



## Interazione claritromicina-calcioantagonisti ed insufficienza renale acuta

Data 05 gennaio 2014  
Categoria scienza

I calcio-antagonisti sono metabolizzati dall'enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Le concentrazioni ematiche di questi farmaci possono raggiungere livelli dannosi quando l'attività del CYP3A4 è inibita. La claritromicina è un inibitore del CYP3A4, mentre non lo è l'azitromicina, la qual cosa rende utile il paragone tra questi due antibiotici macrolidi nella valutazione clinica di importanti interazioni farmacologiche

Partendo da queste premesse, gli autori di questo studio osservazionale retrospettivo di coorte, basato-su-popolazione, svolto in Ontario, Canada, si sono posti l'obiettivo di valutare il rischio di eventi avversi acuti in seguito alla coprescrizione di claritromicina, rispetto ad azitromicina, in una popolazione di anziani in terapia con calcio-antagonisti. La popolazione era composta da anziani (età media 76 anni) ai quali (dal 2003 al 2012) ai quali era stata prescritta claritromicina (n=96.226) o azitromicina (n=94.083) mentre assumevano un calcio-antagonista (amlodipina, felodipina, nifedipina, diltiazem, o verapamil). Outcome primario era la ospedalizzazione per insufficienza renale acuta ed outcome secondari (esaminati separatamente) la ospedalizzazione per ipotensione e la mortalità-da-tutte-le-cause. Gli outcome sono stati valutati entro 30 giorni da una nuova coprescrizione.

### Risultati:

Non vi erano differenze nelle caratteristiche misurate alla linea basale tra i gruppi a claritromicina ed azitromicina. L'amlodipina era il calcio-antagonista comunemente più prescritto (più del 50% dei pazienti). La coprescrizione di claritromicina vs azitromicina con un calcio-antagonista era associata ad un più alto rischio di ospedalizzazione con insufficienza renale acuta (420 pazienti su 96.226 che assumevano claritromicina vs 208 pazienti su 94.083 che assumevano azitromicina ; aumento del rischio assoluto, 0.22% ; odds ratio ,1.98 ). Nell'analisi di un sottogruppo, il rischio era più alto con i diidropiridinici, in particolare nifedipina, (OR, 5.33 ; aumento del rischio assoluto, 0.63% ). La coprescrizione con claritromicina era associata anche ad un più alto rischio di ospedalizzazione per ipotensione (111 pazienti su 96.226 che assumevano claritromicina vs 68 pazienti su 94.083 che assumevano azitromicina ; aumento del rischio assoluto, 0.04% ; OR, 1.60 ) e a mortalità-da-tutte-le-cause (984 pazienti su 96.226 che assumevano claritromicina vs 555 pazienti su 94.083 che assumevano azitromicina ; aumento del rischio assoluto 0.43% ; OR, 1.74 ).

### [b]Conclusioni degli autori: [/b]

In una popolazione di anziani che assumevano calcio-antagonisti l'uso contemporaneo di claritromicina rispetto ad azitromicina era associato ad un piccolo, ma statisticamente significativo, aumento di rischio, a 30 giorni, di ospedalizzazione per insufficienza renale acuta. Questi risultati supportano l'attuale avviso di sicurezza riguardante l'uso concomitante di inibitori del CYP3A4 e di calcio-antagonisti.

Nella discussione viene sottolineato che, nonostante le linee guida di terapia stabiliscano che le dosi di claritromicina dovrebbero essere ridotte in pazienti con malattia renale cronica, per la sua eliminazione renale, ciò si verifica raramente nella pratica clinica routinaria.

Inoltre, poiché la malattia renale cronica è il più potente fattore di rischio per la insufficienza renale acuta, ne dovrebbe derivare che la eccessiva tossicità dei calcio-antagonisti e della claritromicina in coprescrizione risulti più evidente in pazienti con malattia renale cronica. Sebbene non sia stato osservato, in questo lavoro, un rischio relativo di ospedalizzazione maggiore in questo gruppo di pazienti, il NNH (number needed to harm) derivante dalla coprescrizione era molto più basso in pazienti con malattia renale cronica che in quelli senza.

### Limitazioni ammesse dagli autori:

- 1) I risultati sono generalizzabili solo ad una popolazione di anziani, poiché i pazienti più giovani e più sani possono non essere suscettibili alle interazioni farmaco-farmaco.
- 2) Come con tutti gli studi osservazionali sono possibili variabili confondenti sconosciute o non misurate.
- 3) Le interazioni farmacologiche sono complesse e fattori al di là della inibizione del CYP3A4 possono aver influenzato i risultati. Per esempio, è stata osservata precedentemente una piccola differenza in mortalità-da-tutte-le-cause tra claritromicina ed azitromicina che non si spiega quando vengono esaminate le cause di morte; pertanto, è possibile che alcune delle morti osservate in questo studio possano essere state attribuite alla claritromicina stessa e non alla causa clinica che ha portato a scegliere la claritromicina al posto della azitromicina. Per cui non si può essere sicuri che l'associazione osservata sia causale o attribuibile al meccanismo suggerito.

### Fonte:

Calcium-Channel Blocker–Clarithromycin Drug Interactions and Acute Kidney Injury. Sonja Gandhi et al.



JAMA. Published online November 09, 2013. doi:10.1001/jama.2013.282426

### **Commento di Patrizia Iaccarino**

Dopo l'aumento del rischio di rhabdomiolisi con la coprescrizione di claritromicina e statine (1), di ipotensione e shock con la coprescrizione di claritromicina e calcio-antagonisti (2), di aumento degli eventi cardiovascolari in pazienti con polmonite o con riacutizzazione di BPCO (3), viene ora posta l'attenzione sul rischio di insufficienza renale acuta con la suddetta co-prescrizione. Se aggiungiamo a queste possibilità il già noto prolungamento dell'intervallo QT da parte dei macrolidi e il rischio derivante dall'associazione con altri farmaci che allungano il QT, non possiamo che concludere con un monito ad una maggiore attenzione all'uso di questo antibiotico e alle sue possibili interazioni, soprattutto nei soggetti a maggior rischio, quali gli anziani e i pazienti ad alto rischio di aritmia, pur non dimenticando la sua efficacia laddove ve ne è indicazione.

1. <http://www.pillole.org/public/aspnuke/print.asp?print=news&pID=5837>
2. <http://www.pillole.org/public/aspnuke/print.asp?print=news&pID=5181>
3. <http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=5786>