluidi.</p> <p>Biodisponibilità: > 35%.</p> <p>Cmax: 0,3-2 mcg/ml.</p> <p>Cibo: l'effetto può variare in base alla salificazione (es. per estolato e etilsuccinato possibile ritardo nell'assorbimento).</p> <p>Emivita: di circa 2 ore.</p> <p>Legame proteico: 60-80%.</p> <p>Metabolismo: è metabolizzato a livello epatico tramite il citocromo P 450.</p> <p>Eliminazione: prevalentemente biliare e in piccola parte con le urine.</p>

(segue)

(segue) **5. Valutazione comparata della sicurezza, cinetica, interazioni e incompatibilità**

	Azitromicina	Claritromicina	Eritromicina
Interazioni	La scheda tecnica riporta che non interferisce con il sistema del citocromo P450 e che in studi su volontari sani non sono state evidenziate interazioni con atorvastatina, carbamazepina, cimetidina, teofillina, metilprednisolone, cetirizina.	In scheda tecnica sono evidenziate le interazioni con i farmaci metabolizzati dal sistema del citocromo P 450 .	In scheda tecnica sono evidenziate le interazioni con i farmaci metabolizzati dal sistema del citocromo P 450 .
	Si consiglia di monitorare i livelli plasmatici di ciclosporina e digossina; le interazioni con la terfenadina richiedono ulteriori approfondimenti. In pazienti in trattamento con farmaci anticoagulanti sono stati segnalati casi di potenziamento dell'attività anticoagulante degli stessi.	Evitare la contemporanea assunzione di claritromicina, cisapride, astemizolo o terfenadina per l'aumentato rischio di aritmie potenzialmente mortali.	L'assunzione contemporanea determina aumenti dei livelli plasmatici di teofillina, fenitoina, carbamazepina, digossina, warfarin, ciclosporina e terfenadina.
	Non sono state rilevate interazioni con didanosina, efavirenz, indinavir, fluconazolo, rifabutina, trimetoprim/ sulfametossazolo.	L'assunzione contemporanea determina inoltre aumenti dei livelli plasmatici di teofillina, carbamazepina, fenitoina, digossina, warfarin e ciclosporina.	La co-somministrazione di alcaloidi vasocostrittori (ergotamina e diidroergotamina) aumenta il rischio di fenomeni di ischemia cerebrale.
	La co-somministrazione di azitromicina e zidovudina provoca un aumento delle concentrazioni di zidovudina fosforilata. La co-somministrazione di azitromicina e nelfinavir provoca un aumento delle concentrazioni di azitromicina.	La claritromicina interagisce con alcuni antivirali: zidovudina e ritonavir.	L'eritromicina riduce la clearance renale del triazolam, aumentandone l'effetto.
	Per eritromicina e claritromicina sono note e ben classificate le molteplici interazioni con una serie di farmaci che utilizzano la stessa via metabolica; azitromicina sembra invece presentare meno interazioni rispetto agli altri due macrolidi. Questo dato deriva per il momento dai risultati di studi clinici che hanno testato le possibili interazioni dell'azitromicina con parecchi farmaci su volontari sani; è da notare inoltre che l'azitromicina fa parte di quel gruppo di macrolidi, come la rokitamicina e la spiramicina, che si legano più debolmente al citocromo P450 (eritromicina e claritromicina hanno un'affinità più forte col citocromo P 450). Comunque le minori interazioni evidenziate per l'azitromicina dovranno trovare riscontro e conferme anche in dati epidemiologici derivanti dalla pratica clinica.		

(segue)

(segue) **5. Valutazione comparata della sicurezza, cinetica, interazioni e incompatibilità**

	Azitromicina	Claritromicina	Eritromicina
Avvertenze per le singole formulazioni	Le cpr vanno assunte in unica dose giornaliera a stomaco vuoto, intere o anche suddivise in caso di problemi di deglutizione. Evitare la contemporanea assunzione di antiacidi	Le cpr rivestite vanno assunte indipendentemente dal cibo. Le cpr RM vanno assunte in unica dose giornaliera (la scheda tecnica riporta "da assumere con i pasti", altri testi indicano "indipendentemente dal cibo"). Non devono essere masticate o spezzate ma ingerite intere.	Le cpr vanno assunte indipendentemente dal cibo, ma con una adeguata quantità d'acqua.
	La sospensione contiene 3,9 g di saccarosio/5 ml (evitare nei diabetici). Deve essere assunta almeno 1 ora prima o almeno 2 ore dopo i pasti.	La sospensione , una volta preparata si conserva per 14 giorni a T ambiente.	La sospensione , una volta ricostituita, si conserva per 10 giorni.
	La formulazione iniettiva non va somministrata in bolo o per via im, ma solo per infusione endovenosa. La concentrazione della soluzione e la durata dell'infusione devono essere di: 1 mg/ml in 3 ore o 2 mg/ml in 1 ora. Tutti i volontari sani che hanno ricevuto infusioni di farmaco a conc > 2 mg/ml hanno riportato reazioni locali nel sito di infusione. <u>Ricostituzione:</u> inserire 4,8 ml di acqua sterile ppi nel flac. da 500 mg contenente la polvere, in modo da avere una concentrazione di 100 mg/ml. <u>Diluizione:</u> aggiungere la soluzione ricostituita in 500 ml (per avere una conc. di 1 mg/ml) o 250 ml (per avere una conc. di 2 mg/ml) di solventi compatibili (fisiologica, glucosata, Ringer lattato,...). La dose da 500 mg in soluzione deve essere somministrata in non meno di 60 minuti. La soluzione diluita è stabile per 24 ore a T ambiente e per 7 giorni a 5° C.	La formulazione endovena deve essere iniettata molto lentamente. La polvere contenuta nel flacone da 500 mg deve essere solubilizzata solo con acqua per preparazioni iniettabili e successivamente va diluita in glucosata al 5% o in fisiologica, fino ad ottenere una concentrazione finale di 1-2 mg/ml. Il prodotto ricostituito deve essere utilizzato entro le 24 ore e può essere conservato a temperatura ambiente.	La formulazione iniettiva di eritromicina lattobionato va usata immediatamente dopo la ricostituzione. Nella confezione è compresa la fiala solvente (acqua ppi) da 10 ml per la dose da 500 mg e da 20 ml per la dose da 1 g. Non vi sono indicazioni in scheda tecnica circa la possibile ulteriore diluizione o compatibilità con altri solventi. E' prevista la possibilità di somministrazione sia im sia ev.

