

**ERYTROMYCINE EN DE HUIDIGE NEOMACROLIDEN:
KLINISCH GEBRUIK EN PERSPECTIEVEN**

F. Van Bambeke ¹, J. Verhaegen ², D. Tyteca ¹, R. Auckenthaler ³ et P.M. Tulkens ¹

¹Unité de pharmacologie cellulaire et moléculaire, Université catholique de Louvain, Bruxelles;

²Dienst voor Microbiologie, Universitaire Ziekenhuizen K.U.Leuven, Leuven

³Service de microbiologie, Hôpital cantonal et Université de Genève, Genève.

Sleutelwoorden: erytromycine, roxitromycine, claritromycine, diritromycine, azitromycine, miocamycine, ketoliden

Correspondentie-adres:

F. Van Bambeke

UCL 73.70 Mounierlaan 73

1200 Brussel

tel: 02/764.73.78

fax: 02/764.73.73

Email: vanbambeke@facm.ucl.ac.be

ABSTRACT

De macroliden zijn lang beschouwd als keuzeantibiotica bij de behandeling van Gram-positieve infecties [alternatief voor β -lactams] en infecties veroorzaakt door mycoplasmen of sommige intracellulaire bacteriën (o.a. *Legionella pneumophila*, *Chlamydia* spp.). De basismolecule, erytromycine, heeft echter belangrijke farmacotoxicologische nadelen die zijn therapeutisch gebruik beperken (maaginstabiliteit die de biologische beschikbaarheid vermindert en deze vooral zeer variabel maakt; korte halfwaardetijd; potentieel gevaarlijke medicamenteuze interacties; maagintolerantie). De neomacroliden (roxitromycine, claritromycine, diritromycine, azitromycine) worden sedert 1990 gebruikt en werden speciaal ontworpen als antwoord op deze bezwaren. Sommige macroliden, zoals azitromycine, vertonen een zeer belangrijke intracellulaire accumulatie en een zeer lange halfwaardetijd. Hun antibacteriële activiteit blijft echter fundamenteel gelijk aan deze van erytromycine (ook al kunnen aanzienlijke verschillen opgemerkt worden voor de in vitro activiteit tegen zeer specifieke pathogenen [bv. *Helicobacter pylori*]). Daarenboven bestaat er een volledige kruisresistentie tussen al deze derivaten en erytromycine. Miocamycine is, de enige in België gecommmercialiseerde vertegenwoordiger van de macroliden met 16 atomen en biedt het marginale voordeel van een activiteit tegen bacteriën met een geïnduceerde resistentie volgens het methylatie- of het effluxmechanisme. Als gevolg van de alarmerende stijging van de resistentie van *Streptococcus pneumoniae* tegen macroliden staat het gebruik van erytromycine, neomacroliden en miocamycine als eerstelijnsbehandeling van respiratoire infecties ter discussie tenzij bij vermoeden van atypische pneumonie. De huidige macroliden blijven daarentegen eerstelijnsantibiotica bij de behandeling van bepaalde genitale infecties, ulcus veroorzaakt door *Helicobacter pylori* (claritromycine in combinatie met een ander antibioticum en een

protonpompremer) en intracellulaire infecties in het algemeen. De ketoliden, waarvan de eerste vertegenwoordiger (telitromycine; HMR 3647) zich in het stadium van de registratie bevindt, zou de eerste veelbelovende vooruitgang kunnen betekenen voor de behandeling van infecties met macrolideresistente bacteriën, met behoud van de farmacologische en toxicologische voordelen van de neomacroliden.

Erytromycine was gedurende lange tijd het belangrijkste macrolide voor klinisch gebruik. Vanaf de jaren 1985-1990 hebben we echter de snelle en achtereenvolgende introductie gekend van nieuwe moleculen onder de naam «neomacroliden» (roxitromycine, claritromycine, diritromycine, azitromycine). Recenter werd een oud macrolide, miocamycine, op de Belgische markt geïntroduceerd. Hoewel al deze neomacroliden een antibacteriële activiteit vergelijkbaar met deze van erytromycine bezitten, en nauwelijks een antwoord geven op het probleem van de bacteriële resistentie tegen erytromycine, onderscheiden zij zich vrij duidelijk door hun farmacologie en hun grotere gebruiksveiligheid [1,2]. Een nieuwe subklasse van macroliden, de ketoliden, zou daarnaast een belangrijke doorbraak kunnen betekenen tegen bacteriën die resistent zijn tegen erytromycine en andere macroliden. Het leek ons dus nuttig de plaats van de macroliden opnieuw te definiëren, in functie van de klinische ervaring van de laatste jaren, en de evolutie van resistentie. Dit lijkt ons des te belangrijker omdat een gebrekkige kennis van de eigenschappen van deze moleculen, vooral inzake resistentiemechanismen, kan leiden tot een suboptimaal gebruik met een vals gevoel van veiligheid.

Algemene microbiologische eigenschappen van de macroliden

Alle macroliden met een belangrijke antibacteriële activiteit hebben een gemeenschappelijke chemische structuur bestaande uit een macrocyclische lactonring van 14, 15 of 16 atomen. Zoals in Figuur 1 aangetoond, is in alle macroliden, met uitzondering van de ketoliden, deze ring gesubstitueerd door enerzijds een aminosuiker (desosamine) en anderzijds een neutraal suiker (cladinose) ¹. Het is van essentieel belang te weten dat al de macroliden die thans voorgeschreven worden, gesynthetiseerd worden uitgaande van erytromycine of andere basismoleculen van de klasse der macroliden. Tot de eerste grote familie behoren de moleculen met 14 of 15 ringatomen en waarvan de basismolecule erytromycine is. Erytromycine bezit een ketonfunctie in positie 9 van de lactonring (geoxideerde koolstof [C=O], tussen twee

gereduceerde koolstoffen geplaatst [CH₂]) die van groot belang is voor de zuurstabiliteit van de molecule. De andere moleculen van de familie, met uitzondering van claritromycine, bezitten deze ketonfunctie niet meer. De tweede familie wordt gevormd door de moleculen met 16 atomen in hun macrocyclische lactonring. Zij bezitten geen ketonfunctie in hun ring. Deze familie, waarvan spiramycine de oudste molecule is, bestaat uit een reeks moleculen, waarvan alleen miocamycine in België voorgeschreven wordt (een halfsynthetisch derivaat verkregen op basis van midecamycine waarvan de structuur, weergegeven is in figuur 1).

Alle macroliden hebben een werkingsspectrum dat hoofdzakelijk gericht is op Gram-positieve bacteriën [3-5], behalve enkele Gramnegatieven met een groot medisch belang (*Neisseria* spp, *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter* spp., *Legionella pneumophila*, *Chlamydia* spp). De macroliden zijn ook actief tegen *Mycoplasma* spp. en verschillende atypische micro-organismen [*Rickettsia*, *Borrelia*, *Mycobacterium*] [3]. Tabel 1 toont de minimale inhiberende concentratie (MIC) van de diverse moleculen, voor de klinisch belangrijke gevoelige stammen.

De macroliden danken hun antibiotische activiteit aan hun binding met de 50S subeenheid van het bacteriële ribosoom. Hiebij hechten ze zich aan een zone van domein II (*hairpin* 35) en de peptidyl-transferase-lus in domein V, zodat een remming van de eiwitsynthese optreedt. Dit werkingsmechanisme impliceert dat de macroliden hoofdzakelijk bacteriostatisch zijn, behalve in zeer hoge concentratie. Het logische gevolg hiervan is dat, voor de meeste macroliden, de antibacteriële activiteit hoofdzakelijk bepaald wordt door de duur dat de concentratie op de infectieplaats hoger is dan de MIC [6,7]. Voor azitromycine echter hangt de activiteit meer af van de totale hoeveelheid antibioticum in het lichaam gedurende de behandeling, waarvoor de oppervlakte onder de curve (*Area Under the Curve* [AUC]) de ideale parameter is.

