



## Rischio di morte cardiaca con claritromicina e roxitromicina

**Data** 26 ottobre 2014  
**Categoria** infettivologia

Alcuni farmaci della classe dei macrolidi sono noti per interferire con la corrente ritardata del potassio, con conseguente accumulo degli ioni potassio nei miociti cardiaci e, quindi, ritardata depolarizzazione cardiaca. Evidente all'ECG come prolungamento dell'intervallo QT, questo meccanismo è ritenuto sottostare all'aumentato rischio di torsione di punta con i macrolidi. Sebbene numerosi case reports e reports spontanei supportino questo concetto, è ancora limitata l'evidenza dagli studi controllati per confermare e quantificare un potenziale aumento degli eventi cardiaci gravi. Due studi di coorte dei beneficiari del Medicaid US hanno riscontrato un aumento del rischio di morte cardiaca improvvisa e di morte cardiovascolare con eritromicina ed azitromicina, rispettivamente. Entrambi gli studi hanno riportato un aumento del rischio nel periodo dell'uso corrente di questi antibiotici, supportando, quindi, un meccanismo di tipo acuto. Mentre questi studi sono stati realizzati in coorti a basso rischio cardiovascolare basale, un recente studio di coorte basato su popolazione di giovani e di adulti di media età a basso rischio basale non ha riscontrato un significativo incremento del rischio di morte cardiovascolare con azitromicina. Il rischio cardiovascolare associato all'esposizione ai macrolidi tranne l'eritromicina e l'azitromicina è poco noto, fatta eccezione per un piccolo studio tedesco caso-controllo teso a valutare l'associazione tra morte cardiaca e claritromicina. Come l'eritromicina, la claritromicina è metabolizzata dal citocromo P450 3A, generando, pertanto, il potenziale per un'interazione farmacologica con altri farmaci che interferiscono con questo enzima. La roxitromicina, metabolizzata dallo stesso enzima, sembra essere meno suscettibile alla inibizione del citocromo P 450 3A.

Date queste premesse, per valutare il rischio di morte cardiaca associata all'uso di claritromicina e di roxitromicina, gli autori di questo studio osservazionale di coorte, svolto in Danimarca dal 1997 al 2011, hanno esaminato adulti di 40-74 anni di età, sottoposti a trattamento di una settimana con claritromicina (N. 160.297) o con roxitromicina (N. 588.988) o con penicillina V (N. 4.355.309). Misura di esito era il rischio di morte cardiaca associata a claritromicina e roxitromicina, rispetto alla penicillina V. Sono state condotte analisi per sottogruppi secondo il sesso, l'età, lo score di rischio, e l'uso concomitante di farmaci che inibiscono l'enzima citocromo P450 3A, che metabolizza i macrolidi.

### Risultati:

Da una popolazione di 3.379.788 persone, sono stati identificati 8.910.459 cicli di trattamento con gli antibiotici in studio. Dopo l'applicazione dei criteri di esclusione (cancro, gravi malattie neurologiche, anomalie congenite, malattie epatiche), la coorte finale in studio includeva un totale di 5.104.594 cicli: 588.988 cicli di roxitromicina, 160.297 cicli di claritromicina e 4.355.309 cicli di penicillina V. E' stato osservato un totale di 285 morti cardiache. Rispetto all'uso di penicillina V (tasso di incidenza 2,5 per 1.000 persone/anno), l'uso di claritromicina era associato ad un significativo aumento del rischio di morte cardiaca (5,3 per 1000 persone/anno; rate ratio aggiustata 1,76, 95% intervallo di confidenza, da 1,08 a 2,85) mentre non era associato ad aumento del rischio l'uso di roxitromicina (2,5 per 1000 persone/anno; rate ratio aggiustata 1,04, IC da 0,72 a 1,51). L'associazione con la claritromicina era più pronunciata tra le donne (rate ratio aggiustata 2,83, IC da 1,50 a 5,36, nelle donne e 1,09, IC da 0,51 a 2,35, negli uomini). Rispetto alla penicillina V, la differenza di rischio assoluto di morte cardiaca era 37 (IC da 4 a 90) per 1 milione di cicli con claritromicina e 2 (da -14 a 25) per 1 milione di cicli con roxitromicina.

Gli autori concludono che l'uso di claritromicina era associato ad un rischio significativo più elevato del 76% di morte cardiaca. Non è stato osservato un aumento di rischio con la roxitromicina. In termini di rischio assoluto, l'uso della claritromicina rappresenterebbe un eccesso di 37 morti cardiache per 1 milione di cicli. Nell'analisi per sottogruppi, l'aumento di rischio con la claritromicina aveva una forte associazione con il sesso femminile. Dato l'ampio uso della claritromicina, questi risultati dovrebbero essere confermati in popolazioni indipendenti.

### Fonte:

Use of clarithromycin and roxithromycin and risk of cardiac death: cohort study. Svanström H, Pasternak B, Hviid A. BMJ 2014; 349 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g4930>

### Commento di Patrizia Iaccarino

"Continua a piovere" sui macrolidi ... Pur se trattasi ancora una volta di uno studio osservazionale, deriva da questo studio un nuovo monito all'uso oculato dei macrolidi, soprattutto in popolazioni a rischio (QT lungo, associazioni di farmaci che interagiscono con il citocromo P450 3A, anziani, cardiopatici etc...).

### 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>