

Macrolidi ed eventi avversi cardiovascolari: si moltiplicano i segnali di allarme

Antonio Clavenna, Filomena Fortinguerra, Daniele Piovani

Centro d'Informazione sul Farmaco e la Salute, IRCCS, Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano

Eventi avversi cardiovascolari associati all'uso di macrolidi

Nel corso del mese di marzo nuove evidenze hanno segnalato possibili rischi cardiovascolari associati all'impiego di macrolidi, in particolare di azitromicina e claritromicina. Per quanto questi rischi riguardino prevalentemente la popolazione adulta, è necessaria una maggior prudenza nella prescrizione di questi farmaci anche in età pediatrica.

Il 12 marzo, la Food and Drug Administration (FDA) ha pubblicato un comunicato per mettere in guardia gli operatori sanitari e i pazienti sull'aumento di eventi e mortalità cardiovascolari associati all'azitromicina.

L'avvertenza della FDA si basa sulla revisione dei risultati di uno studio pubblicato sul *New England Journal of Medicine (NEJM)* nel 2012 e di un ulteriore studio commissionato ai produttori del farmaco. In particolare, lo studio pubblicato sul *NEJM* era stato il primo a individuare un'associazione tra esposizione ad azitromicina (5 giorni di trattamento) e aumento di eventi e mortalità cardiovascolari rispetto all'esposizione ad amoxicillina, ciprofloxacina o a nessun antibiotico. L'aumento del rischio di mortalità cardiaca, stimato rispetto a un trattamento con amoxicillina, sarebbe di 1 su circa 4100 casi per le persone ad alto rischio. La FDA ha comunicato anche la modifica del foglietto illustrativo, in cui viene sottolineato il rischio legato al prolungamento dell'intervallo QT e all'aumentata possibilità di torsioni di punta, e la necessità da parte degli operatori sanitari di prestare attenzione a questi possibili effetti indesiderati nella prescrizione di azitromicina a pazienti con fattori di rischio cardiovascolari o in terapia con farmaci in grado di prolungare il QT. Gli operatori sanitari dovrebbero, inoltre, considerare questi rischi anche nella scelta di trattamenti antibiotici alternativi, dal momento che altri macrolidi o altri antibiotici, come i fluorochinoloni, possono avere un effetto pro-aritmico.

Quasi in contemporanea al comunicato della FDA, uno studio pubblicato sul *British Medical Journal* ha documentato un'associazione tra l'esposizione a claritromicina e un aumento degli eventi cardiovascolari (CV) in due coorti di pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e da polmonite acquisita in comunità. Lo studio ha riguardato 1343 pazienti ricoverati per esacerbazione di BPCO e 1631 pazienti ricoverati per polmonite.

I pazienti cui è stata somministrata claritromicina sono stati confrontati con quelli cui è stato somministrato un antibiotico non macrolide. L'analisi è stata aggiustata per età, sesso, storia di eventi CV e cerebrovascolari, neoplasie, diabete mellito, fumo e uso di farmaci CV. Il rischio aggiustato di avere un evento CV entro un anno dall'esposizione nei soggetti esposti a claritromicina vs i controlli era di 1,50 (1,13-1,97) nella prima coorte (BPCO), e di 1,68 (1,18-2,38) nella seconda (polmonite).

I risultati, viste la popolazione di pazienti inclusa e la natura osservazionale dello studio, necessitano di ulteriori conferme, ma mostrano sostanzialmente quanto già osservato per l'azitromicina e indicano un plausibile effetto di classe.

FDA Drug Safety Communication: Azithromycin (Zithromax or Zmax) and the risk of potentially fatal heart rhythms. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM343347.pdf>.

Ray WA, Murray KT, Arbogast PG, et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012;366(20):1881-90. doi: 10.1056/NEJMOA1003833.

Schembri S, Williamson PA, Short PM, et al. Cardiovascular events after clarithromycin use in lower respiratory tract infections: analysis of two prospective cohort studies. *BMJ* 2013;346:f1235. doi: 10.1136/bmj.f1235.

Antibiotici nella rinosinusite acuta: sono efficaci?

L'efficacia dell'impiego degli antibiotici nella rinosinusite acuta in età pediatrica è oggetto di controversie, e le Linee Guida internazionali, europee e americane, ne raccomandano l'utilizzo solo nei pazienti con sintomi gravi o con un maggior rischio di complicanze.

Per valutare le evidenze disponibili un gruppo di ricercatori del Galles ha effettuato una ricerca sistematica della letteratura, allo scopo di identificare gli studi

clinici randomizzati condotti in età pediatrica per confrontare l'efficacia del trattamento antibiotico vs placebo nella risoluzione dei sintomi della rinosinusite acuta.

Solo 4 dei 96 articoli reperiti nelle banche dati bibliografiche rispondevano ai criteri per la selezione: in 3 il trattamento era rappresentato da amoxicillina da sola o in associazione con acido clavulanico e in 1 da cefuroxime.

Due studi hanno riportato differenze nel miglioramento dei sintomi tra i gruppi di trattamento, negli altri due le differenze non sono risultate statisticamente significative.

In base ai risultati della meta-analisi, il *pooled Odds Ratio* del miglioramento dei sintomi dopo 14 giorni di terapia nel gruppo con trattato con antibiotici vs il gruppo con placebo è risultato 2 (IC 95%: 1,16-3,47).

Il numero di bambini da trattare con antibiotici, per ottenere un beneficio in più rispetto al placebo, è stato stimato in 8, con un range tra gli studi compreso tra 3 a 50. Nessun bambino trattato con placebo ha sviluppato complicanze.

I bambini in terapia antibiotica avevano una probabilità 3 volte maggiore di avere eventi avversi gastrointestinali.

Pur riconoscendo che dalla meta-analisi emerge un possibile maggior beneficio con la terapia antibiotica, gli Autori della revisione sottolineano come questi studi siano eterogenei per criteri diagnostici utilizzati, campione selezionato e metodologia, e che sia necessaria prudenza nel generalizzare questi risultati.

Cronin MJ, Khan S, Seed S. The role of antibiotics in the treatment of acute rhinosinusitis in children: a systematic review. *Arch Dis Child* 2013;98(4):299-303. doi: 10.1136/archdischild-2012-302983. Epub 2013 Feb 16.

Per corrispondenza:

Antonio Clavenna

e-mail: antonio.clavenna@marionegri.it