De resistentie tegen macroliden (andere dan de ketoliden), wordt meestal gecodeerd door plasmiden, wat een snelle verspreiding van de resistentie kan teweegbrengen. Het meest voorkomende resistentiemechanisme bestaat uit een methylatie van de bindingplaats voor het

antibioticum aan het ribosoom. Dit leidt tot kruisresistentie niet enkel tegen alle macroliden (behalve de ketoliden), maar ook tegen twee andere antibioticaklassen die werkzaam zijn door zich gedeeltelijk aan dezelfde plaats te binden, met name de lincosamiden (clindamycine en lincomycine) en de type B streptograminen, vandaar de term MLS_B -resistentie [3]. De fenotypische expressie van deze resistentie kan constitutief zijn, d.w.z. dat zij zich op een blijvende manier uitdrukt, waardoor de bacterie meteen resistent is tegen deze drie groepen van antibiotica. De resistentie kan ook induceerbaar zijn, d.w.z. dat de aanwezigheid van het antibioticum vereist is om de resistentie te ontwikkelen. In deze situatie zal het antibioticum de synthese van het methylatie-enzym induceren na herkenning van het antibioticum door een «sensor». Deze sensor is vrij specifiek voor macroliden met 14 of 15 atomen zodat de inductie enkel tot stand komt in aanwezigheid van deze antibiotica, maar niet bij blootstelling aan de macroliden met 16 atomen. Miacamycine, blijft dus actief tegen species die een induceerbare resistentie vertonen. Een belangrijk percentage van *Streptococcus pneumoniae* is thans macroliden-resistent op een constitutieve basis [8]. Deze pneumokokken hebben zeer hoge MIC-waarden. De toename van de resistentie verliep in België progressief van 11,5 % in 1988 tot 35 % in 1999. De resistentie van de groep A streptokokken (*S. pyogenes*) bedraagt 5 % in de Verenigde Staten maar bereikt 10 % in België [9], wat een verontrustend probleem zou kunnen worden. In Europa bestaat het meest voorkomende resistentiemechanisme van deze species uit een actieve efflux van het antibioticum². De resistentie tegen macroliden van *S. aureus* is meestal van het induceerbare type. De resistentie van *Haemophilus influenzae* ten slotte lijkt belangrijk (30 tot 50 %), maar het gaat hier om stammen met slechts licht verhoogde MIC's, zodat deze waarden in vergelijking met deze van de gevoelige stammen hoger liggen dan de voorgestelde breekpuntconcentraties. Bijgevolg lijkt over het algemeen de activiteit van de macroliden tegen *H. influenzae* beperkt [10]. Het werkelijk medisch belang van deze bacterie in respiratoire infecties is zeer omstreden [11].

Algemene farmacologische eigenschappen van de macroliden en logica van de ontwikkeling van halfsynthetische derivaten van erytromycine ("neomacroliden" met 14 en 15 atomen)

Drie eigenschappen zijn bij deze evaluatie belangrijk: de stabiliteit van de molecule in een zure omgeving, haar basisch karakter en haar vermogen om te binden aan het cytochroom P₄₅₀.

Erytromycine is relatief instabiel in de zure maaginhoud, wat zijn slechte biologische beschikbaarheid verklaart. Deze instabiliteit is zeer duidelijk te wijten aan enerzijds de ketonfunctie in C9 en anderzijds de hydroxylfunctie in C6. De nabijheid en de configuratie van deze beide functies maken een intramoleculaire cyclisatie mogelijk bij lage pH, wat leidt tot de vorming van microbiologisch niet-actieve producten (Figuur 2 [12]). De kennis van dit chemisch fenomeen maakte de synthese van stabielere derivaten mogelijk. Deze werden verkregen door de ketonfunctie in C9 te verwijderen (erytromycylamine, roxitromycine, azitromycine) of door de hydroxylfunctie in C6 te methyleren (claritromycine) (Figuur 1). De macroliden met 16 atomen, die de ketonfunctie niet hebben in de macrocyclische ring, zijn intrinsiek stabiel. De biologische beschikbaarheid van alle «neomacroliden» en van miocamycine is dus niet alleen beter dan die van erytromycine, maar is daarnaast ook veel constanter.

De macroliden zijn moleculen met goede vetoplosbaarheid en die ook basisch zijn. Dit laat hen toe gemakkelijk te diffunderen doorheen de celmembranen (vetoplosbaarheid) en tegelijkertijd te accumuleren in de zure cellulaire vacuolen, voornamelijk de lysosomen [13-14]). *In vivo* vertonen de macroliden dus een belangrijke weefselaccumulatie, zeker de moleculen met twee aminofuncties zoals erytromycylamine en azitromycine [15]. Dit verklaart enerzijds dat het distributievolume van deze moleculen veel hoger is dan dat van de meer polaire moleculen, zoals de aminoglycosiden of de β -lactams, en verklaart anderzijds de grote variatie van het distributievolume tussen de macroliden (tabel 2).

Tenslotte bindt erytromycine sterk aan het cytochroom P₄₅₀ (type 3A4), wat aan de basis ligt van zijn interacties met andere geneesmiddelen die normaal door tussenkomst van dit

cytochroom gemetaboliseerd worden [16]. Het metaboliseren van erytromycine door het cytochroom P₄₅₀ leidt tot de vorming van een geoxideerd derivaat dat met sterke affiniteit aan het cytochroom kan binden, waardoor dit laatste niet meer beschikbaar is voor het metaboliseren van andere geneesmiddelen [17]. Hun eliminatie is dus verminderd, wat kan leiden tot toxiciteit indien de niet-gemetaboliseerde medicatie zelf een ongewenste activiteit vertoont³. De binding aan het cytochroom P₄₅₀ 3A4 is zwakker (roxitromycine, claritromycine, miocamycine) tot zelfs zeer zwak (erytromycylamine, azitromycine). Tabel 3 vermeldt de medicamenteuze interacties waarmee de clinicus rekening moet houden bij het voorschrijven van de verschillende macroliden. .

Erytromycine

Van al de hierboven vermelde nadelen van erytromycine, kon alleen zijn instabiliteit in maagzuur gedeeltelijk worden opgelost door het gebruik van esters (hemisuccinaat, lactobionaat, enz.) die gewoonlijk stabiel zijn dan de erytromycinebase. Dit verklaart het grote aantal galenische vormen van erytromycine (zie tabel 4). De andere nadelen bleven echter grotendeels ongewijzigd, zodat het gebruik van erytromycine beperkt zou moeten blijven tot jonge patiënten of patiënten zonder bijzondere risico's, met een goede therapietrouw (4 toedieningen per dag) en een goede intestinale tolerantie en bij wie men de kans op medicamenteuze interacties kan uitsluiten.

Roxitromycine

Roxitromycine, verkregen door synthese uitgaande van erytromycine A, is intrinsiek zuurstabiel [18]. Dit maakt het mogelijk serumspiegels en AUC's te bereiken die aanzienlijk hoger zijn dan deze van erytromycine, wat een belangrijke dosisvermindering toelaat [19].

Roxitromycine behoudt fundamenteel het werkingsspectrum van erytromycine (tabel 1), weliswaar met een betere activiteit tegen bepaalde micro-organismen (*L. pneumophila*, *H. pylori*). De cellulaire accumulatie van roxitromycine is overigens 5 tot 10 keer hoger dan deze van

erytromycine met een verlenging van zijn serumhalfleven [20], zodat twee innames per dag volstaan. Roxitromycine is dus een beter alternatief dan erytromycine bij patiënten met problemen van therapietrouw. Roxitromycine kent ook minder medicamenteuze interacties (tabel 4).

