Cotrimossazolo insieme ad ACE/ARB ed aumento del rischio di morte improvvisa

Data 23 novembre 2014
Categoria cardiovascolare

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e i bloccanti il recettore dell'angiotensina (ARB) sono ra i farmaci più prescritti nella pratica clinica. Ogni anno, vengono dispensate più di 50 milioni di prescrizioni in United Kingdom (UK) e più di 250 milioni di prescrizioni negli Stati Uniti (USA). Questi farmaci vengono utilizzati prevalentemente per l'ipertensione arteriosa, per la malattia coronarica, per lo scompenso cardiaco, per la proteinuria e per la malattia renale cronica. Entrambe le classi di farmaci aumentano il rischio di iperkaliemia, che si verifica in più del 10% dei pazienti ed è particolarmente comune in pazienti in terapia con altri farmaci o con malattie correlate a fattori di rischio per iperkaliemia. Il cotrimossazolo (trimetoprim e sulfametossazolo) è comunemente prescritto per il trattamento di infezioni del tratto urinario ed è inserito dalla World Health Organization nella lista dei farmaci essenziali. Ogni anno, sono dispensate circa 5 milioni di prescrizioni in UK e 20 milioni negli USA. Il trimetoprim è strutturalmente e farmacologicamente simile al diuretico risparmiatore di potassio amiloride. Alle dosi utilizzate nella pratica clinica (in genere 80-160 mg due volte al dì), il trimetoprim blocca i canali epiteliali del sodio (ENaC) nel nefrone distale, danneggiando l'eliminazione renale di potassio. Circa l'80% dei pazienti che assumono cotrimossazolo sviluppano aumenti delle concentrazioni sieriche di potassio di almeno 0.36 mEq/L e il 6% franca iperpotassiemia (potassio >5.4 mEq/L).
Gli stessi autori di questo studio avevano precedentemente dimostrato che l'uso del cotrimossazolo con gli ACE e gli ARB determinava un aumento di circa 7 volte del rischio di iperkaliemia correlata al ricovero ospedaliero rispetto all'amoxiciliina. Case reports hanno mostrato che l'interazione può causare iperkaliemia pericolosa per la vita, ma non è noto se essa possa anche aumentare il rischio di morte improvvisa nella pratica clinica. Questo è un problema importante, perché la morte cardiaca dovuta ad iperkaliemia nel setting pre-ospedaliero è probabilmente mal attribuita alla malattia cardiaca intrinseca, soprattutto nei pazienti anziani con malattia cardiovascolare o con diabete. La iperkaliemia indotta da cotrimossazolo è comune, si può verificare rapidamente e può essere minacciosa per la vita.

Partendo da queste premesse, gli autori di questo studio osservazionale di coorte hanno esaminato se il trattamento con cotrimossazolo fosse associato ad un più alto rischio di morte improvvisa rispetto ad altri antibiotici utilizzati per le infezioni del tratto urinario, in pazienti che assumevano ACE o ARB.
I partecipanti allo studio erano residenti in Ontario di età 66 anni o più trattati con ACE o ARB (durante i 17 anni del periodo in studio, sono stati identificati 1.601.542 pazienti). I casi erano coloro che erano morti improvvisamente in un breve periodo successivo alla prescrizione di uno degli antibiotici in studio : cotrimossazolo, amoxiciliina, ciprofloxacina, norfloxacina, o nitrofurantoina. Ciascun caso era abbinato a 4 controlli per età, sesso, malattia renale cronica e diabete.

Risultati:

Delle 39.879 morti improvvise, 1.027 si sono verificate entro sette giorni dalla esposizione ad un antibiotico e sono state abbinate a 3.733 controlli.
Rispetto ad amoxicillina, il cotrimossaazolo era associato ad un aumentato rischio di morte improvvisa (odds ratio aggiustata 1.38, 95% intervallo di confidenza da 1.09 a 1.76). Il rischio era marginalmente più alto a 14 giorni (odds ratio aggiustata 1.54, da 1.29 a 1.84). Il che corrisponde a circa tre morti improvvise entro 14 giorni per 1000 prescrizioni di cotrimossazolo. Anche la ciprofloxacina (nota per causare un allungamento dell'intevallo QT) era associata ad aumentato rischio di morte improvvisa (odds ratio aggiustata 1.29, da 1.03 a 1.62), mentre non si osservava alcun rischio con norfloxacina (odds ratio 0.74, da 0.53 a 1.02) ed un rischio più basso con nitrofurantoina (0.64, da 0.46 a 0.88).
Gli autori concludono che in pazienti anziani in trattamento con ACE o ARB il cotrimossazolo è associato ad un rischio aumentato di morte improvvisa. Una non riconosciuta, grave iperkaliemia potrebbe essere sottostante a questi risultati.

Fonte:

Co-trimoxazole and sudden death in patients receiving inhibitors of renin-angiotensin system: population based study. Fralick M et al BMJ 2014 Oct 30;349:g6196. doi: 10.1136/bmj.g6196.

http://www.bmj.com/content/349/bmj.g6196.abstract

Commento di Patrizia Iaccarino

Stando ai risultati di questo lavoro, pur con tutte le limitazioni degli studi osservazionali, i medici dovrebbero, in pazienti anziani con malattia cardiovascolare, scompenso cardiaco, diabete e insufficienza renale cronica, già in terapia con ACE o ARB, considerare una terapia antibiotica alternativa al cotrimossazolo (ma probabilmente anche alla ciprofloxacina) per trattare una infezione urinaria, o, laddove necessario, limitare i dosaggi e la durata della terapia con cotrimossazolo. Indispensabile, nei pazienti più suscettibili, uno stretto e attento monitoraggio del potassio sierico.