Considerazioni finali

Azitromicina e claritromicina si ritengono clinicamente sovrapponibili per le seguenti indicazioni:

“trattamento di:

- infezioni delle basse vie respiratorie causate da batteri tipici e atipici (compresa la Legionella),
- infezioni gravi della cute e dei tessuti molli, sensibili ai macrolidi
- infezioni da micobatteri (*Mycobacterium avium* e altri micobatteri non tubercolari)”

ai seguenti dosaggi equivalenti per entrambe le vie di somministrazione disponibili:

- azitromicina 500 mg/die (600mg/die per le infezioni da micobatteri atipici)
- claritromicina 1 g/die

Si propone pertanto la formulazione di 2 lotti di gara, uno per la formulazione orale e l'altro per quella ev che confrontino i due principi attivi nel seguente rapporto:

- 1 fiala ev di azitromicina da 500 mg vs 2 fiale ev di claritromicina da 500 mg;
- 1 mg di azitromicina (per tutte le formulazioni in cpr disponibili in commercio) vs 2 mg di claritromicina (per tutte le formulazioni in cpr disponibili in commercio);
- 1 g di azitromicina (per tutte le formulazioni orali in sciroppo/sospensione disponibili in commercio) vs 2 g di claritromicina (per tutte le formulazioni orali in sciroppo/sospensione disponibili in commercio).

La quantità di farmaco da mettere in gara dovrà corrispondere al 70% del fabbisogno complessivo; il restante 30% dovrà essere riservato all'acquisto del principio attivo da utilizzare per le indicazioni rimanenti.

Potranno concorrere sia le specialità medicinali sia i composti “unbranded” se garantiscono tutte le indicazioni terapeutiche, le vie di somministrazione ed i dosaggi richiesti.

Bibliografia

Studi clinici di confronto diretto:

1. Skerk V et al. Comparative analysis of azithromycin and clarithromycin efficacy and tolerability in the treatment of chronic prostatitis caused by Chlamydia trachomatis. *J Chemother* 2002; 14 (4): 384-9
2. Cascio A et al. Clarithromycin versus azithromycin in the treatment of Mediterranean spotted fever in children: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2002; 34:154-8
3. Laurent J et al. A randomized comparison of four omeprazole-based triple therapy regimens for the eradication of Helicobacter pylori in patients with non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:1787-93
4. Dunne M et al. A randomized, double-blind trial comparing azithromycin and clarithromycin in the treatment of disseminated Mycobacterium avium infection in patients with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1245-52
5. O'Doherty B, Muller O. Randomized, multicentre study of the efficacy and tolerance of azithromycin versus clarithromycin in the treatment of adults with mild to moderate community-acquired pneumonia. Azithromycin Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17:828-33
6. Ward TT et al. Randomized, open-label trial of azithromycin plus ethambutol vs. clarithromycin plus ethambutol as therapy for Mycobacterium avium complex bacteremia in patients with human immunodeficiency virus infection. Veterans Affairs HIV Research Consortium. *Clin Infect Dis* 1998; 27:1278-85
7. Venuta A et al. Azithromycin compared with clarithromycin for the treatment of streptococcal pharyngitis in children. *J Int Med Res* 1998; 26:152-8
8. Sternon J et al. Azithromycin compared with clarithromycin in the treatment of adult patients with acute purulent tracheobronchitis: a cost of illness study. *J Int Med Res* 1995; 23:413-22
9. Bradbury F. Comparison of azithromycin versus clarithromycin in the treatment of patients with lower respiratory tract infection. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31 (Suppl E):153-62
10. Muller O. Comparison of azithromycin versus clarithromycin in the treatment of patients with upper respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31 (Suppl E):137-46
11. Block S et al. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in pediatric community-acquired pneumonia: comparative efficacy and safety of clarithromycin vs erythromycin ethylsuccinate. *Pediatr Infect Dis* 1995; 14:471-7
12. Harris JA et al. Safety and efficacy of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumoniae in children. *Pediatric Infect Dis J* 1998; 17:865-71
13. Schonwald S et al. Comparison of Azithromycin and erythromycin in the treatment of atypical pneumoniae. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25 (suppl A):123-6
14. Roord JJ et al. Prospective open randomized study comparing efficacies and safeties of a 3-

day course of azithromycin and a 10-days course of erythromycin in children with community-acquired acute low respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:2765-8