Clarithromycine

Clarithromycine is ook een derivaat van erytromycine A maar met een methylgroep in positie C6 [21]. Dit antibioticum heeft hetzelfde werkingsspectrum als erytromycine, maar zijn MIC's liggen bijna systematisch één, twee of zelfs meer verdunningen lager. Bijgevolg kan clarithromycine een goede keuze zijn voor *L. pneumophila*, *H. pylori* en *Mycobacterium avium intracellulare* [22-23] (tabel 1). Zoals roxitromycine is clarithromycine intrinsiek stabiel in zuur midden en biedt het de mogelijkheid om hogere en constantere serumspiegels te bereiken dan erytromycine. Zijn cellulaire accumulatie is eveneens 5 tot 10 keer hoger dan deze van erytromycine. Zijn halfleven is slechts matig verhoogd, zodat bij tweemaal daagse dosering het bereiken van een concentratie hoger dan de MIC's gedurende 24 uur slechts mogelijk is indien deze MIC's voldoende laag zijn. Rekening houdend met de toename van de MIC's van vele micro-organismen is het niet uitgesloten dat het toedieningsschema van clarithromycine moet herzien worden. Ofwel zal men de dosis⁴ moeten opdrijven, ofwel de toedieningsfrequentie (3 toedieningen per dag). Clarithromycine wordt bij de mens gemetaboliseerd tot een microbiologisch actief derivaat (14-hydroxycarithromycine [24]). Het belang van dit fenomeen is echter niet duidelijk, want beide moleculen hebben ongeveer dezelfde levensduur en hetzelfde werkingsmechanisme. Clarithromycine geeft minder medicamenteuze interacties dan erytromycine (tabel 3; [25]), maar de Amerikaanse wetenschappelijke bijsluiter beveelt toch waakzaamheid aan bij het gelijktijdig voorschrijven van medicaties die door het cytochroom P₄₅₀ gemetaboliseerd worden. De interacties die het gevolg zijn van andere mechanismen dan remming van het cytochroom P₄₅₀ 3A4, moeten eveneens in rekening gebracht worden. Zij zijn een belangrijke niet

te verwaarlozen factor in de behandeling van *M. avium intracellulaire* infecties bij AIDS-patiënten⁵.

In het algemeen kan aan claritromycine, de voorkeur gegeven worden boven erytromycine wegens zijn betere maagtolerantie, zijn geringer aantal geneesmiddeleninteracties en, zijn eenvoudiger toedieningsschema. In vergelijking met de andere macroliden is claritromycine zeker de eerste keuze bij patiënten met *L. pneumophila*, *H. pylori* en *M. avium intracellulaire* infecties.

Erytromycylamine (diritromycine)

Erytromycylamine is een dibasisch derivaat van erytromycine A, verkregen door vervanging van de ketonfunctie in C9 door een primaire aminofunctie [26]. Erytromycylamine werd in de vorm van een prodrug, diritromycine, ontwikkeld. Deze molecule is microbiologisch inactief maar de binding is labiel in waterig milieu. Het vrijmaken van het actieve antibioticum vindt plaats in de darm en gedurende de intestinale resorptie van het product. De MICs voor erytromycylamine (en dus diritromycine) liggen beduidend hoger dan voor erytromycine (één of twee verdunningen) en het antibioticum is weinig actief tegen *C. trachomatis*. Op basis van die teleurstellende antibacteriële activiteit, is dirithromycine niet aan te bevelen voor de algemene praktijk.

Azitromycine

Azitromycine, een andere dibasische molecule afgeleid van erytromycine A, werd verkregen door uitbreiding van de macrocyclische ring in C9 met een stikstofatoom (N9a; aza functie) en gelijktijdige suppressie van de ketonfunctie in C9 [27, 28]. Het is dus eveneens een intrinsiek stabiele molecule. Zijn antibacterieel spectrum is vergelijkbaar met dat van erytromycine, maar met een aanzienlijke winst in activiteit tegen *H. influenzae* [78, 79] en *Moraxella catarrhalis*. *Chlamydia (trachomatis en pneumoniae)* zijn vrij gevoelig (tabel 1)⁶. Azitromycine vertoont een belangrijk postantibiotisch effect [84] en zijn activiteit wordt door

normaal serum gepotentieerd. Zijn opmerkelijkste eigenschap is zijn zeer grote cellulaire accumulatie [15, 29] die weefselconcentraties mogelijk maakt welke tot 100 keer hoger zijn dan de serumspiegels. Deze accumulatie is, geassocieerd met een sterke weefselretentie (halfleven van 50 tot 90 u) [30], wat waarschijnlijk te wijten is aan een reversibele binding van azitromycine aan de fosfolipiden in de lysosomen [31]. Deze beide eigenschappen verklaren zijn zeer bijzondere posologie. Meestal wordt azitromycine voorgeschreven gedurende 3 tot 5 dagen met eenmaal daagse toediening. Voor genitale infecties kan de therapie zelfs met één enkele toediening gerealiseerd worden. Daarnaast heeft azithromycine een duidelijke waarde bij de behandeling van infecties met intracellulaire pathogenen. Op basis van de klinische evaluaties die ter ondersteuning van zijn registratiedossier werden voorgesteld [32], blijkt dat dit schema therapeutische resultaten mogelijk maakt die vergelijkbaar zijn met deze van andere macroliden. Het mogelijke risico van snelle resistentieontwikkeling als gevolg van de aanwezigheid van lage serumspiegels van azitromycine staat ter discussie en blijft onbeantwoord. Recente studies zijn in dit opzicht nochtans eerder geruststellend [33]. Azitromycine heeft geen interacties met de meeste geneesmiddelen die in de klinische praktijk konden bestudeerd worden, met uitzondering van zuurremmers [34] (tabel 4). Azitromycine kan over het algemeen beschouwd worden als een keuzeantibioticum voor patiënten met infecties veroorzaakt door intracellulair gelokaliseerde micro-organismen. De originele posologie is ook van nut bij patiënten met een twijfelachtige therapietrouw. Azitromycine is ook nuttig bij patiënten die andere medicaties gebruiken. Zijn toedieningsschema kan ook een farmaco-economisch belang hebben [35]. Wegens zijn lage serumspiegels is azitromycine echter te vermijden bij invasieve infecties met risico op bacteriëmie (bv. pneumokokkenpneumonie).

Miocamycine

Miocamycine, een halfsynthetisch derivaat van midecamycine [36] is het enige macrolide met 16 atomen dat actief gecommmercialiseerd wordt in België. Het heeft een spectrum

vergelijkbaar met dat van de andere macroliden [37], maar zijn MIC's zijn over het algemeen iets hoger (tabel 1). De potentiële meerwaarde van miocamycine berust op het feit dat miocamycine noch door de «sensor» van de stammen met induceerbare macroliden-resistentie, noch door de effluxpompen voor de macroliden herkend wordt. Zoals hierboven beschreven moet dit voordeel sterk gerelativeerd worden voor *S. pneumoniae*, aangezien de pneumokok meestal een constitutieve resistentie tegen macroliden vertoont. Miocamycine zou wel kunnen gebruikt worden voor de behandeling van infecties veroorzaakt door groep A streptokokken (*S. pyogenes*), daar de macrolideresistente stammen meestal het effluxmechanisme vertonen. De activiteit van miocamycine tegen *S. aureus*, die resistent is tegen andere macroliden (meestal een geïnduceerde resistentie), is zonder twijfel zeer beperkt, gezien zijn bacteriostatische eigenschappen en de beschikbaarheid van andere bactericide alternatieven. De maagstabiliteit en dus ook de biologische beschikbaarheid van miocamycine zijn redelijk goed, maar zijn halfwaardetijd blijft vrij kort (tabel 2). Een driemaal daagse toediening is dus noodzakelijk, zeker indien men rekening houdt met een intrinsieke activiteit die meestal zwakker is dan deze van claritromycine. De medicamenteuze interacties van miocamycine zijn waarschijnlijk onbelangrijk wegens de algemeen geringe interactie tussen de macroliden met 16 atomen en het cytochroom P₄₅₀ 3A4.

