

Azitromicin u liječenju asimptomatskih urogenitalnih infekcija uzrokovanih *Ch. Trachomatis*

Azithromycin in the Treatment of Ch. Trachomatis Asymptomatic Urogenital Infections

Višnja Škerk¹, Zvonimir Strpač², Slavko Schönwald¹, Bruno Baršić¹, Adriana Vince¹, Vladimira Kružić³, Nataša Šterk-Kuzmanović¹

¹Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

10000 Zagreb, Mirogojska 8

²PLIVA d.d., Zagreb

10000 Zagreb, Ulica grada Vukovara 49

³Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb

Sažetak Važnost otkrivanja i liječenja osoba s asimptomatskom infekcijom klamidijom trahomatis (KT) jest u prevenciji širenja infekcije i nastanka komplikacija infekcije u samih tih osoba. Cilj ovog rada bio je pronaći najučinkovitiju antimikrobnu terapiju asimptomatske urogenitalne klamidijске infekcije. U svih je bolesnika prema listi randomizacije primijenjena antimikrobna terapija, i to: 1) azitromicin 1 x 1,0 g, 2) azitromicin 1 x 0,5 g tijekom 6 dana; 3) doksiciklin 2 x 100 mg tijekom 7 dana i 4) doksiciklin 2 x 100 mg tijekom 14 dana. Bakteriološka ocjena djelotvornosti primijenjene terapije procijenjena je 3-4 tjedna nakon završenog liječenja. Kako ne postoji decidirani stav o liječenju asimptomatskih urogenitalnih infekcija klamidijom trahomatis, to je nakon provedenog antimikrobnog liječenja nužno provjeriti djelotvornost provedenog liječenja.

Ključne riječi: *Chlamydia trachomatis*, asimptomatska infekcija, liječenje

Summary The detection and treatment of persons with asymptomatic *Chlamydia trachomatis* (CT) infection is important in preventing the infection spread and the development of its complications. Objectives: To find the most effective antimicrobial therapy for the treatment of asymptomatic urogenital infection caused by *Chlamydia trachomatis*. The patients were randomized into 4 groups regarding antimicrobial therapy: 1) azithromycin 1x1.0 g in a single dose, 2) azithromycin 1x0.5 g for 6 days, 3) doxycycline 2x100 mg for 7 days, 4) doxycycline 2x100 mg for 14 days. Bacteriological efficacy was evaluated 3-4 weeks after the end of the treatment. There was no significant difference between the groups. Conclusion: Since no consensus has been reached on the treatment of asymptomatic CT urogenital infections and different therapy regimens, we recommend that the therapy efficacy be evaluated in every single case by one of the standardized microbiological methods.

Key words: *Chlamydia trachomatis*, asymptomatic infection, treatment

Klamidija trahomatis (KT) vodeći je bakterijski uzročnik spolno prenosivih bolesti (1, 2). Uzrokuje cervicitis, akutni uretralni sindrom u žena, uretritis i epididimitis u muškaraca, kroničnu bol u donjem dijelu trbuha, proktitis, konjunktivitis, perihepatitis te pneumoniju i konjunktivitis u dojenčadi (1-4). U više od polovice zaraženih žena i muškaraca infekcija je asimptomatskog ili vrlo blagog kliničkog tijeka, što je razlog da se ona ne prepozna i ne liječi, pa te osobe postaju stalni izvor zaraze u populaciji s mogućim teškim i nepopravljivim posljedicama (5). Širenjem klamidijске infekcije s donjeg dijela urogenitalnog sustava mogu nastati endometritis, upalna bolest male zdjelice, muški i ženski infertilitet, ektopična trudnoća te perzistentna, kronična klamidij-ska infekcija (6-8). Reaktivni artritis najčešće je povezan s prethodnom, posebice asimptomatskom, klamidijskom infekcijom i njegovo izlječenje korelira s eradikacijom KT-a (9, 10). O klamidiji trahomatis kao uzročniku kroničnog prostatitisa nema još definiranog stajališta (11-12).