15. Rizzato G et al. Efficacy of a three day course of azithromycin in moderately severe community-acquired pneumoniae. *Eur Respir J* 1995; 8:398-402
16. Bohte R et al. Efficacy and safety of Azithromycin vs benzylpenicillin or erythromycin in community-acquired pneumoniae. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 1995; 14:182-7
17. Chien SM et al. Treatment of community-acquired pneumoniae. A multicenter, double blind, randomized study comparing clarithromycin with erythromycin. *Chest* 1993; 103:697-701
18. Aberg JA. Presence of macrolide resistance in respiratory flora of HIV-infected patients receiving either clarithromycin or azithromycin for Mycobacterium avium complex. *HIV Clin Trials* 2001; 2:453-6

Studi clinici verso altri antibiotici:

19. Lode H et al. Sequential IV/PO moxifloxacin treatment of patients with severe community-acquired pneumoniae. *Resp Med* 2003; 97:1134-42
20. Romanelli G et al. Carbapenems in the treatment of severe community-acquired pneumoniae in hospitalized elderly patients: a comparative study against standard therapy. *J Chemother* 2002; 14:609-17
21. Gotfried MH et al. A controlled, double blind, multicenter study comparing clarithromycin extended-release tablets in the treatment of community-acquired pneumoniae. *Clin Ther* 2002; 24:736-51
22. Sokol WN et al. A prospective, double blind, multicenter study comparing clarithromycin extended-release tablets with trovofloxacin in the treatment of community-acquired pneumoniae. *Clin Ther* 2002; 24:605-15
23. Hoeffken G et al. The efficacy and safety of two oral moxifloxacin regimens compared to oral clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumoniae. *Respir Med* 2001; 95:553-64
24. Neu HC et al. Efficacy and safety of Clarithromycin compared to cefixime as outpatient treatment of lower respiratory tract infections. *Chest* 1993; 104:1393-9
25. Chaisson RE, Benson CA, Dube MP, et al. Clarithromycin therapy for bacteraemic Mycobacterium avium complex disease. A randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS. AIDS Clinical Trials Group Protocol 157 Study Team. *Ann Intern Med* 1994; 121:905-911
26. Young LS, Wiviott L, Wu M, et al. Azithromycin for treatment of Mycobacterium avium complex infection in patients with AIDS. *Lancet* 1991; 338:1107-1109
27. Pierce M et al. A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated Mycobacterium avium complex infection in patients with advanced acquired immunodeficiency syndrome. *NEJM* 1996; 335:384-391
28. Oldfield EC. Once weekly azithromycin therapy for prevention of Mycobacterium avium com-

- plex infection in patients with AIDS: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Clin Infect Dis* 1998; 26:611-9
29. Havlir DV et al. Prophylaxis against disseminated Mycobacterium avium complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. California Collaborative Treatment Group. *NEJM* 1996; 335:392-8
 30. Kogan R et al. Comparative randomized trial of azithromycin versus erythromycin and amoxicillin for treatment of community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35:91-8
 31. Frank E et al. A multicenter, open-label, randomized comparison of levofloxacin and azithromycin plus ceftriaxone in hospitalized adults with moderate to severe community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2002; 24:1292-308
 32. Lauvau DV, Verbist L et al. An open, multicentre, comparative study of the efficacy and safety of azithromycin and co-amoxiclav in the treatment of upper and lower respiratory tract infections in children. The Paediatric Azithromycin Study Group. *Int Med Res* 1997; 25:285-95
 33. Zachariah J. A randomized, comparative study to evaluate the efficacy and tolerability of a 3-day course of azithromycin versus a 10-day course of co-amoxiclav as treatment of adult patients with lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37 (Suppl C): 103-13
 34. Hoepelman AI et al. A single-blind comparison of three-day azithromycin and ten-day co-amoxiclav treatment of acute lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31 (Suppl E): 147-52
 35. Castaldo RS et al. A comparison of 5-day courses of dirithromycin and azithromycin in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Ther* 2003; 25:542-57
 36. DeAbate CA et al. The safety and efficacy of short course (5-day) moxifloxacin vs azithromycin in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Respir Med* 2000; 94:1029-37
 37. Amsden GW et al. Efficacy and safety of azithromycin vs levofloxacin in the outpatient treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2003; 123:772-7
 38. Hoepelman IM et al. A short (3-day) course of azithromycin tablets versus a 10-day course of amoxicillin-clavulanic acid (co-amoxiclav) in the treatment of adults with lower respiratory tract infections and effects on long-term outcome. *Int J Antimicrob Agents* 1997; 9:141-6
 39. Biebuyck XA. Comparison of azithromycin and co-amoxiclav in the treatment of acute tracheo-bronchitis and acute infectious exacerbations of chronic bronchitis in adults. Azithromycin Study Group. *J Int Med Res* 1996; 24:407-18
 40. Koletar SL et al. Azithromycin as treatment for disseminated Mycobacterium avium complex in AIDS patients. *Antimicrob Ag Chemother* 1999; 43:2869-72
 41. Gordin FM et al. A randomized, placebo controlled study of rifabutin added to a regimen of clarithromycin and ethambutol for treatment of disseminated infection with Mycobacterium avium. *Clin Infect Dis* 1999; 28:1080-5
 42. Cohn DL et al. Prospective randomized trial of four three-drug regimens in the treatment of disseminated Mycobacterium avium complex disease in AIDS Patients: excess mortality associated with high-dose clarithromycin. *Clin Infect Dis* 1999; 29:125-33
 43. Chaisson RE et al. Clarithromycin and etambutol with or without clofazimine for the treatment of bacteremic Mycobacterium avium complex disease in patients with HIV infection. *AIDS* 1997; 11:311-7
 44. Adair CD et al. Chlamydia in pregnancy: a randomized trial of azithromycin and erythromycin. *Obstet Gynecol* 1998; 91:165-8
 45. Weiss K et al. An open-label, randomized, multicenter, comparative study of the efficacy and safety of 7 days of treatment with clarithromycin extended-release tablets vs clarithromycin immediate-release tablets for the treatment of patients with acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. *Clin Ther* 2002; 24:2105-22
 46. Wilson R et al. A comparison of gemifloxacin and clarithromycin in acute exacerbations of chronic bronchitis and long-term clinical outcomes. *Clin Ther* 2002; 24:639-52
 47. Weiss LR. An open-label, randomized comparison of the efficacy and tolerability of clarithromycin, levofloxacin, and cefuroxime axetil in the treatment of adult with acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. *Clin Ther* 2002; 24:1414-25
 48. McCarty JM et al. Five days of cefprozil versus 10 days of clarithromycin in the treatment of an acute exacerbation of chronic bronchitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87:327-34
 49. Martinot JB et al. A comparative study of clarithromycin modified release and amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Adv Ther* 2001; 18:1-11
 50. Anzueto A. Comparison of the efficacy of extended-release clarithromycin tablets and amoxicillin/clavulanate tablets in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Clin Ther* 2001; 23:72-86
 51. Adler JL et al. Phase III, randomized, double-blind study of clarithromycin extended-release and immediate-release formulations in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Clin Ther* 2000; 22:1410-20
 52. Ziering W, McElvaine P. Randomized comparison of once-daily cefibuten and twice-daily clarithromycin in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Infection* 1998; 26:68-75
 53. Anzueto A et al. Efficacy of ciprofloxacin and clarithromycin in acute bacterial exacerbations of complicated chronic bronchitis: interim analysis. *Clin Ther* 1997; 19:989-1001
 54. Neu HC et al. Efficacy and safety of clarithromycin compared to cefixime as outpatient treatment of lower respiratory tract infections. *Chest* 1993; 104:1393-9
 55. Paladino JA et al. Cost-effectiveness of IV-to-oral switch therapy: azithromycin vs cefuroxime with or without erythromycin for the treatment of community-acquired pneumonia. *Chest* 2002; 122:1271-9
 56. Plouffe J et al. Clinical efficacy of intravenous followed by oral azithromycin monotherapy in hospitalized patients with community-acquired