Doordacht klinisch gebruik van de huidige macroliden

Het werkingsspectrum van de macroliden, waarbij men thans moet rekening houden met resistenties van bacteriën die vroeger als gevoelig werden beschouwd, en de beschikbare farmacologische eigenschappen maken het mogelijk om de indicaties van de huidige macroliden gemakkelijker te omschrijven. Deze indicaties en hun beperkingen zijn kort samengevat in tabel 5.

De moeilijkste indicaties waarmee de omnipracticus geconfronteerd wordt zijn: oorontsteking, sinusitis, bronchitis en pneumonie verworven buiten het ziekenhuis.

Bij acute faryngitis blijft penicilline in de parenterale vorm (penicilline G) of in de orale vorm (penicilline V; clometocilline) het eerstekeuze antibioticum. Oorontsteking en sinusitis stellen problemen van onvoldoende lokale concentraties bij *H. influenzae* infecties en van mogelijke ondoeltreffendheid bij infecties met resistente *S. pneumoniae*. Het voorschrijven van antibiotica bij deze infecties, die vaak ook spontaan genezen, verdient een kritische benadering [38]. Voorstanders van de antimicrobiële therapie zijn van mening dat de waargenomen daling van suppuratieve complicaties sinds de introductie van antibiotica, op zich hun gebruik rechtvaardigt.

Bij de pneumonie verworven buiten het ziekenhuis hebben verschillende Angelsaksische consensuspublicaties de macroliden aangewezen als eerstekeuze antibiotica bij patiënten jonger dan 60 jaar en zonder comorbiditeit [39]. De «*European Respiratory Society*» (1998) daarentegen stelt voor de behandeling te beginnen met een tweedegeneratiecefalosporine in combinatie met een macrolide. Hoewel de doeltreffendheid van de macroliden goed aangetoond werd bij patiënten waarbij geïsoleerde pathogenen (voornamelijk *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* en in zeldzamere gevallen *S. aureus*) vrij gevoelig waren kan men echter verwachten dat de situatie geheel anders kan zijn bij stammen met resistentie (bv. *S. pneumoniae*). Het moet ook onderstreept worden dat 23 % van de penicillinegevoelige en 34 % van de penicillineresistente pneumokokken ook resistent zijn tegen erytromycine [40]. Onder de penicillineresistente pneumokokken die tijdens 1999 in het referentielaboratorium werden onderzocht stelde men zelfs bij 58 % van de stammen gecombineerde resistentie met macroliden vast. Indien men na klinisch onderzoek rekening moet houden met *S. pneumoniae* (acute koorts, rillingen, pijn op de borst, longcondensatie), dan moet de voorkeur uitgaan naar een hoog gedoseerd penicilline (bv. amoxicilline) of eventueel een cefalosporine (type cefuroxime axetil). Op basis van deze elementen werd in België voorgesteld om de macroliden slechts als tweede keuze voor deze infecties te gebruiken [41]. Volgens een recent hoofdartikel [42] en de aanbevelingen van de «*Infectious Diseases Society of America*» [43] bestaan er maar weinig precieze gegevens die aantonen dat de toename van macrolideresistentie ook leidt tot een toename van het aantal

klinische mislukkingen. Belgische auteurs [41] vinden daarentegen dat de macroliden niet meer zouden mogen voorgeschreven worden als empirische monotherapie van eerste keuze bij respiratoire infecties. Systematische combinatietherapie van een macrolide en een β -lactam lijkt ons evenmin te verkiezen daar dit onvermijdelijk zou leiden tot een globale toename van het antibioticagebruik, wat zeer schadelijk is voor de volksgezondheid.

De plaats van de antibiotherapie in exacerbaties van chronische bronchitis is zeer omstreden. Verscheidene placebogecontroleerde studies wijzen immers op een minimaal tot zelfs afwezig voordeel van het voorschrijven van een antibioticum, [44]. Er bestaan geen duidelijke gestandaardiseerde diagnostische criteria voor deze pathologie en het blijft zeer moeilijk om de reële en primaire rol van een bacterie in een exacerbatie van chronische bronchitis aan te tonen. Deze patiënten worden ook regelmatig met antibiotica behandeld zodat ze dikwijls gekoloniseerd zijn met resistente bacteriën wat de keuze van de therapie verder bemoeilijkt. De basisbehandeling moet dus in de eerste plaats bestaan uit het verbeteren van de respiratoire functie, vooral door toediening van bronchodilatatoren en ondersteunende ademhalingstherapie. Als de clinicus opteert voor een behandeling met antibiotica, moet de keuze gebeuren op basis van de lokale epidemiologie, de gebruiksveiligheid en de posologie.

De ketoliden: de toekomst van de macroliden ?

Ketoliden werden gesynthetiseerd als antwoord op het probleem van de toenemende resistentie bij pneumokokken tegen erytromycine en de neomacroliden [45]. De ketoliden zijn macroliden zonder cladinose welke door een additionele ketonfunctie is vervangen. Het werkingsmechanisme van de ketoliden berust ook op een binding aan de 50S subeenheid van het bacteriële ribosoom, maar wordt gerealiseerd door de aanwezigheid van de alkylaryl zijketen die het affiniteitsverlies te wijten aan de vervanging van de cladinose door een ketonfunctie compenseert. Deze binding van de zijketen wordt niet verstoord door de methylering van het ribosoom. Bovendien induceren de ketoliden niet of nauwelijks de productie van methylase. Door

al deze factoren is hun activiteit gelijk aan of zelfs meestal groter dan die van erytromycine tegen gevoelige bacteriën en ze blijven zelfs actief tegen *S. pneumoniae*, die een constitutieve resistentie vertonen. Men kan verwachten dat de ketoliden een belangrijke plaats zullen krijgen bij de behandeling van respiratoire infecties, op voorwaarde dat resistenties, waarvan sommige reeds op een punctuele manier werden beschreven, uitblijven of zich zeker niet vlug zullen verspreiden. Dit kan enkel vermeden worden door een voorzichtig en rationeel gebruik van deze nieuwe moleculen, een regel die trouwens geldt voor alle antibiotica.

DANKBETUIGINGEN

De auteurs danken Prof. C. Carbon (*Centre hospitalo-universitaire Bichat/Claude Bernard* en *Université de Paris VI*, Parijs, Frankrijk) en Dr. Sc. Pharm. Ann Van Schepdael (Laboratorium voor Farmaceutische Chemie en Analyse van Geneesmiddelen, Katholieke Universiteit Leuven, Leuven) voor hun kritische lectuur van het manuscript. Mevr. N. Huys en Juffr. P. Tulkens waren behulpzaam bij de Nederlandse vertaling. F. Van Bambeke en D. Tyteca zijn respectievelijk *Chargé de Recherches* en *Aspirant* bij het Belgisch *Fonds National de la Recherche Scientifique*.