Ispitivanje djelotvornosti antimikrobne terapije u asimptomatskih osoba inficiranih klamidijom trahomatis nije ekonomski isplativo i rutinski se ne provodi, a preporuka za liječenje jednokratnom primjenom 1 grama azitromicina (Sumamed, PLIVA) ili 2 x 100 mg doksiciklina (Hiromicin, PLIVA) tijekom 7 dana osniva se ponajprije na jednostavnosti primjene, dobroj podnošljivosti i izvrsnim terapijskim rezultatima u liječenju bolesnika s akutnim negonokoknim uretritisom/cervicitisom (13-19). Višegodišnje kliničko iskustvo u liječenju klamidij-skih infekcija i nedavno objavljena korelacija antimikrobnog liječenja simptomatskih i asimptomatskih infekcija donjeg dijela urogenitalnog trakta pokazali su da će

Napomena

U radu su izneseni preliminarni rezultati dijela ispitivanja obuhvaćenog znanstvenoistraživačkim projektom Ministarstva znanosti i tehnologije RH "Urogenitalne infekcije uzrokovane klamidijom trahomatis" (143004) koji je sufinanciran od PLIVE d.d. Zagreb.

tek analiza djelotvornosti različitih antimikrobnih shema liječenja asimptomatskih osoba na većem broju ispitanika dovesti do saznanja o eventualnoj potrebi mijenjanja preporuka za antimikrobno liječenje asimptomatskih osoba s dokazanom klamidijском infekcijom (20).

Cilj ovog rada bio je utvrditi koja je od četiri najčešće primjenjivane terapijske sheme u liječenju spolno prenosivih bolesti - azitromicin 1 x 1 g, azitromicin 1 x 500 mg/6 dana, doksiciklin 2 x 100 mg/7 dana i doksiciklin 2 x 100 mg/14 dana - najdjelotvornija u liječenju asimptomatskih urogenitalnih klamidijских infekcija.

Ispitanici i metode

U ovo randomizirano, komparativno, otvoreno ispitivanje uključeno je 60 ambulantnih bolesnika obaju spolova, starijih od 18 godina, s dijagnozom asimptomatske, urogenitalne, bakteriološki dokazane infekcije klamidijom trahomatis.

Mjesto ispitivanja: Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb.

Ispitivanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Klinike.

Vrijeme ispitivanja: 01.07.1998. do 31.12.1999. godine.

Prije uključivanja u ovo ispitivanje u svih je osoba kulturom (McCoy stanice, bojenje po Lugolu) i/ili DNK:RNK hibridizacijom (DIGENE Chlamydia trachomatis Test-Hybrid Capture II, DNK:RNK hibridizacija) potvrđena prisutnost klamidije trahomatis. Kod određivanja efikasnosti provedenog liječenja, pri kontrolnom pregledu, primjenjivana je metoda kojom je pri prvom pregledu dokazana klamidijска infekcija. U 21 ispitanika kod prvog pregleda paralelno su rabljene obje metode, i to naizmjenično, jedanput je najprije uzet otisak za kulturu, a zatim za DNK:RNK hibridizaciju, odnosno u sljedeće osobe, uzet je najprije otisak za DNK :RNK hibridizaciju, a zatim za kulturu.

