



## Clarithromicina ed eventi cardiovascolari

**Data** 19 maggio 2013  
**Categoria** scienza

L'uso molto diffuso di antibiotici macrolidi ha ultimamente destato preoccupazioni circa il loro possibile effetto deleterio su morbilità e mortalità cardiovascolare. Uno studio retrospettivo sull'uso di eritromicina in 1.249.943 pazienti ha identificato un aumento significativo delle morti per malattia cardiovascolare. Un altro macrolide, l'azitromicina, ha mostrato di avere un'associazione simile con l'aumento di morti cardiovascolari durante il tempo della somministrazione. Lo studio CLARICOR (Trial sugli effetti della Claritromicina su Mortalità e Morbidità in Pazienti con Malattia Cardiaca Ischemica) è un trial in doppio cieco, controllato verso placebo che ha mostrato che un uso di due settimane di claritromicina ha aumentato significativamente la mortalità cardiovascolare e da tutte le cause in pazienti con malattia coronarica ma senza evidenza di infezioni respiratorie. Questi risultati sono significativi perché l'aumento di mortalità persisteva per tre anni dopo la sospensione del farmaco. Questi risultati si sono consolidati in una recente metanalisi di 17 trials di antibiotici nella malattia coronarica che ha mostrato aumentata mortalità a lungo termine dopo macrolidi, dovuta principalmente all'aumento di morti per cause cardiovascolari (1).

Per valutare l'associazione tra uso di claritromicina ed eventi cardiovascolari, gli autori di questo studio osservazionale hanno valutato due set di dati raccolti in maniera prospettica, in un setting di riacutizzazioni di BPCO ed uno di polmoniti acquisite in comunità. Il set di dati relativo alle riacutizzazioni di BPCO includeva pazienti ricoverati in uno di 12 ospedali in UK tra il 2009 e il 2011; lo studio di coorte Edimburgh includeva pazienti ricoverati al NHS Lothian Hospitals tra il 2005 e il 2009. Sono stati ricoverati 1343 pazienti con riacutizzazioni di BPCO e 1631 pazienti ricoverati con polmonite acquisita in comunità. Misure di esito la HR per eventi cardiovascolari a un anno (definiti come ricovero in ospedale per sindrome coronarica acuta, scompenso cardiaco, grave aritmia, o morte cardiaca improvvisa) e il ricovero per sindrome coronarica acuta (infarto miocardico acuto con elevazione dell'ST, infarto miocardico senza elevazione dell'ST e angina instabile). Esiti secondari tutte le cause di mortalità ad un anno.

### Risultati

Si sono verificati 268 eventi cardiovascolari nella coorte di esacerbazioni acute di BPCO e 171 nella coorte polmonite acquisita in comunità ad un anno. Dopo aggiustamento per variabili multiple, l'uso di claritromicina nelle esacerbazioni acute di BPCO era associato ad un rischio aumentato di eventi cardiovascolari e di sindrome coronarica acuta—hazard ratios 1.50 (95% intervallo di confidenza da 1.13 a 1.97) e 1.67 (da 1.04 a 2.68). Dopo aggiustamento per variabili multiple, l'uso di claritromicina nelle polmoniti acquisite in comunità era associato ad un rischio aumentato di eventi cardiovascolari (hazard ratio 1.68, da 1.18 a 2.38) ma non a sindrome coronarica acuta (1.65, da 0.97 a 2.80). E' stata trovata un'associazione significativa tra uso di claritromicina e mortalità cardiovascolare (HR aggiustata 1.52, da 1.02 a 2.26) ma non con mortalità da tutte le cause (1.16, da 0.90 a 1.51) nelle esacerbazioni acute di BPCO. Non è stata trovata nessuna associazione tra uso di claritromicina in polmoniti acquisite in comunità e mortalità da tutte le cause o mortalità cardiovascolare. Durate d'uso più prolungate di claritromicina erano associate a più eventi cardiovascolari. L'uso di antibiotici &#946; lattamici o di doxiciclina non era associato ad aumento di eventi cardiovascolari in pazienti con esacerbazioni acute di BPCO, suggerendo un effetto specifico della claritromicina.

Gli autori avanzano ipotesi patogenetiche: sebbene gli eventi a breve termine possono essere associati agli effetti proaritmici della claritromicina mediati attraverso il prolungamento dell'intervallo QT, questo non dovrebbe influire sull'esito dopo la sospensione del farmaco e dovrebbe supportare un meccanismo ischemico. La claritromicina può attivare i macrofagi, portando ad una cascata infiammatoria che esita nella formazione di placche più vulnerabili che nel tempo possono portare a sindromi coronariche acute o a morte cardiaca improvvisa per la rottura delle placche. Il che può spiegare perché la claritromicina sembra aumentare gli eventi cardiovascolari e la mortalità oltre il tempo della prescrizione. Gli autori dichiarano di aver trovato una forte associazione tra prolungamento (più di sette giorni) del tempo d'uso della claritromicina ed eventi cardiovascolari, che ribadisce la necessità di una vera causa biologica. Anche se tale associazione potrebbe rappresentare un confondente residuale per la gravità della malattia.

### Conclusioni

L'uso di claritromicina nel setting di esacerbazioni acute di BPCO o di polmoniti acquisite in comunità può essere associato ad aumento di eventi cardiovascolari. Questi risultati vanno confermati in altri set di dati

### Riferimenti:

(1) Gluud C, Als-Nielsen B, Damgaard M, Fischer Hansen J, Hansen S, Helø OH, et al. Clarithromycin for 2 weeks for stable coronary heart disease: 6-year follow-up of the CLARICOR randomized trial and updated meta-analysis of antibiotics for coronary heart disease. *Cardiology* 2008;111:280-7.

### Fonte:

Cardiovascular Events After Clarithromycin Use in Lower Respiratory Tract Infections. Stuart Schembri, Peter A Williamson. *BMJ*.2013.346.f1235

### Commento di Patrizia Iaccarino

Sicuramente tali risultati, unitamente a quelli precedenti, gettano un forte sospetto sui macrolidi, ancora ritenuti cardine del trattamento delle polmoniti. Per il medico pratico ne deriva un monito ad una sempre maggiore attenzione all'uso dell'antibiotico terapia, laddove non necessario, e alla scelta del tipo di antibiotico, laddove necessario. Ovviamente, la scelta sostitutiva cade sui chinolonici, che non sono privi di effetti avversi, soprattutto negli anziani e soprattutto in associazione ai cortisonici. E' necessario, quindi, valutare caso per caso, sulla base dell'anamnesi, quali sono i rischi minori da correre.