Voetnoten

1. Tot de klasse der macroliden rekent men vaak andere moleculen die ook een macrocyclische lactonring bevatten, maar zonder antibacteriële activiteit, en die andere farmacologische werkingen bezetten, zoals bv. tacrolimus (dat een immunosuppressief effect heeft en gebruikt wordt om afstotingsverschijnselen na transplantaties te verminderen) of bafylomycine (dat experimenteel gebruikt wordt om de pH van intracellulaire vacuolen te wijzigen). Deze moleculen vallen buiten het bestek van dit artikel.
2. Het bestaan van «antibiotische pompen» werd oorspronkelijk beschreven voor de tetracyclinen, maar blijkt nu voor een groot aantal geneesmiddelen te gelden, waaronder verschillende antibiotica. De impact van dit mechanisme zou zeer belangrijk kunnen worden, mocht het zich verspreiden [Zie “Om meer te weten”]. Het kan immers gecombineerd met andere mechanismen voorkomen waardoor een hoog resistentieniveau ontstaat. Bovendien maakt het, door de vermindering van de intrabacteriële antibioticumconcentratie, een gemakkelijkere selectie van resistente mutanten mogelijk.
3. Net als andere inhibitoren van het cytochroom P₄₅₀ 3A4, zoals ketoconazol, verlengt erytromycine de halfwaardetijd van terfenadine. Dit antihistaminicum bezit echter een antagonistische activiteit tegen de natriumkanalen van het myocard, wat een ontregeling van de transmembranaire natriumstromen teweegbrengt en ernstige aritmieën (inclusief «*torsades de pointes*») kan veroorzaken. Hetzelfde type van toxiciteit wordt waargenomen met andere geneesmiddelen, o.a. astemizol, het was ook een van de redenen voor de terugtrekking in 1999 van grepafloxacin en zeer recent voor de ernstige beperking van indicaties voor cisapride in de Verenigde Staten.
4. In dit kader werd een nieuwe galenische vorm van claritromycine op punt gesteld om een eenmaal daagse toediening van 1g actief product mogelijk te maken in de vorm van de unieke inname van twee verlengde afgiftetabletten van elk 500mg (39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, Calif., 1999; posters 1191 & 1758).

Met deze vorm, bereikt men dezelfde AUC's als met de tweemaal daagse inname van 500 mg claritromycine. Ook de minimale serumconcentraties zijn steeds hoger dan 0,7 µg/ml. Deze nieuwe galenische vorm is recent gecommmercialiseerd.

5. Claritromycine vermindert de digestieve absorptie van zidovudine (RETROVIR®)), maar dit effect kan worden vermeden door beide geneesmiddelen toe te dienen met een interval van minstens twee uur, en verhoogt de oppervlakte onder de curve met 40% van didanosine [VIDEX®]. Het mechanisme van deze interactie is nog onbegrepen.
6. Azitromycine heeft ook een zekere activiteit tegen de meeste Gramnegatieve bacteriën, dankzij een betere penetratie door hun buitenmembraan. Hoewel bij dieren interessante resultaten werden behaald, wordt azitromycine bij de mens niet gebruikt voor de behandeling van infecties met Gramnegatieve bacteriën tenzij dat ze erythromycine-gevoelig zijn.

7. LEGENDE VAN DE AFBEELDINGEN

Afbeelding 1

Algemene chemische structuur van de gecommmercialiseerde macroliden die in dit artikel beschreven worden en van telitromycine (HMR 3647; de onveranderde gedeelten van erytromycine zijn in stippellijn aangeduid). Al deze moleculen bezitten een aminofunctie (enkelvoudige pijl) op een suiker (desosamine) waaraan de molecule haar basisch karakter ontleent dat verantwoordelijk is voor haar cellulaire accumulatie. Erytromycylamine, azitromycine en telitromycine bezitten een tweede aminofunctie (dubbele pijl), hetgeen hun grotere intracellulaire accumulatie verklaart. Erytromycylamine is gecommmercialiseerd in de vorm van een prodrug, diritromycine.

Afbeelding 2

Mechanisme van de inactivatie van erytromycine in zuur milieu. De ketonfunctie in positie 9 kan reageren met de alcoholfunctie in C6, wat leidt tot de vorming van een hemiketal. Deze wordt omgezet in een spiroketal zonder enige antibiotische activiteit. Bij de neomacroliden (zie afbeelding 1) is dit nadeel weggewerkt door vervanging van de keton (roxitromycine, erytromycylamine, azitromycine) of van de alcohol (claritromycine) door andere chemische functies ([12]).