- pneumonia. The Azithromycin Intravenous Clinical Trials Group. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; *44*:1796-802
57. Finch R et al. Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; *46*:1746-54
 58. Niederman MS et al. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumoniae: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial ther; American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1993; *148*:1418-1426
 59. BTS Guidelines for the management of Community Acquired Pneumonia in adult. *Thorax* 2001; *56* (suppl IV):IV1-IV58
 60. Kimberly A et al. U.S. Centers for disease control and prevention guidelines for the treatment of sexually transmitted disease: an opportunity to unify clinical and public health practice. *Ann Intern Med* 2002; *137*:255-262
 61. Scottish Intercollegiate guidelines network - Community Management of lower respiratory tract infection in adults 2002
 62. Bevan CD et al. Efficacy and safety of azithromycin as monotherapy or combined with metronidazole compared with two standard multidrug regimens for the treatment of acute pelvic inflammatory disease. *J Int Med Res* 2003; *31*:45-54
 63. Vergis EN et al. Azitromycin vs Cefuroxim plus Erythromycin for empirical treatment of CAP in Hospitalized patients. *Arch Intern Med* 2000; *160*:1294-00
 64. Genne D et al. Clarithromycin vs amoxicillin-clavulanic acid in the treatment of community-acquired pneumoniae. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; *16*:783-8
- Studi di farmacocinetica e tollerabilità:**
65. Chiu LM, Menhinick AM, Johnson PW, Amsden GW. Pharmacokinetics of intravenous azithromycin and ceftriaxone when administered alone and concurrently to healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 2002; *50*:1075-9
 66. Luke DR, Foulds G. Toleration of intravenous azithromycin. *Ann Pharmacother* 1997; *31*:965-9
 67. Luke DR, Foulds G. Disposition of oral azithromycin in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1997; *61*:641-8
 68. Luke DR, Foulds G, Cohen SF, Levy B. Safety, toleration, and pharmacokinetics of intravenous azithromycin. *Antimicrob Ag Chemother* 1996; *40*:2577-81
 69. Tschida SJ, Guay DR, Straka RJ, Hoey LL, Johanning R, Vance-Bryan K. QTc-interval prolongation associated with slow intravenous erythromycin lactobionate infusions in critically ill patients: a prospective evaluation and review of the literature. *Pharmacotherapy* 1996; *16*:663-74
 70. Waites KB, Sims PJ, Crouse DT, Geerts MH, Shoup RE, Hamrick WB, Duffy LB, Cassell GH. Serum concentrations of erythromycin after intravenous infusion in preterm neonates treated for *Ureaplasma urealyticum* infection *Pediatr Infect Dis J* 1994; *13*:287-93
 71. Rengelshausen J et al. Contribution of increased oral bioavailability and reduced nonglomerular renal clearance of digoxin to the digoxin-clarithromycin interaction. *Br J Clin Pharmacol* 2003; *56*:32-8
 72. De Dios Garcia-Diaz J. [Phlebitis due to intravenous administration of macrolide antibiotics. A comparative study of erythromycin versus clarithromycin]. *Med Clin (Barc)* 2001; *116*:133-5
 73. Kevin W. Intravenous Azithromycin. *The Annals of Pharmacotherapy* 1999; *33*: 218-228
 74. Amsden GW et al. A study of the interaction potential of azithromycin and clarithromycin with atorvastatin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2002; *42*:444-9
 75. Garey KW et al. Lack of effect of zafirlukast on the pharmacokinetics of azithromycin, clarithromycin, and 14-hydroxyclearithromycin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; *43*:1152-5
 76. Greenblatt DJ et al. Inhibition of triazolam clearance by macrolide antimicrobial agents: in vitro correlates and dynamic consequences. *Clin Pharmacol Ther* 1998; *64*:278-85
 77. Apseloff G et al. Comparison of azithromycin and clarithromycin in their interactions with rifabutin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1998; *38*:830-5
 78. Rodvold KA et al. Intrapulmonary steady-state concentrations of clarithromycin and azithromycin in healthy adult volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; *41*:1399-402
 79. Patel KB et al. Comparison of bronchopulmonary pharmacokinetics of clarithromycin and azithromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; *40*:2375-9
 80. Yeates RA et al. Interaction between midazolam and clarithromycin: comparison with azithromycin. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996; *34*:400-5
 81. Singlas E. Clinical pharmacokinetics of Azithromycin. *Pathol Biol (Paris)* 1995; *43*:505-11
 82. Hopkins S. Clinical safety and tolerance of azithromycin in children. *J Antimicrob Chemother* 1993; *31* (Suppl E):111-7
 83. Hafner R et al. Tolerance and pharmacokinetic interactions of rifabutin and clarithromycin in human immunodeficiency virus-infected volunteers. *Antimicrob Ag Chemother* 1998; *42*:631-9
 84. Zimmermann T. Comparative tolerability of intravenous azithromycin, clarithromycin and erythromycin in healthy volunteers. *Clin Drug Invest* 2001; *21*:527-536