Ni jedan bolesnik nije unatrag dva tjedna prije uključivanja u ovo ispitivanje bio liječen nekim antibiotikom i ni u jednog bolesnika nije dokazana paralelna infekcija gonokokom (bakterioskopski pregled i kultura *N. gonorrhoeae* iz obriska cerviksa i rektuma te obriska uretre u muškarca) i vaginalnim trihomonasom (bakterioskopski pregled i kultura obriska rodnice i uretre). Za vrijeme ovog ispitivanja, zbog mogućnosti reinfekcije, ispitanici su se suzdržavali od nezaštićenog spolnog odnosa. U svih ispitanika bili su odsutni simptomi i klinički znakovi urogenitalne infekcije. To su bile osobe čiji se partneri liječe od uretritisa, cervicitisa i uretralnog sindroma, žene sa spontanom pobačajem i izvanmaterničnom trudnoćom u anamnezi, žene i muškarci tijekom obrade infertiliteta, žene koje se pripremaju za trudnoću, osobe koje se pretražuju zbog straha od zaraze te osobe kojima predstoje različite operacije na urogenitalnom traktu. U ovo ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s reaktivnim artritisom, niti bolesnici s kroničnim prostatitisom.

Nakon potvrđene klamidije trahomatis u kulturi i/ili DNK:RNK hibridizacijom iz obriska endocerviksa i/ili uretre, u

svih je bolesnika prema listi randomizacije primijenjena antimikrobna terapija, i to:

1. azitromicin 1 x 1,0 g (15 ispitanika),
2. azitromicin 1 x 0,5 g/6 dana (15 ispitanika),
3. doksiciklin 2 x 100 mg/7 dana (15 ispitanika) i
4. doksiciklin 2 x 100 mg/14 dana (15 ispitanika).

Jednaka terapija primijenjena je i u partnera.

Izolacija klamidije trahomatis i/ili DNK:RNK hibridizacija iz obriska uretre i/ili endocerviksa, ponovljene su 3-4 tjedna nakon terapije.

Izolacija klamidije trahomatis (McCoy stanice, bojenje po Lugolu) rađena je u Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo, a sve ostale laboratorijske pretrage u laboratorijima Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu.

Statistička značajnost opaženih razlika dokazana je dvo-smjernim Fisherovim egzaktnim testom.

Rezultati

Ispitivane su 44 bolesnice i 16 bolesnika s asimptomatskom urogenitalnom klamidijском infekcijom prosječne dobi 37,5 godina (tablica 1; SD \pm 11,4; raspon 21-68 godina).

Izrazito je viša incidencija klamidijске infekcije u seksualno najaktivnijim dobnim skupinama (u dobi od 20 do 49 godina bilo je 85% ispitanika). Laboratorijska potvrda klamidijске infekcije u asimptomatskih osoba prikazana je tablicom 2. U svih 16 ispitanika muškog spola uzet je otisak uretre za izolaciju klamidije trahomatis, a klamidija je izolirana iz 14 uzoraka (87,5%). U 10 osoba muškog spola uzet je otisak uretre za DNK:RNK hibridizaciju, a klamidija je dokazana u 8 (80%). Od 20 uzetih obrisaka uretre za izolaciju klamidije u ispitanika, klamidija je izolirana u 17 (85%). Od 30 uzetih obrisaka endocerviksa za izolaciju klamidije, klamidija je izolirana u 24 (80%). Otisak endocerviksa za DNK:RNK hibridizaciju uzet je u 25 bolesnica, a klamidija trahomatis dokazana je u 21 (84%). Klamidija trahomatis dokazana je u 3 ispitanice istodobno kulturom u obrisku uretre i endocerviksa te DNK:RNK hibridizacijom iz obriska endocerviksa, u 5 ispitanica istodobno kulturom i DNK:RNK hibridizacijom iz obriska endocerviksa, u 4 ispitanice istodobno kulturom iz obriska uretre i obriska endocerviksa i u 3 ispitanice istodobno kulturom iz obriska uretre i DNK:RNK hibridizacijom iz obriska endocerviksa.

