Azitromicina e rischio di morte cardiovascolare

Data 02 giugno 2013
Categoria infettivologia

Sul New England Journal of Medicine di maggio 2013, un nuovo lavoro riguardante l'aumentato rischio di morte per cause cardiovascolari con l'azitromicina, ed un interessante punto di vista espresso sul tema complessivo del rischio di morte con l'azitromicina, derivato da una completa revisione dei lavori sul tema.

Partendo dalla premessa che l'azitromicina è associata ad un aumento di morte per cause cardiovascolari in pazienti ad alto rischio basale, ma non è noto se essa abbia un rischio simile nella popolazione generale non selezionata, gli autori del presente lavoro hanno condotto uno studio di coorte nazionale che ha coinvolto danesi adulti (dai 18 ai 64 anni), collegando i dati del registro di sistema con le prescrizioni, le cause di morte e le caratteristiche dei pazienti nel periodo 1997-2010. E' stata stimata la rate ratios per morte da cause cardiovascolari, paragonando 1.102.050 episodi d'uso di azitromicina con il non uso di farmaci antibiotici (abbinato in un rapporto di 1:1 secondo lo score di propensione, per un totale di 2.204.100 episodi) e paragonando 1.102.419 episodi d'uso di azitromicina con 7.363.292 episodi d'uso di penicillina V (un antibiotico con simili indicazioni; l'analisi è stata condotta con aggiustamento per lo score di propensione).

RISULTATI
Il rischio di morte per cause cardiovascolari era significativamente aumentato con l'uso corrente di azitromicina (definito come un episodio di 5 giorni di trattamento) quando paragonato al non uso di antibiotici (rate ratio, 2.85; 95% intervallo di confidenza , da 1.13 a 7.24). L'analisi relativa ad un antibiotico di paragone ha incluso 17 morti per cause cardiovascolari durante l'uso corrente di azitromicina (tasso grezzo, 1.1 per 1000 persone-anno) e 146 durante l'uso attuale di penicillina V (tasso grezzo, 1.5 per 1000 persone-anno). Con aggiustamento per score di propensione, l'uso attuale di azitromicina non era associato ad un aumentato rischio di morte cardiovascolare, a paragone con la penicillina V (rate ratio, 0.93; 95% IC, da 0.56 a 1.55). La differenza di rischio assoluto aggiustata per l'uso corrente di azitromicina a paragone con la penicillina V era −1 morte cardiovascolare (95% IC, da −9 a 11) per 1 milione di episodi di trattamento.

CONCLUSIONI
Gli autori concludono che l'uso di azitromicina non era associato ad un aumentato rischio di morte per cause cardiovascolari in una popolazione generale di adulti di giovane e media età. (Finanziato dal Danish Medical Research Council.)

Fonte:
Use of Azithromycin and Death from Cardiovascular Causes. Henrik Svanström. N Engl J Med 2013; 368:1704-1712.