ALLEGATO A

Tabella delle evidenze dei principali studi valutati

N.	REFERENZA BIBLIOGRAFICA	DESCRIZIONE DELLO STUDIO	OBIETTIVI DELLO STUDIO	TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	N° PAZIENTI TRATTATI O VALUTATI	RISULTATI
1	Skerk V et al. <i>J Chemother</i> 2002; 14 (4): 384-9	Studio randomizzato, in aperto	Obiettivo: efficacia clinica e batteriologica	Azitromicina 500 mg/die os per 3 giorni da ripetere per 3 sett. vs Claritromicina 500 mg x2/die os per 15 giorni	123 pz non ospedalizzati con sintomi di prostatite cronica (sintomatica nel 75% dei pz) causata da Chlamydia trachomatis	Risoluzione clinica nel 70% dei pazienti e eradicazione della C. trachomatis nell'80% con azitromicina. Risoluzione clinica nel 71% dei pazienti e eradicazione della C. trachomatis nell'80% con claritromicina
4	Dunne M et al. <i>Clin Infect Dis</i> 2000; 31:1245-52	Multicentrico randomizzato, doppio cieco, double-dummy	End-point primario: negativizzazione di due emocolture successive alla 24° settimana	Azitromicina 250 mg/die os vs Azitromicina 600mg/die os vs Claritromicina 1 g/die os in 2 sommin per 24 settimane + etambutolo 800 mg o 1200 mg/die in base al peso del paziente	246 pz con HIV e culture positive per MAC	Analisi ad interim su 150 pz alla settimana 12: interrotto il braccio Azitromicina 250mg/die per inefficacia. E' continuato l'arruolamento per i due restanti bracci ma solo fino a 181 soggetti. Non emergono differenze significative nella risposta clinica e microbiologica tra Azitromicina 600mg/die e claritromicina 500mg x2/dei. (limite dello studio: non avere arruolato il numero di pazienti prefissato)
5	O'Doherty B, Muller O. <i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis</i> 1998; 17:828-338	Multicentrico randomizzato, in aperto	End-point primario: risposta clinica (risoluzione o miglioramento al gg 12-16 e al gg 19-23) e risposta microbiologica	Azitromicina 500 mg/die os per 3 giorni vs Claritromicina 500 mg/die os in 2 sommin per 10 giorni	203 pz (176 valutati) non ospedalizzati con diagnosi di CAP moderata (broncopolmonite e polmonite lobare) confermata radiologicamente	Differenza non statisticamente significativa tra i due gruppi (risposta clinica: 94% per azitromicina vs 95% per claritromicina). Eradicazione dei patogeni isolati: 97% nel gruppo azitromicina e 91% nel gruppo claritromicina. Incidenza di eventi avversi simile nei due gruppi
6	Ward TT et al. <i>Clin Infect Dis</i> 1998; 27:1278-85	Multicentrico randomizzato, in aperto il trattamento. (in cieco i risultati degli esami culturali ematici)	End-point primario: Determinazione quantitativa della batteriemia (clearance della batteriemia alla settimana 16, tempo medio di clearance della batteriemia)	Azitromicina 600 mg/die os + etambutolo vs Claritromicina 500 mg x2/die os + etambutolo (etambutolo 800mg/die se peso pz <60kg, 1200 mg/die se peso pz è ≥ 60 kg)	59 pz (valutati 37 per la determinazione quantitativa della della batteriemia e gli outcomes clinici) con HIV e culture positive per MAC	Studio interrotto dopo un'analisi ad interim per una significativa differenza tra i due trattamenti nella porzione di pazienti con emocolture negative alla 16° settimana (a favore della claritromicina).
9	Bradbury F. <i>J Antimicrob Chemother</i> 1993; 31 (Suppl E):153-62	Multicentrico randomizzato, in aperto	End-point primario: efficacia clinica (risoluzione o miglioramento al gg 10 o 14 e al follow-up gg 18 o 22) e efficacia microbiologica	Azitromicina 500 mg /die os per 3 giorni vs Claritromicina 500 mg/die os in 2 sommin per 10 giorni	510 pz (valutati 488 per l'end-point clinico e 142 per l'end-point microbiologico) ospedalizzati e non con diagnosi di LRTI (bronchite acuta, AIECB, solo 9 casi con polmonite) clinica e radiologica	Efficacia simile per l'outcome clinico tra i due gruppi a 10-14 giorni con risposta nel 94% per azitromicina e del 97% per la claritromicina (riconfermata al gg 18-22). Efficacia batteriologica simile (eradicazione dei batteri isolati del 100% per azitromicina vs 95% per claritromicina). Simile tollerabilità.