Bakteriološka ocjena djelotvornosti različitih shema antimikrobnog liječenja asimptomatske klamidijске infekcije prikazana je na tablici 3. Iako je vidljiva upadljivo viša eradikacija u skupinama koje su liječene azitromicinom 1x0,5 g tijekom 6 dana (86,6%) i doksiciklinom 2 x 100 mg tijekom 14 dana (80%), to se nije pokazalo statistički značajno različito od eradikacije postignute primjenom azitromicina 1 x 1 g jednokratno (53,5%) i doksiciklina 2 x 100 mg tijekom 7 dana (66,6%) (azitromicin 1 x 1 g/azitromicin 1 x 0,5 g tijekom 6 dana - p = 0,0543;

azitromicin 1 x 1 g/doksiciklin 2 x 100 mg tijekom 7 dana - $p = 0,3552$; azitromicin 1 x 1 g/doksiciklin 2 x 100 mg tijekom 14 dana - $p = 0,2453$; azitromicin 1 x 0,5 g tijekom 6 dana/doksiciklin 2 x 100 mg tijekom 7 dana - $p = 0,1949$; azitromicin 1 x 0,5 g tijekom 6 dana/doksiciklin 2 x 100 mg tijekom 14 dana - $p = 0,5$; doksiciklin 2 x 100 mg tijekom 7 dana/doksiciklin 2 x 100 mg tijekom 14 dana - $p = 0,3408$).

Tablica 1. Bolesnici s asimptomatskom klamidijskom infekcijom

Dob / Spol	Muški	Žene
18-19	0	0
20-29	3	14
30-39	6	12
40-49	4	12
50-59	2	5
60-69	1	1
70 -	0	0
Ukupno:	16	44

Tablica 2. Laboratorijska potvrda klamidijske infekcije u asimptomatskih osoba

Metoda	Ispitanici		
	Muški (n=16)	Žene (n=44)	
	Obrisak uretre	Obrisak uretre	Obrisak endocerviksa
KULTURA McCoy, Lugol	14/16 * (87,5%)	17/20 (85%)	24/30 (80%)
DNK : RNK hibridizacija	8/10 (80%)	-	21/25 (84%)

* broj pozitivnih nalaza/broj uzoraka

Tablica 3. Bakteriološka ocjena djelotvornosti antimikrobnog liječenja asimptomatske urogenitalne klamidijske infekcije

Ishod liječenja	Primijena terapija			
	Azitromicin 1 x 1 g (n = 15)	Azitromicin 1 x 0,5 g/6 dana (n = 15)	Doksiciklin 2x100 mg/7 dana (n = 15)	Doksiciklin 2x100 mg/14 d. (n = 15)
Eradikacija	8	13	10	12
Perzistencija	7	2	5	3

Rasprava

Najbolja prevencija nastanka klinički teških oblika i komplikacija klamidijske infekcije, a za što su jednako odgovorne i simptomatska i asimptomatska infekcija, jest brza i pouzdana dijagnostika, učinkovita terapija obaju partnera sa svrhom eradikacije uzročnika i duže praćenje bolesnika nakon završenog liječenja. Osobe s asimptomatskom infekcijom ili s posve blagim kliničkim simptomima

stalan su izvor klamidijske zaraze u populaciji, pa je po sve jasno da je korisnost njihova otkrivanja i liječenja kako u prevenciji širenja infekcije tako i u prevenciji nastanka komplikacija klamidijske infekcije samih tih osoba.

Troškovi dijagnosticiranja i liječenja asimptomatski inficiranih osoba unutar cjelokupne populacije su veliki, a nema jamstva da bi rezultati takvog ispitivanja doveli do značajnijeg smanjenja učestalosti komplikacija klamidijske infekcije (21). Klamidijsku infekciju treba tražiti ondje gdje je ona očekivana i najopasnija, a to su:

- žene u prvom tromjesečju trudnoće,
- seksualno aktivne žene mlađe od 25 godina,
- žene i muškarci s jednim ili više novih seksualnih partnera u protekloj godini,
- žene sa simptomima cervicitisa
- te osobe koje se javljaju na pregled zbog sumnje na spolno prenosive bolesti (13-15; 21-23).