Nel 2011, la Food and Drug Administration (FDA) ha revisionato la scheda tecnica dell'azitromicina e di altri macrolidi approvati, in considerazione del rischio cardiovascolare che si iniziava a rendere evidente dagli studi pubblicati e dai report che emergevano dalla sorveglianza post marketing, e successivamente ha approvato la revisione delle schede tecniche di azitromicina riguardanti il rischio di prolungamento dell'intervallo QT e la aritmia associata della torsione di punta, specialmente in pazienti con fattori di rischio noti, quali prolungamento dell'intervallo QT, ipokalemia, ipomagnesemia, bradicardia, o uso di alcuni farmaci antiaritmici, compresa la classe IA (ad es., quinidina e procainamide) e la classe III (ad es., dofetilide, amiodarone, e sotalolo) — farmaci che possono prolungare l'intervallo QT. Nel marzo 2013, la FDA ha annunciato che le schede tecniche dell'azitromicina erano state ulteriormente revisionate per riflettere i risultati di uno studio clinico che mostrava che l'azitromicina può prolungare il corretto intervallo QT. In uno studio osservazionale del 2012, che ha coinvolto pazienti del Tennessee Medicaid, Ray e coll. hanno quantificato il rischio di morte per cause cardiovascolari associato al'azitromicina, paragonandolo con altri farmaci antibatterici o con il non-uso. Lo studio ha mostrato che il rischio di morte da ogni causa e da morte cardiovascolare, associato all'azitromicina era maggiore di quello associato all'amoxicillina. Per ogni 21.000 prescrizioni scritte di azitromicina si era verificata una morte cardiovascolare in eccesso rispetto a quelle osservate con lo stesso numero di prescrizioni di amoxicillina. L'eccesso di rischio rispetto all'amoxicilllina variava considerevolmente secondo i fattori di rischio cardiovascolare; i ricercatori hanno stimato che vi era una morte cardiovascolare in eccesso per 4.100 prescrizioni tra pazienti ad alto rischio cardiovascolare ma meno di una per 100.000 tra pazienti a basso rischio cardiovascolare. Nonostante le limitazioni intrinseche agli studi clinici osservazionali, non randomizzati (non possono escludere la possibilità che i pazienti in trattamento con un farmaco sotto valutazione differiscano dai pazienti di controllo in qualche modo importante ma non rilevato, causando bias nei risultati) i risultati presentati da Ray e coll. meritano una seria attenzione, soprattutto il pattern di rischio limitato nel tempo: l'aumento, associato all'azitromicina, del rischio di morte da ogni causa e da cause cardiovascolari attraversa i giorni da 1 a 5, riflettendo la durata tipica di 5 giorni di somministrazione di azitromicina. Dal giorno 6 al 10, non è stato più rilevato un aumentato rischio di morte da cause cardiovascolari. Questo pattern è coerente con il tempo di picco plasmatico delle concentrazioni di azitromicina e con il concomitante rischio di prolungamento dell'intervallo QT. Il rischio elevato era statisticamente significativo, indipendentemente dal fatto che il trattamento con azitromicina fosse confrontato con amoxicillina o con il non uso di un farmaco antibatterico. Inoltre, l'eccesso di mortalità osservato era attribuibile unicamente alle morti cardiovascolari e, in particolare, alla morte cardiaca improvvisa; sebbene la morte cardiaca improvvisa possa derivare da cause diverse dalla