(segue) **ALLEGATO A****Tabella delle evidenze dei principali studi valutati**

N.	REFERENZA BIBLIOGRAFICA	DESCRIZIONE DELLO STUDIO	OBIETTIVI DELLO STUDIO	TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	N° PAZIENTI TRATTATI O VALUTATI	RISULTATI
12	Harris JA et al. <i>Pediatric Infect Dis J</i> 1998; 17:865-71	Multicentrico randomizzato, in doppio cieco	Obiettivo: risposta clinica ai gg: 2-5, 15-19, 4-6 settimane post terapia. Eradicazione microbiologica	Azitromicina 10 mg/kg/die gg 1 e 5 mg/kg/die dal 2 al 5 gg vs Amoxicillina/clav 40 mg/kg/die in 3 dosi per 10 giorni (per bambini da 6 mesi a 5 anni) Eritromicina 40 mg/kg/die in 3 dosi per 10 giorni (per bambini da 5 a 16 anni)	456 pz arruolati (420 pz valutati) pazienti pediatrici (età da 6 mesi a 16 anni) con diagnosi di CAP	Non rilevate differenze significative tra i due trattamenti per la risposta clinica (94,6% per il gruppo azitromicina vs 96,2% per il gruppo di confronto al gg15-19) e microbiologica. Minori eventi avversi legati al trattamento per azitromicina (11,3/ vs 31% nel gruppo di confronto)
15	Rizzato G. <i>Eur Respir J</i> 1995; 8:398-402	Studio pilota randomizzato, in aperto	End-point: efficacia clinica e microbiologica	Azitromicina 500 mg /die os per 3 giorni vs Claritromicina 500 mg/die os in 2 sommin per almeno 8 giorni	40 pz ospedalizzati (metà erano stati pretrattati senza risultati con beta- lattamici) con diagnosi di CAP clinica e radiologica (esclusi i pazienti ad alto rischio e con batteriemia)	Campione non sufficiente per ottenere dati statisticamente significativi. Tutti i pazienti nel gruppo azitromicina e tutti , tranne 2 , nel gruppo claritromicina sono guariti.
20	Romanelli G. <i>J Chemother</i> 2002; 14:609-17	Multicentrico randomizzato, in aperto	End-point primario: risposta clinica (cure + improvement) End -point secondario: risposta batteriologica Costo del trattamento	Meropenem 500 mg ev ogni 8 ore vs Imipenem/Cilastatin 500 mg ev ogni 8 ore vs Claritromicina 500 mg + amikacina 250 mg ev ogni 12 ore vs Claritromicina 500mg + ceftriaxone 1 g ev ogni 12 ore	204 (pz arruolati) pz > 70 anni ospedalizzati con CAP	Viene tabulato il confronto fra i primi due gruppi: Simile durata media del trattamento nei primi 2 gruppi (8,7 g; 9,1) Simile risposta clinica nei primi 2 gruppi (86,5%; 86,3%). Sono stati isolati i patogeni responsabili dell'infezione nel 48% dei casi (99). L'eradicazione è risultata in ordine rispettivamente del 77%, del 71% Tossicità simile La qualità metodologica dello studio è modesta.
31	Frank E et al. <i>Clin Ther</i> 2002; 24:1292-308	Multicentrico randomizzato, in aperto di fase IV	<i>Obiettivo:</i> confrontare efficacia e tollerabilità di levofloxacina vs azitromicina e ceftriaxone nel trattamento di CAP da moderata a severa in pazienti adulti ospedalizzati. <i>Outcome primario:</i> risposta clinica (cura o miglioramento) dopo 2-7gg dalla fine della terapia (post-therapy visit) o all'interruzione precoce di terapia nella popolazione clinicamente valutabile <i>Outcomes secondari:</i> valutati a 2-7gg dalla fine del trattamento o all'interruzione precoce di terapia: risposta microbiologica 1. per infezione 2. per microorganismo isolato dallo sputo 3. per microorganismo da isolamento ematico	Levofloxacina ev/po 500 mg/die VS Azitromicina ev 500 mg/die x ≥ 2 g + ceftriaxone 1 g/die x 2 gg, seguiti da azitromicina po 500 mg/die (a discrezione del clinico) Tutti i trattamenti hanno avuto una durata di 10 gg.	236 (ITT) (163 valutati clinicamente; 71 valutati per endpoint microbiologico) con diagnosi di CAP moderata o severa	<i>Outcome primario:</i> nessuna differenza statisticamente significativa (anche per le popolazioni ITT e microbiologicamente valutabili). <i>Outcomes secondari:</i> molto difficile trovare le informazioni relative ai singoli endpoints enunciati nei materiali e metodi; sembra comunque che i due tipi di trattamento siano equi-efficaci. Sicurezza: viene determinata su una popolazione di 231 pazienti . L'incidenza è maggiore per il comparator (9,3 VS 5,3%, nessuna indicazione sulla significatività statistica); effetti più comuni a carico di sistema GI e pelle (per il comparator) e pelle e SNC (per levo).