Iako je izolacija KT-a na kulturi stanica (McCoy, HeLa) još uvijek zlatni standard, za otkrivanje asimptomatske klamidijske infekcije u žena preporuča se pregled obriska endocerviksa enzimskim imunotestom ili DNK amplifikacijskim testom, a u muškaraca pregled mokraće kombinacijom leukocitnog esteraznog testa i enzimskog imunotesta (13, 14, 23). Pretraga mokraće lančanom reakcijom ligaze preporuča se za otkrivanje asimptomatske klamidijske infekcije i za praćenje uspješnosti antimikrobnog liječenja (24).

KT je *in vitro* dobro osjetljiv na tetraciklin, doksiciklin, eritromicin, azitromicin, rifampicin, ofloksacin i klindamicin (25). Liječenje klamidijskog uretritisa/cervicitisa provodi se doksiciklinom 2 x 100 mg tijekom 7 dana, ofloksacinom 2 x 300 mg ili 1 x 400 mg tijekom 7 dana, eritromicinom 2 x 500 mg tijekom 14 dana ili 4 x 500 mg tijekom 10 dana te azitromicinom (2, 16, 26). Jednokratna primjena 1 grama azitromicina ima neosporne prednosti, odličan terapijski učinak, jednostavnu primjenu i beznačajne nuspojave (17-19). Akutni klamidijski cervicitis/uretritis može se nadalje uspješno liječiti doksiciklinom u dozi 1 x 100 mg tijekom 7 dana, roksitromicinom i klaritromicinom (2, 27-28).

U ovom komparativnom, randomiziranom ispitivanju uspoređivali smo efikasnost različitih shema provedenog antimikrobnog liječenja. Visok stupanj eradikacije klamidijske trahomatis postignut je kod primjene azitromicina 1 x 0,5 g tijekom 6 dana (86,6%) i doksiciklina 2 x 100 mg tijekom 14 dana (80%). To se međutim nije pokazalo statistički značajno različitim prema eradikaciji postignutoj kod primjene azitromicina 1 x 1 g jednokratno (53,5%) i doksiciklina 2 x 100 mg tijekom 7 dana (66,6%).

Kako su ovo samo preliminarni rezultati, a ovaj znanstvenoistraživački projekt još se nastavlja u daljnje tri godine, to se nadamo da ćemo uspjeti doći do postavljenog cilja i preporuka za antimikrobnu terapiju asimptomatske klamidijske infekcije.

Zaključak

Dokaz prisutnosti *Chlamidiae trachomatis* u asimptomatskih osoba otkriva izvor spolno prenosive bolesti, ali i osobu koju je zbog mogućnosti progresije klamidijske

infekcije i prijeteci komplikacija potrebno liječiti. Kako ne postoji decidirani stav o liječenju asimptomatskih urogenitalnih infekcija klamidijom trachomatis, to je nakon provedenog antimikrobnog liječenja nužno provjeriti njegovu djelotvornost.

