Claritromicina aumenta mortalità cardiovascolare nella cardiopatia ischemica?

Data 18 dicembre 2005
Categoria cardiovascolare

Secondo lo studio CLARICOR i pazienti con pregresso infarto od angina trattati con claritromicina presentano ad un anno una mortalità cardiovascolare significativamente più elevata rispetto al placebo.

Lo studio CLARICOR è stato realizzato allo scopo di verificare se la terapia con claritromicina potesse prevenire la progressione del processo aterosclerotico e conseguentemente l'insorgenza di un ulteriore attacco (IMA, angina instabile, morte) in pazienti con cardiopatia ischemica stabile. Nello studio, pubblicato anticipatamente online dal BMJ sono stati arruolati 4.373 soggetti (età 18-85 anni) con pregressa diagnosi di infarto miocardico o angina, trattati per 14 giorni con claritromicina (500 mg/die) o placebo. Follow-up di 3 anni. L'end point primario era composto da mortalità totale, infarto o angina instabile, l'end-point secondario comprendeva mortalità cardiovascolare, infarto o angina instabile.
Non si notarono differenze significative nè per l'outcome primario nè per quello secondario (344 eventi primari pari al 15.8% nel gruppo claritromicina vs 307 eventi pari al 13.8% nel gruppo placebo), tuttavia la mortalità totale risultò più elevata nel gruppo che aveva assunto claritromicina: 212 morti pari al 9,8% vs quello placebo: 172 morti, pari al 7,8% (HR 1.27, 1.03 - 1.54; P=0.03)
a causa di una mortalità cardiovascolare più elevata (1.45, 1.09 - 1.92; P=0.01).
Dopo aver corretto per i fattori confondenti la mortalità per tutte le cause non risultò più aumentata in modo significativo(HR 1,21 , 0,99-1,48), mentre quella cardiovascolare continuò ad essere significativamente più elevata nel gruppo claritromicina vs quello placebo (1,38 1,03-1,85; p <0,03)
L'aumento di mortalità tra gruppo claritromicina e placebo è divenuto significativo dopo 1 anno.
Fonte: BMJ, (published 8 December 2005)
<img src="http://www.pillole.org/public/aspnuke/downloads/immagini/doismall.gif" border="0"> 10.1136/bmj.38666.653600.55

Commento di Renato Rossi

Dopo la pubblicazione in anteprima dello studio la FDA, nel suo sito web, ha emanato un "alert" (http://tinyurl.com/ce5r2pa) aggiungendo però di non aver raggiunto per ora alcuna conclusione e di non prevedere alcun cambiamento nella scheda tecnica del farmaco trattandosi di una analisi preliminare del trial.
La ditta produttrice della claritromicina, commercializzata ormai da 15 anni, ha sottolineato che ci sono dati di 50 anni di uso sulla sicurezza dei macrolidi e che questi ultimi risultati sono semplicemente dovuti al caso.
Il dato rilevato dallo Studio CLARICOR è, in effetti, sorprendente in quanto contrasta con studi precedenti in cui claritromicina e farmaci simili non hanno dimostrato nessun effetto pericoloso e il meccanismo con cui potrebbe esserci un aumento della mortalità cardiovascolare non è per niente chiaro.
Bisogna dire che in realtà nè l'end-point primario nè quello secondario dello studio differivano tra il gruppo trattato e quello di controllo per cui l'aumento della mortalità riscontrato con la claritromicina potrebbe essere un beffardo scherzo dellacasualità.
Infatti, come è stato più volte sottolineato anche in altre pillole, tutta la potenza statistica dello studio è tarata sulla determinazione dell'end-point primario (che in questo caso era un end-point composto da mortalità totale, infarto e angina instabile) per cui basare conclusioni certe su end-point secondari o su singoli componenti dell'outcome primario è azzardato e fuorviante in quanto la significatività statistica in questi casi può essere solo apparente.
Pur riconoscendo che a questo punto saranno necessarie ulteriori analisi e probabilmente altri studi bisogna stare attenti a non creare inutili allarmismi sia nei medici che nel pubblico.

Commento di Luca Puccetti

Alcune evidenze prospettano un ruolo di alcuni agenti infettivi, segnatamente di Chlamydia pneumoniae nella patogenesi dell'aterosclerosi. Due piccoli studi avevano già valutato in pazienti con malattia cardiovascolare l'effetto della claritromicina. Nel primo (1) di questi due studi 148 pazienti con CAD stabile sono stati trattati con claritromicina o placebo per 3 mesi. Ad un anno ci furono 4 morti nel gruppo claritromicina vs 1 in quello placebo, numeri troppo piccoli per trarre conclusioni. Il secondo studio (3) ha considerato 473 pazienti sottoposti ad interventi cardiochirurgici. I pazienti ricevettero claritromicina o placebo prima dell'intervento (durata media pari a 16 giorni). A due anni si verificarono 10 morti nel gruppo claritromicina e 9 in quello placebo.
Altri studi (3,4) con altri chemioterapici in pazienti con malattia cardiovascolare non hanno mostrato benefici in termini di prevenzione di eventi cardiovascolari né effetti tossici o di mortalità tra i gruppi trattati con chemioterapici e quelli placebo.
L'agenzia danese per le medicine ha svolto un'indagine retrospettiva per un primo riscontro del tutto preliminare. Sono stati impiegati i dati del Register of Medicinal Product Statistics. Il tasso di mortalità tra i 52617 pazienti con oltre 40 anni di età, che erano stati trattati per un breve periodo con antibiotici per eradicazione dell'HP, è stata valutata nel gruppo trattato con claritromicina e comparata con quella rilevata nel gruppo trattato con altro antibiotico. La mortalità nei due gruppi non era significativamente diversa dopo 2, 5 e 9,5 anni dalla fine del trattamento. Stessi risultati anche nel sottogruppo dei 10000 pazienti che avevano ricevuto una prescrizione di aspirina a basso dosaggio (segno indiretto di

propbabile concomitante cardiopatia ischemica). Ovviamente questi dati non sono idonei ad escludere che possa esserci un aumento del rischio di morte per tutte le cause nei pazienti con malattia cardiovascoalre stabilizzata a seguito del trattamento con claritromicina, tuttavia l'Agenzia Danese non ritiene che ci siano elementi tali da porre una formale controindicazione al trattamento con claritromicina nei pazienti coronaropatici.
I macrolidi possono allungare l'intervallo Q-T con torsioni di punta, tachicardia e morte. Tuttavia questi eventi avrebbero dovuto estrinsecarsi al primo mese e non dopo un anno. E' da notare che gli Autori hanno eseguito una metanalsi dei 3 studi sull'impiego di antibiotici nella CAD con un follow-up maggiore di 2 anni ossia: CLARICOR, PROVE-IT (5) e ACES (6) e hanno riscontrato che nel gruppo antibiotici la mortalità è significativamente aumentata rispetto a quello placebo (1,20,1,04-1,39).

1) Circulation 2002: 105: 1555-1560
2) CID 2005; 40: 358-65
3) JAMA 2005; 293: 2641-2647
4) JAMA 2003; 290: 1459-1466
5) NEJM 2005; 352:1646-1654
6) NEJM 2005; 352:1637-1645