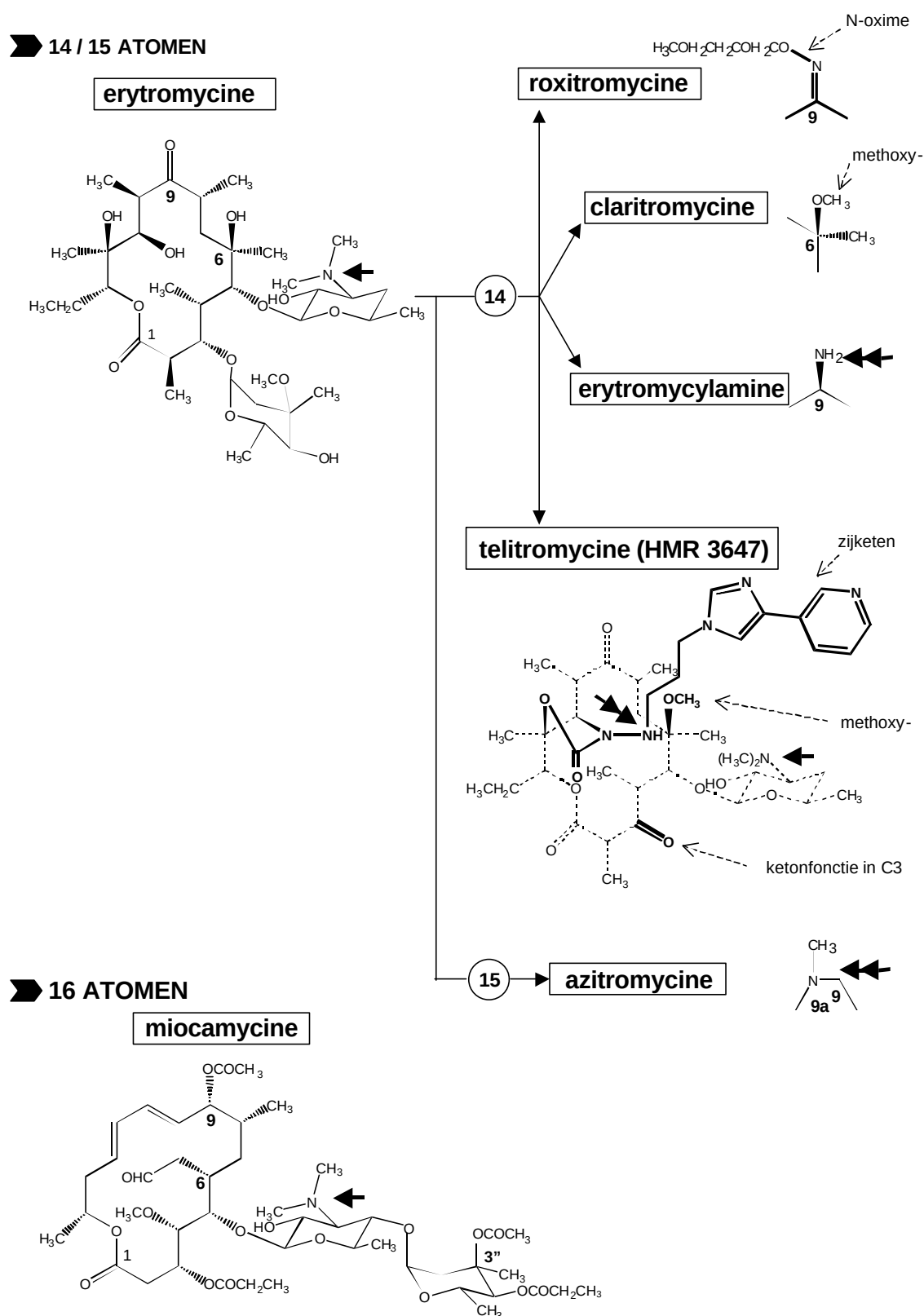
REFERENTIES

1. BAUERNFEIND A, JUNGWIRTH R, EBERLEIN E - Comparative pharmacodynamics of clarithromycin and azithromycin against respiratory pathogens. *Infection* 1995; **23**: 316-321.
2. AUCKENTHALER R - Macrolides *In* M Schorderet (ed) - Pharmacologie: des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques, pp. 789-796, Frison-Roche, Paris et Slatkine, Genève, 1998.
3. STEIGBIGEL NH - Macrolides and clindamycin. *In* GL Mandell, JE Bennett & R Dolin (ed) - Principles and Practice of Infectious Diseases (4th ed.), pp. 334-346, Churchill Livingstone, New York, 1995.
4. HAMILTON-MILLER JM - In-vitro activities of 14-, 15-, and 16-membered macrolides against gram-positive cocci. *J. Antimicrob. Chemother.* 1992; **29**: 141-147.
5. VISALLI MA, JACOBS MR, APPELBAUM PC - Susceptibility of penicillin-susceptible and -resistant pneumococci to dirithromycin compared with susceptibilities to erythromycin, azithromycin, clarithromycin, roxithromycin, and clindamycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997; **41**: 1867-1870.
6. CRAIG WA - Choosing an antibiotic on the basis of pharmacodynamics. *Ear Nose Throat J.* 1998; **77** (s6): 7-12.
7. VAN BAMBEKE F, TYTECA D, OUADHRIRI Y, TULKENS PM - Optimisation des traitements antibactériens sur base des propriétés pharmacodynamiques des antibiotiques. *Louvain Med.* 1999; **118**: 43-63.
8. LAGROU K, PEETERMANS WE, VERHAEGEN J, VAN LIERDE S, VERBIST L, VAN ELDERE J - Macrolide resistance in Belgian *Streptococcus pneumoniae* isolates is rarely due to efflux of the drug. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2000, **45**, 119-121.
9. DESCHMAEKER P, CHAPELLE S, LAMMENS C et al. - Macrolide resistance and erythromycin resistance determinants among Belgian *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus pneumoniae* isolates. *J. Antimicrob. Chemother.* 2000; **45**, 167-173.
10. BERRY V, THORBURN CE, KNOTT SJ, WOODNUT G - Bacteriological efficacies of three macrolides compared with those of amoxicillin-clavulanate against *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998; **42**: 3193-3199.
11. MOXON ER - *Haemophilus influenzae*. *In* GL MANDELL, JE BENNETT & R DOLIN (ed) - Principles and Practice of Infectious Diseases, pp. 2039-2045, Churchill Livingstone, New York, 1995.
12. KIRST HA, SIDES GD - New directions for macrolide antibiotics: pharmacokinetics and clinical efficacy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1989; **33**: 1413-1418.
13. DE DUVE C, DE BARSY Th, POOLE B, TROUET A, TULKENS P, VAN HOOFF F - Lysosomotropic agents. *Biochem. Pharmacol.* 1974; **23**: 2495-2531.
14. CARLIER MB, ZENEBERGH A, TULKENS PM - Cellular uptake and subcellular distribution of roxithromycin and erythromycin in phagocytic cells. *J. Antimicrob. Chemother.* 1987; **20(B)**: 47-56.

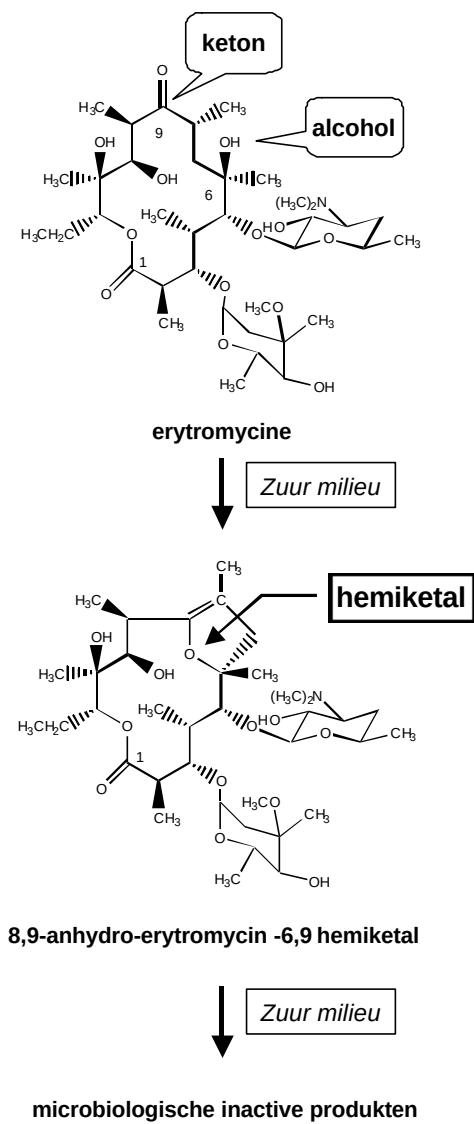
15. CARLIER MB, GARCIA-LUQUE I, MONTENEZ J-P, TULKENS PM, PIRET J - Accumulation, release and subcellular localization of azithromycin in phagocytic and non-phagocytic cells in culture. *Int. J. Tiss. React.* 1994; **16**: 211-220.
16. VON ROSENSTEIL NA, ADAM D - Macrolide antibacterials. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf.* 1995; **13**: 105-122.
17. PERITI P, MAZZEI T, MINI E, NOVELLI A - Pharmacokinetic drug interactions of macrolides. *Clin. Pharmacokinet.* 1992; **23**: 106-131.
18. GASC JC, D'AMBRIRES SG, LUTZ A, CHANTOT JF - New ether oxime derivatives of erythromycin A. A structure-activity relationship study. *J. Antibiot. (Tokyo)* 1991; **44**: 313-330.
19. NILSEN OG - Comparative pharmacokinetics of macrolides. *J. Antimicrob. Chemother.* 1987; **20(B)**: 81-88.
20. WISE R, KIRKPATRICK B, ASHBY J, ANDREWS JM - Pharmacokinetics and tissue penetration of roxithromycin after multiple dosing. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1987; **31**: 1051-1053.
21. MORIMOTO S, TAKAHASHI Y, WATANABE Y, OMURA S - Chemical modifications of erythromycins. I. Synthesis and antibacterial activity of 6-O-methylerythromycins A. *J. Antibiot. Tokyo* 1984; **37**: 187-189.
22. NEU HC - The development of macrolides: clarithromycin in perspective. *J. Antimicrob. Chemother.* 1991; **27**: 1-9.
23. PETERS DH, CLISSOLD SP - Clarithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1992; **44**: 117-164.
24. ADACHI T, MORIMOTO S, KONDOH H, NAGATE T, WATANABE Y, SOTA K - 14-Hydroxy-6-O-methylerythromycins A, active metabolites of 6-O-methylerythromycin A in human. *J. Antibiot. (Tokyo)* 1988; **41**: 966-975.
25. WOOD MJ - The tolerance and toxicity of clarithromycin. *J. Hosp. Infect.* 1991; **19(A)**: 39-46.
26. MASSEY EH, KITCHELL B, MARTIN LD, GERZON K, MURPHY HW - Erythromycylamine. *Tetrahedron Lett.* 1970, 157-160.
27. BRIGHT GM, NAGEL AA, BORDNER J et al. - Synthesis, in vitro and in vivo activity of novel 9-deoxy-9a-AZA-9a-homoerythromycin A derivatives: a new class of macrolide antibiotics, the azalides. *J. Antibiot.* 1988; **41**: 1029-1047.
28. DJOKIC S, KOBREHEL G, LOPOTAR N, KAMENAR B, NAGL A, MRVOS D - Erythromycin series. Part 13. Synthesis and structure elucidation of 10-dihydro-10-deoxy-11-methyl-11-azerythromycin A. *J. Chem. Res. (M)* 1988, 1239-1261.
29. GLADUE RP, SNIDER ME - Intracellular accumulation of azithromycin by cultured human fibroblasts. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1990; **34**: 1056-1060.
30. FOULDS G, SHEPARD RM, JOHNSON RB - The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J. Antimicrob. Chemother.* 1990; **25(A)**: 73-82.