Literatura

- JONES RB. Chlamydia trachomatis (trachoma, perinatal infections, lymphogranuloma venereum and other genital infections). U Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ur. Principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone; 1995:1679-93.
- PECHERE JC, ur. Intracellular bacterial infections. Cambridge: Medical Publications; 1996: 59-64.
- BUTKOVIĆ D, ĐELMIŠ J, ŠOBAT H. Upale ženskih spolnih organa uzrokovane Chlamidom trachomatis. Liječ Vjesn 1989;111:296-300.
- HOUSEN AA, O FARRELL N, van den ENDE J. Microbiology of acute epididymitis in a developing community. Genitourin Med 1993;69:361-3.
- QUINN TC, GAYDOS C, SHEPHERD M. et al. Epidemiologic and microbiologic correlates of Chlamydia trachomatis infection in sexual partnerships. JAMA 1996;276:1737-42.
- DIETERLE S. Chlamydia infections in gynecology and obstetrics. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1995;55:510-7.
- SKOLNIK NS. Screening for Chlamydia trachomatis infection. American family Physician 1995;51:821-6.
- ŽELE STARČEVIĆ L. Učestalost dubokih klamidijskih infekcija u našoj populaciji i njihov utjecaj na fertilitet. Zagreb: Medicinski fakultet, 1996. 54 str. Magistarski rad.
- BRAUN J, EGGENS U, SIEPER J. Principles of therapy in reactive arthritis. Wiener Klinische Wochenschrift 1994;106:259-64.
- KVIEN TK, GLENNAS A, MELBY K. Management of reactive arthritis. Folia rheumatologica. Basel: Ciba-Geigy; 1996:11-5.
- SHORTLIFFE LM, SELLERS RG, SCHACHTER J. The characterization of nonbacterial prostatitis: Search for an etiology. Journal of Urology 1992;148:1461-66.
- GUMUS B, SENGIL AZ, SOLAK M, et al. Evaluation of non-invasive clinical samples in chronic chlamydial prostatitis by using in situ hybridization. Scand J Urol Nephrol 1997;31: 449-51.
- GENC M, MARDH A. A cost-effectiveness analysis of screening and treatment for Chlamydia trachomatis infection in asymptomatic women. Annals of Internal Medicine 1996; 124 (1 Pt1):1-7.
- GENC M, RUNSUVAARA L, MARDH PA. An economic evaluation for Chlamydia trachomatis in adolescent males. JAMA 1993;270:2057-64.
- SCHIOTZ HA, CSANGO PA. Asymptomatic genital infection by Chlamydia trachomatis in women. A cost analysis of control check-ups. Tidsskrift for Den Norske Laegeforening 1991; 111:848-50.
- Centers for Disease Control and Prevention. 1998. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases MMWR 1998 (NO.RR-1):49-59.
- STAMM WE. Azitromycin in the treatment of uncomplicated genital chlamydial infections. American Journal of Medicine 1991; 91(3 A):19-22.
- THORPE EM Jr, STAMM WE, HOOK EW 3 rd, et all. Chlamydial cervicitis and urethritis: single dose treatment compared with doxycycline for seven days in community based practices. Genitourinary Medicine 1996;71:93-7.
- SCHÖNWALD S, ŠKERK V, VINCE A, STRUGAR J. Kliničko ispitivanje djelotvornosti i podnošljivosti azitromicina u bolesnika s klamidijskim cervicitisom/uretritisom. Pharmaca 1997;36:59-66.
- ŠKERK V, SCHÖNWALD S, BARŠIĆ B, CAR V, KRUŽIĆ V. Klamidija trachomatis u urogenitalnim infekcijama. Pharmaca 1999;37:75-86.
- DAVIES HD, WANG EE. Periodic health examination, 1996 update: 2. Screening for Chlamydial infections. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. CMAJ. 1996;154:1631-44.
- MARTIN DH. Chlamydial infections. Medical Clinics of North America 1990;74:1367-87.
- De PUNZIO C, NERI E, METELLI P. et all. Epidemiology and therapy of Chlamydia trachomatis genital infection in women. Journal of Chemotherapy 1992;4:163-6
- OH MK, SMITH KR, O CAIN M. et all. Urine-based screening of adolescents in detention to guide treatment for gonococcal and chlamydial infection. Translating research into intervention. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine 1998;152:52-6
- SCHACHTER J, STAMM WE. Chlamydia. U: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH ur. Manual of Clinical Microbiology, Washington: ASM Press, 1995:669-77.
- MAJERONI BA. Chlamydial cervicitis: complications and new treatment options. American family Physician 1994; 49:1825-9.
- ROSALES M, DOMINGUEZ V, BONACHO I, VIDAL X. Roxithromycin versus doxycycline in the treatment of Chlamydia trachomatis cervicitis in asymptomatic women. Revista Clínica Española 1993;192:253-5
- BAHAL N, NAHATA MC. The new macrolide antibiotics: azithromycin, clarithromycin and roxithromycin. Ann Pharmacother 1992;26:46-55.