(segue) **ALLEGATO A****Tabella delle evidenze dei principali studi valutati**

N.	REFERENZA BIBLIOGRAFICA	DESCRIZIONE DELLO STUDIO	OBIETTIVI DELLO STUDIO	TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	N° PAZIENTI TRATTATI O VALUTATI	RISULTATI
36	DeAbate CA, et al. <i>Respir Med</i> 2000; 94:1029-37	RCT, in doppio cieco, multicentrico <i>Arruolamento:</i> ottobre 1998-aprile 1999 USA e Canada	<i>Obiettivo:</i> confrontare moxifloxacina e azitromicina in termini di efficacia e sicurezza nella AECB. <i>Outcome primario:</i> risposta clinica dopo 14-21gg dalla fine del trattamento (test-of-cure) <i>Outcomes secondari:</i> risposta batteriologica e tempo per l'eradicazione batterica. Sono state analizzate 3 popolazioni di pazienti: ITT, clinicamente valida (criteri definiti), microbiologicamente valida (con infezione pre-trattamento confermata) <i>Sicurezza:</i> determinata sulla popolazione ITT	Moxifloxacina po 400 mg/die x 5gg VS Azitromicina po 500 mg/die x 1g quindi 250 mg/die x 4gg	567 (ITT) (moxi: 283; Azitro: 284) 464 (valida clinicamente) (moxi: 221; azitro: 243) Gruppi omogenei per età (54 aa), % di maschi (5%), % di bianchi (a 65%), tipo di AECB , numero di esacerbazioni (2,2 negli ultimi 12 mesi), stato di fumatore (78-85%) numero di sigarette fumate /die (circa 26)	<i>Outcome primario:</i> stessa efficacia (88% della popolazione clinicamente valida). <i>Outcome secondario:</i> stesse % di eradicazione microbiologica sia alla fine del trattamento che dopo 14-21 gg (test-of-cure); maggiore efficacia di moxifloxacina nei cfr di H. influenzae e parainfluenzae. <i>Sicurezza:</i> incidenza maggiore di effetti avversi con moxifloxacina (22% VS 17%), gli effetti più frequenti sono a carico del sistema GI.
55	Paladino JA et al. <i>Chest</i> 2002; 122:1271-9	Multicentrico randomizzato, in aperto	End-point primario: costo per gg di ospedalizzazione; sono stati inoltre considerati i costi a tre livelli : livello 1: costo di acquisizione dei farmaci livelli 2: costi aggiuntivi legati ai farmaci livello 3: costo dell'ospedalizzazione dopo 10-14 giorni di terapia	Azitromicina 500 mg ev /die per 2-5 giorni, poi 500mg/die os per un totale di 7-10 giorni Vs Cefuroxima 750 mg ev ogni 8 ore per 2-7 giorni, cefuroxima axetil 500 mg per os bid per 7-10 giorni con o senza Eritromicina 500- 1000 mg ev ogni 6 ore/oppure 500 mg ogni 6 ore per os	403 (pz arruolati) pz con diagnosi clinica e radiografica di CAP (esclusi pz con allergia ai beta-lattamici, patologie cardiovascolari, renali, epatiche , ematologiche gravi, HIV, neoplasie, infezioni da Gram-negativi, non Haemophilus influenza, uso di antistaminici)	Non vi sono differenze significative nell'outcome clinico tra i due gruppi a 10-14 giorni dalla fine della terapia e a 4-6 settimane dopo la terapia. La terapia con azitromicina è risultata cost-effectiveness rispetto alla terapia con cefuroxima con o senza eritromicina (minori costi per la preparazione e somministrazione della terapia, minore durata della terapia, minori risorse richieste nella gestione del paziente e minore tempo di degenza). CERs = \$ 5.265 per azitromicina CERs = \$ 6.145 per cefuroxima (p=0,05).
56	Plouffe J et al. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> 2000; 44:1796-802	Somma di due studi: 1) comparativo, multicentrico, randomizzato, in aperto a gruppi paralleli 2) non-comparativo	Obiettivo: valutare l'efficacia di azitromicina ev seguita da azitromicina orale come regime in monoterapia . (risposta clinica: risoluzione e miglioramento dei sintomi clinici e degli esiti radiologici e la risposta microbiologica dopo 10-14 giorni dalla terapia e dopo 4-6 settimane.	<u>Studio comparativo:</u> Azitromicina 500 mg ev /die per 2-5 giorni, poi 500mg/die os per un totale di 7-10 giorni vs Cefuroxima 750mg ev ogni 8 ore per 2-7 giorni, cefuroxima axetil 500mg per os bid per 7-10 giorni con o senza Eritromicina 500 - 1000mg ev ogni 6 ore/oppure 500 mg ogni 6 ore per os per 21 giorni <u>Studio non comparativo:</u> Azitromicina 500 mg ev/die per 2-5 giorni, poi 500mg/die os per un totale di 7-10 giorni	pz di entrambi i sessi con più di 16 anni con diagnosi clinica e radiologica di CAP: 1) 414 pz arruolati nello studio comparativo ma valutati solo 268 (322 con analisi ITT) 2) 212 pz nello studio non comparativo, ma valutati 84	Lo studio presenta una serie di problemi metodologici: n. di pz arruolati molto superiore al n. di pz valutati (anche nell'analisi ITT) Inoltre la riduzione della durata del trattamento a favore dell'azitromicina, è ottenuto da un confronto fra due popolazioni diverse (non esplicitato il n. di pazienti valutati che assumevano l'associazione cefuroxime + eritromicina a causa del sospetto/diagnosi di polmonite atipica). Meno frequenti gli effetti avversi gastrointestinali (nausea e vomito) nel gruppo dell'azitromicina ma rispetto all'associazione cefuroxima + eritromicina.