31. VAN BAMBEKE F, MONTENEZ JP, PIRET J, TULKENS PM, COURTOY PJ, MINGEOT-LECLERCQ MP - Interaction of the macrolide azithromycin with phospholipids. I. Inhibition of lysosomal phospholipase A1 activity. *Eur. J. Pharmacol.* 1996; **314**: 203-214.
32. DUNN CJ, BARRADEL LB - Azithromycin. A review of its pharmacological properties and use as 3-day therapy in respiratory tract infections. *Drugs* 1996; **51**: 483-505.
33. RETSEMA JA - Susceptibility and resistance emergence studies with macrolides. *Int. J. Antimicrob. Agents* 1999; **11**: S15-S21.
34. NAHATA M - Drug interactions with azithromycin and the macrolides: an overview. *J. Antimicrob. Chemother.* 1996; **37(C)**: 133-142.
35. PETITTA A, HART SM, BAILEY EM - Economic evaluation of three methods of treating urogenital chlamydial infections in the emergency department. *Pharmacotherapy* 1999; **19**: 648-654.
36. OMOTO S, IWAMATSU K, NIIDA T - Modification of a macrolide antibiotic midecamycin (SF-837). I. Synthesis and structure of 9,3"-diacetylmidecamycin. *J. Antibiot. (Tokyo)* 1976; **29**: 536-548.
37. HOLLIDAY SM, FAULDS D - Miocamycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1993; **46**: 720-745.
38. RICHER M, DESCHENES M - Upper respiratory tract infections. In JT DIPIRO, RL TALBERT, GC YEE, GR MATZKE, BG WELLS & LM POSEY (ed) - *Pharmacotherapy. A pathophysiologic approach* (4th edition), pp. 1671-1684, Appleton & Lange, Stamford, Conn., 1999.
39. NIEDERMAN MS, BASS JB, CAMPBELL GD et al. - Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; **148**: 1418-1426.
40. VERHAEGEN J, VERBIST L - In vitro activity of 21 beta-lactam antibiotics against penicillin-susceptible and penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 1998; **41**: 381-385.
41. VALCKE Y, VAN LAETHEM Y, VAN ELDERE J, SIBILLE Y, VINCKEN W, GOOSSENS H - Diagnostic initial et démarche thérapeutique dans la pneumonie extra hospitalière de l'adulte immunocompétent. In *The Infectious Diseases Advisory Board* (ed) - (ouvrage collectif), 16 pp, Moreau Procomed, Bruxelles, 1999.
42. AMSDEN GW - Pneumococcal macrolide resistance - myth or reality. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999; **44**: 1-6.
43. BERNSTEIN JM - Treatment of community-acquired pneumonia -- IDSA guidelines. *Infectious Diseases Society of America. Chest* 1999; **115**: 9S-13S.
44. SAINT S, BENT S, VITTINGHOFF E, GRADY D - Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *J.A.M.A.* 1995; **273**: 957-960.
45. AGOURIDAS C, DENIS A, AUGER JM, BENEDETTI Y, BONNEFOY A, BRETIN F, TESSOT N - Synthesis and antimicrobial activity of ketolides (6-O-methyl-3-oxoerythromycin derivatives): a new class of antibacterials highly potent against macrolide-resistant and -susceptible pathogens. *J. Med. Chem.* 1998; **41**: 4080-4100.

FIGUUR 1



FIGUUR 2



Tabel 1: MIC's (minimale inhiberende concentraties) van de macroliden voor gevoelige species met klinisch belang

(Deze gegevens, met uitzondering voor erythromycine, verwijzen naar publicaties uit de periode van de commercialisering van de verschillende moleculen).

In vet en cursief worden MICs afgedrukt waardoor het antibioticum beter scoort dan de overige macroliden.

Species	Erytromycine	Roxitromycine	Clarithromycine	Diritromycine	Azitromycine	Miocamycine	Telitromycine
• <i>Staphylococcus aureus</i> ¹ (methicilline-gevoelig)	0.1-0.5	0.2-0.5	0.06-0.5	0.02-2	0.02-1	0.5-4	0.03-0.06
• <i>Streptococcus pneumoniae</i> ²	0.015-1	0.05-0.2	0.015-0.5	0.06-1	0.06-2	0.12-0.5	0.03 –0.25
• <i>Haemophilus influenzae</i>	1-8	1-8	1-8	0.2-32	0.2-4	0.1-16	2-4
• <i>Chlamydia pneumoniae</i>	0.06	0.25	0.007	0.5	< 2		0.015-2
• <i>Moraxella catarrhalis</i>	0.1-0.5	0.5-2	0.06-2	0.1-1	0.01-0.1		0.12
• <i>Legionella pneumophila</i>	0.1-1	0.06-0.5	0.1-0.5	0.5-4	0.125-0.5	0.1-0.5	0.06
• <i>Helicobacter pylori</i>	0.1	0.07	0.03	0.06-0.5	0.2		
• <i>Chlamydia trachomatis</i>	0.06-1	0.015-2	0.004-0.2	1	0.03-0.06	0.06	
• <i>Borrelia burgdorferi</i>	0.03-0.12	0.015-0.12	0.015-0.12	< 0.5	0.015-0.12		
• <i>Mycobacterium avium intracellulare complex</i>	32-64	8-32	0.5-8		8-32		

1 Volgens recente gegevens zijn ≈ 10 % van de methicilline - gevoelige en 80 % van de methicilline – resistente *S. aureus* niet meer gevoelig voor macroliden.

2 Meer dan 30 % resistentie in België (Zie tekst).

Tabel 2: Farmacokinetische parameters van de macroliden

Farmacokinetische parameter	Erytromycine (500mg)	Roxitromycine (150mg)	Claritromycine (250mg)	Diritromycine (500mg)	Azitromycine (500mg)	Miocamycine (600mg)*
Maximale serumspiegel (mg/l)	3	6,8	6,8	0,2-0,6	0,4	2-3
Tijd om maximale serumspiegel te bereiken na orale toediening (u)	1,9-4,4	2	2,7	3-5	2,5	2
Serum half-leven (u)	2	8-13	4,4	42	35-40	1
Distributievolume (l/kg)	0.64		3-4	11	23-31	
Biologische beschikbaarheid (a)		50 %	55 %	6-14%	37%	
Eiwitbinding	65-90	73-96	40-70	15-30	12-40	
Weefselconc./serumconc.	0,5	1-2	3-8	20-30	50-1150	
AUC (mg.u/l)	4,4-14	70	4,1	3,8	2-3,4	3
Eliminatieweg	Lever	Nieren (65%)	Lever (70%)	Lever (80-97%)	Lever	Lever (95%)

(a) De biologische beschikbaarheid van erytromycine is zeer afhankelijk van zijn galenische vorm en van de pH van de maag, maar bedraagt meestal minder dan 20 %.

* literatuur is arm aan goede en definitieve farmacokinetische parameters voor miocamycine.