aritmia, un aumento di decessi in questa categoria sarebbe il pattern previsto da un farmaco aritmogenico che prolunga l'intervallo QT. E ancora, il rischio associato ad azitromicina era più alto tra pazienti con disturbi cardiovascolari, il che è coerente con una aritmia farmaco-correlata. Il nuovo studio di Svanström e coll. non ha trovato differenze tra azitromicina e penicillina V del rischio di morte cardiovascolare in 5 giorni di trattamento (rischio relativo 0.93; 95% intervallo di confidenza , da 0.56 a 1.55). Tuttavia, il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% non esclude un rischio aumentato di ben il 55%. Come sottolineano Svanström e coll., la popolazione in studio era differente da quella studiata da Ray e coll. rispetto al rischio di base di morte e ai fattori di rischio cardiovascolare. Complessivamente, i pazienti danesi avevano una migliore condizione cardiovascolare rispetto ai pazienti del Tennessee. In un sottogruppo di analisi di pazienti con una storia di malattia cardiovascolare, la ratio di rischio per azitromicina versus penicillina V era maggiore di 1, anche se la differenza non era statisticamente significativa (rischio relativo, 1.35; 95% IC, da 0.69 a 2.64). Svanström e coll. concludono che i loro risultati non sono in conflitto con quelli di Ray e coll. Piuttosto, l'effetto sulla mortalità cardiovascolare può ritenersi limitato ai pazienti con malattia cardiovascolare. Bisogna, naturalmente, pesare ogni rischio farmaco-associato osservato rispetto ai benefici clinici, quindi è opportuno considerare la possibilità che determinati benefici compensativi dell'azitromicina non siano stati riflessi nei dati di rischio analizzati da Ray e coll. Per esempio, **altri studi hanno suggerito che i macrolidi hanno un vantaggio sugli altri antibatterici in termini di sopravvivenza complessiva nella polmonite acquisita in comunità** . In un recente studio osservazionale canadese, i ricercatori hanno seguito 2973 pazienti ambulatoriali con polmonite acquisita in comunità ed hanno trovato una mortalità a 30 giorni significativamente più bassa tra pazienti in trattamento con macrolidi rispetto a quelli in trattamento con fluorchinolonici (odds ratio aggiustata, 0.28; 95% IC, da 0.09 a 0.86). Una recente metanalisi di studi osservazionali ha mostrato una differenza di mortalità statisticamente significativa del 25% tra pazienti ospedalizzati con polmonite acquisita in comunità a favore dei macrolidi rispetto ad altri antibatterici non macrolidi. Passato il periodo di 5 giorni di rischio di morte cardiovascolare azitromicina-associato, il farmaco potrebbe ridurre il tasso di morte a più lungo termine (ad esempio, più di 30 giorni) polmonite. La polmonite era una indicazione non comune tra i pazienti del Tennessee Medicaid trattati con azitromicina. **I medici dovrebbero considerare il potenziale aritmogenico non solo dell'azitromicina, ma di tutti i potenziali antibiotici alternativi** . Uno studio recente ha mostrato un'associazione tra uso di eritromicina e morte cardiaca improvvisa, aumentata dal concomitante uso di inibitori degli isoenzimi del citocromo P-450 3A, che metabolizza l'eritromicina. Le schede tecniche di eritromicina e claritromicina hanno inserito un avviso riguardante il prolungamento dell'intervallo QT e l'aritmia. Nello stesso modo, le schede tecniche dei farmaci fluorchinolonici riportano avvisi simili riguardo il prolungamento dell'intervallo QT, e la grepafloxacina è stata sopesa dal mercato per questo rischio. Un recente studio osservazionale di anziani residenti in Quebec, in Canada, ha mostrato un'associazione tra uso ambulatoriale di fluorchinolonici e gravi aritmie (come definito da diagnosi di dimissioni ospedaliere di aritmia ventricolare o morte improvvisa o inattesa). E sebbene Ray e coll. abbiano trovato un rischio maggiore di morte , cardiovascolare con azitromicina piuttosto che con ciprofloxacina, hanno anche trovato il rischio con levofloxacina simile a quello con azitromicina. Gli autori hanno interpretato questa similitudine come evidenza che la levofloxacina può essere proaritmica; tuttavia, la levofloxacina non è implicata come proaritmico nello studio canadese. Gli autori hanno indagato le più comuni indicazioni ambulatoriali di azitromicina analizzando i dati derivati da un'indagine condotta dalla Encuity Research di circa 3200 medici ambulatoriali dal 2002 al 2011. In tutti i gruppi di età di pazienti, le due più comuni indicazioni per azitromicina erano la sinusite cronica e la bronchite. L'azitromicina era il primo farmaco antibatterico per il trattamento delle bronchiti durante il periodo esaminato (anche se l'amoxicillina era combinata con l'acido clavulanico). Per la sinusite cronica, l'azitromicina era seconda dopo l'amoxicillina. Poichè le indicazioni sono riportate dai medici che prescrivono, questi dati non consentono di valutare la certezza diagnostica riguardanti le infezioni che sono state trattate. Si dovrebbero considerare i rischi e i benefici della terapia antibiotica nelle decisioni prescrittive. Dati farmacologici ed epidemiologici indicano l'aritmia letale come una potenziale conseguenza del prolungamento dell'intervallo QT con l'uso di azitromicina, di altri macrolidi e dei fluorchinoloni.

Fonte:
Cardiovascular Risks with Azithromycin and Other Antibacterial Drugs. Andrew D. Mosholder. N Engl J Med 2013; 368:1665-1668.

Commento di Patrizia Iaccarino
Non possiamo che concludere, con Mosholder, che per la possibilità di eventi avversi gravi, "i medici dovrebbero prendersi una pausa quando stanno considerando di prescrivere farmaci antibiotici, specialmente in pazienti con preesistenti fattori di rischio cardiovascolare o con condizioni cliniche nelle quali la terapia antibiotica ha benefici limitati".

Per approfondimenti sull'argomento, rimandiamo a nostri precedenti riferimenti:

http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2172
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=4939
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=5178
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=5500
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=5786