(segue) **ALLEGATO A****Tabella delle evidenze dei principali studi valutati**

N.	REFERENZA BIBLIOGRAFICA	DESCRIZIONE DELLO STUDIO	OBIETTIVI DELLO STUDIO	TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	N° PAZIENTI TRATTATI O VALUTATI	RISULTATI
57	Finch R et al. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> 2002; 46:1746-54	RCT, multicentrico, in aperto Follow-up: 21-28gg dopo la fine del trattamento	Obiettivo: confrontare efficacia, sicurezza e tollerabilità di moxifloxacina ev seguita da moxifloxacina orale VS amoxicillina/acido clavulanico ev seguita da amoxicillina/acido (associato o meno a claritromicina) in pazienti adulti affetti da CAP e ospedalizzati Outcome primario: risposta clinica dopo 5-7gg dalla fine del trattamento nella popolazione PP Outcomes secondari nella popolazione PP: 1. risposta batteriologica dopo 5-7gg dalla fine del trattamento 2. risposta clinica e batteriologica al follow-up 3. tempo per la risoluzione della febbre 4. durata della terapia ev 5. durata del ricovero ospedaliero	moxifloxacina 400 mg/die ev x 3 gg + 400 mg/die per os x 7 -14gg VS amoxicillina/ac. clavulanico 1,2 g ev x 3/die x 3gg + amoxicillina/ac. clavulanico 625mg per os x 3/die -in associazione o meno con claritromicina per os/ev x 2/die	622 (ITT) moxi: 301; comparator: 321 538 (PP) moxi: 258; comparator: 280 Popolazioni omogenee (nessuna valutazione statistica): • età: circa 55aa • malattia broncopulmonare pre-esistente: circa 28% • fumatori: circa 60% • CAP severa: circa 50% dei pazienti • Agente causale identificato in circa il 60% dei pazienti (S. pneumoniae e H. influenzae i più comuni, microorganismi atipici isolati in circa il 14% dei pazienti)	Outcome primario (popolazione PP e ITT): la risposta clinica dopo 5-7gg dalla fine del trattamento è superiore* per la moxi VS il comparator (93,4% VS 85,4% dei pazienti). Outcomes secondari (popolazione PP e ITT): 1. risposta batteriologica dopo 5-7gg dalla fine del trattamento: maggiore* per moxi (93,7 VS 81,7%) [§] 2. risposta clinica e batteriologica [§] al follow-up: maggiore* per moxi 3. minore* tempo di risoluzione della febbre per moxi (2 VS 3gg) 4. risoluzione della febbre più veloce con moxi (no analisi statistica) 5. minore durata della terapia parenterale con moxi (no analisi statistica) NB: l'efficacia della moxi è > nei cfr di S. pneumoniae, H. influenzae, S. aureus, M. pneumoniae, Clamidia e L. pneumophila * statisticamente significativo [§] non valido per la popolazione ITT. Sicurezza: maggiore incidenza di effetti avversi durante la somministrazione ev (circa 26-27% per entrambi); incidenza eventi avversi: circa 39% per entrambi i farmaci; incidenza di eventi avversi gravi maggiore con amoxi/clav (16,5 vs 12,6%). Effetti più frequenti a carico del tratto GI
62	Bevan CD et al. <i>J Int Med Res</i> 2003; 31:45-54	Multicentrico randomizzato, in aperto	Obiettivo: efficacia e sicurezza di azitromicina in monoterapia o terapia combinata con metronidazolo vs due regimi standard di terapia per il trattamento della PID	Azitromicina 500 mg ev /die per 1g seguita da 250mg/die os per 2-7 giorni ± metronidazolo 500 mg ev tid per 2/die per 12-14 giorni vs terapia standard	309 pz con diagnosi di PID	I risultati sono simili nei tre gruppi per la risposta clinica: 97% per azitromicina da sola 98% per azitr. +metronidazolo 94,6% per il gruppo di confronto Tassi di eradicazione per C. trachomatis, Neisseria gonorrea e Mycoplasma Homini sovrapponibili.
63	Vergis EN et al. <i>Arch Intern Med</i> 2000; 160:1294-00	Multicentrico randomizzato, in aperto	Obiettivo: efficacia e sicurezza di azitromicina vs l'associazione cefuroxima + eritromicina come terapia empirica nella CAP	Azitromicina 500 mg ev/die per 2-5 giorni, poi 500mg/die os per 7-10 giorni Vs Cefuroxima 750 mg ev ogni 8 ore per 2-7 giorni, cefuroxima axetil 500 mg per os bid per 7-10 giorni + Eritromicina 500- 1000mg ev ogni 6 ore/oppure 500 mg ogni 6 ore per os per 21 giorni	167 pz arruolati 145 valutati adulti >18 anni ospedalizzati con diagnosi clinica e radiologica di CAP	La risoluzione clinica si ha nel 91% (61/67) nel gruppo azitromicina e nel 91% (71/78) nel gruppo di controllo.