Tabel 3: Geneesmiddelen waarvan de serumspiegel toeneemt bij toediening van macroliden [17]

	Toegediend geneesmiddel	besluit
Erytromycine	Terfenadine* (niet-sedatieve anti H1)	Gecontraïndiceerd
	Ergotamine	Gecontraïndiceerd
	Carbamazepine	Te vermijden
		Therapeutische follow-up en dosisvermindering met 25%
	Ciclosporine	Te vermijden
		Therapeutische follow-up en dosisvermindering met 50%
	Theofylline	Therapeutische follow-up indien serumconcentratie van theofylline > 12mg/l
		Therapeutische follow-up indien behandeling met erytromycine ≥ 7 dagen
	Digoxine	Te vermijden
		Therapeutische follow-up en dosisvermindering
	Benzodiazepines	Te vermijden
Roxitromycine	Bromocriptine	Dosisvermindering met 50%
	Orale anticoagulantia	Te vermijden
		Voorzichtigheid bij bejaarden
	Terfenadine* (niet-sedatieve anti H1)	Gecontraïndiceerd
	Ergotamine	Gecontraïndiceerd
Claritromycine	Ciclosporine	Te volgen
	Theofylline	Therapeutische follow-up indien serumconcentratie van theofylline > 12mg/l
	Bromocriptine	Te vermijden
	Terfenadine*	Gecontraïndiceerd
	Ergotamine	Gecontraïndiceerd
Claritromycine	Carbamazepine	Te vermijden
		Therapeutische follow-up en dosisvermindering met 25-50%
	Ciclosporine	Te vermijden
		Therapeutische follow-up en dosisvermindering
	Theofylline	Therapeutische follow-up en dosisvermindering
	Bromocriptine	Therapeutische follow-up indien serumconcentratie van theofylline > 12mg/l
	Anticoagulantia	Te vermijden
	Digoxine	Te volgen (onvoldoende gegevens)

Diritromycine	Ergotamine en niet-sedatieve anti-histaminica	gecontraïndiceerd uit veiligheidsoverwegingen
Azitromycine	Ergotamine en niet-sedatieve anti-histaminica	gecontraïndiceerd uit veiligheidsoverwegingen
Miocamycine	Ergotamine en niet sedatieve anti-histaminica	gecontraïndiceerd uit veiligheidsoverwegingen
	Carbamazepine	Te vermijden; Therapeutische follow-up en dosisvermindering met 15%
	Ciclosporine	Te vermijden; Therapeutische follow-up en dosisvermindering

* zie nota 3 bij de tekstvoetnoten

Tabel 4. Orale dosering van macroliden in de klinische praktijk^a

Wetenschappelijke naam (DCI)	Merkmamen	Dagelijkse dosis (volwassenen)	Dagelijkse dosis (kinderen)	Duur van de standaardbehandeling
Erytromycine (onder de vorm van ethylsuccinaat)	ERYTRO ERYTROCINE ERYTROFORTE MACROMYCINE	500mg 4X/dag ^b	12,5mg/kg 4Xdag	8 dagen
Roxitromycine	RULID CLARAMID	150mg 2X/dag	3mg/kg 2X/dag	8 dagen
Claritromycine	BICLAR ¹ MONAXIN HELICLAR ² MACLAR ³	250mg 2 X/dag ^c <i>250mg 3X/dag</i> zie nota 2 zie nota 3	7,5mg/kg 2 X/dag <i>7,5mg/kg 3 X/dag</i>	8 dagen zie nota 2 zie nota 3
Diritromycine	UNIBAC [®]	500mg 1X/dag		8 dagen
Azitromycine	ZITHROMAX ⁴	500mg 1X/dag of 500mg (dag 1) dan 250mg 1X/dag	10mg/kg (dag 1) dan 5mg/kg	3 dagen 5 dagen
Miocamycine	MERCED	600mg 2 X/dag <i>600mg 3X/dag</i>	25mg/kg 2 X/dag <i>25mg/kg 3 X/dag</i>	8 dagen

^astandaarddosis voor respiratoire infecties volgens de wetenschappelijke bijsluiters (de waarden in cursief zijn deze aanbevolen door de auteurs, rekening houdend met de gemiddelde waarde van de huidige MIC's voor de zogenaamd «gevoelige» bacteriën). De posologieën voor de andere infecties kunnen heel verschillend zijn (zie tekst, bijsluiters en wetenschappelijke monografieën).

^bde bijsluiter van Erytroforte[®] vermeldt 1000mg 2X/daags, maar stelt ook het schema voor van 500mg 4X/daags, wat ons meer geschikt lijkt op basis van de farmacodynamie.

^cde wetenschappelijke bijsluiter stelt een dosis voor van 500mg 2X/daags in geval van ernstige infectie.

¹ bestaat sinds kort in verlengde afgiftevorm (Biclar Uno[®]), toe te dienen in een dosis van 500mg (1X/daags). Deze dosis lijkt ons onvoldoende.

² HELICLAR is een speciaal presentatie van claritromycine (doos van 21 X 500 mg) voor de behandeling van infecties door *Helicobacter pylori* (maagulcus): 1 g p.d. in 2 giften gedurende 7 à 10 dagen

- ³ MACLAR is een speciale presentatie van claritromycine (doos van 60 X 500 mg) voor mycobacteriële infecties : beginnen met 1 g p.d. in 2 giften; indien nodig na 3 à 4 weken 2 g p.d. in 2 giften
- ⁴ de gewone presentatie (capsules) zijn in te nemen 1 uur vóór of 2 uur na de maaltijd om stoornissen van maagmotiliteit te voorkomen; sinds kort is azitromycine ook voorgesteld in de vorm van tabletten die tijdens het eten mogen worden ingenomen.

Tabel 5: Beredeneerd klinisch gebruik van de macroliden

Plaats van de macroliden	Indicatie	Oorzakelijke kiem(en)	Keuzemolecule(n)
Eerste keuze	<u>Genitale infecties</u>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	azitromycine
		<i>Chlamydia trachomatis</i>	azitromycine
		<i>Ureaplasma urealyticum</i>	
	<u>Atypische pneumonie</u>	<i>Legionella pneumophila</i>	claritromycine
		<i>Chlamydia pneumoniae</i>	claritromycine
		<i>Mycoplasma</i>	
	<u>MAC-infecties bij de immunodepressieve patiënt</u>	<i>Mycobacterium avium intracellulare</i> complex	azitromycine, claritromycine
	<u>Maagzweer</u>	<i>Helicobacter pylori</i>	claritromycine + nitro-imidazol + sterke zuurremmer
Alternatief	<u>Kinkhoest</u>	<i>Bordetella pertussis</i>	roxitromycine, azitromycine
	<u>Difterie</u>	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	roxithromycine, azitromycine
	<u>Infecties van huid en weke delen</u>	<i>Propionibacterium acnes</i>	claritromycine ¹
		<i>S. aureus</i>	rekening houden met resistentie
		<i>Borrelia burgdorferi</i>	claritromycine, azitromycine ²
	<u>Respiratoire infecties en KNO</u>		
	faryngitis	Viraal, <i>S. pyogenes</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	--- ³ (β-lactam)
	oorontsteking	Viraal, <i>S. pneumoniae</i> , <i>M.catarrhalis</i> , <i>H. influenzae</i>	--- ³ (β-lactam of macrolide) ⁴
	sinusitis	Viraal, <i>S. pneumoniae</i> , <i>M.catarrhalis</i> , <i>H. influenzae</i>	--- ³ (β-lactam of macrolide) ⁴
	bronchitis	Viraal, <i>S. pneumoniae</i> ,	--- ³ (β-lactam of macrolide) ⁴

		<i>M. catarrhalis</i> , <i>H. influenzae</i>	
	pneumonie verworven buiten het ziekenhuis	<i>S. pneumoniae</i> , (<i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i>), <i>C. pneumoniae</i> (kinderen)	β -lactam + macrolide indien kans op atypische pathogeen

¹ Volgens een aantal experts zijn er niet veel goede, gecontroleerde studies beschikbaar die besluiten tot de doeltreffendheid van orale antibiotica bij *acnes vulgaris*.

² *Borrelia burgdorferi*, de verwekker van Lyme-ziekte, is normaal gevoelig voor de macroliden, maar de klinische resultaten, inclusief deze met azitromycine, zijn eerder teleurstellend.

³ de systematische toediening van een antibioticum is dikwijls overbodig omdat een belangrijk deel van deze infecties door virussen veroorzaakt worden.

⁴ de keuze van de eventuele antibiotherapie moet steunen op de lokale epidemiologie (resistentie van *S. pneumoniae* en *H. influenzae* tegen macroliden en β -lactams).