

AZITROMICINA E RISCHIO DI ARITMIA VENTRICOLARE

A cura della Dott.ssa Maria Diana Naturale

Introduzione

L'azitromicina (N-metil-11-aza-10-deosso-10-diidroeritromicina) è un antibiotico macrolide che appartiene al gruppo degli azalidi, chimicamente correlato all'eritromicina, ma con un diverso profilo farmacocinetico. Viene utilizzato per le infezioni delle vie respiratorie, otite media acuta, infezioni della cute e dei tessuti molli di gravità da lieve a moderata, uretrite e cervicite da *Chlamydia trachomatis* non complicate.

Il rischio di effetti cardiotossici associati al primo macrolide commercializzato (eritromicina) [1], ha indotto i ricercatori ad indagare tale rischio anche per l'uso di azitromicina. Diversi studi hanno riportato casi di prolungamento dell'intervallo QT, torsioni di punta e tachicardia ventricolare polimorfica in seguito all'uso di azitromicina [2]. Tuttavia gli studi finora condotti sul potenziale aritmogeno dell'azitromicina hanno riportato risultati contrastanti. Di recente uno studio pubblicato sul Canadian Medical Association Journal ha valutato tale rischio correlato all'uso di azitromicina [3]. Di seguito una sintesi dello studio.

Al fine di chiarire e di indagare la presunta correlazione tra uso di azitromicina e rischio di aritmia ventricolare è stato condotto uno studio caso-controllo all'interno di una coorte di nuovi *users* di antibiotici identificati da una rete di 7 **database** sanitari in 5 paesi (Danimarca, Germania, Italia, Olanda e Regno Unito) partecipanti allo studio ARITMO (Arrhythmogenic Potential of Drugs). Lo studio ARITMO è stato avviato dal 1 ° gennaio 1997 al 31 dicembre 2010. I pazienti sono stati seguiti dalla prima prescrizione dell'antibiotico fino alla fine dello studio, valutando l'insorgenza di aritmia ventricolare.

- I ricercatori hanno selezionato circa 14 milioni di pazienti adulti (fino a 85 anni) con nuova prescrizione di antibiotici. I criteri di esclusione prevedevano l'assunzione di un antibiotico nell'anno precedente, malattia tumorale e ricovero ospedaliero.
- Di questi pazienti, 12.874 pazienti hanno sviluppato aritmia ventricolare. I pazienti avevano un'età media di 63 anni; un terzo era di età inferiore ai 60 anni; il 55% era di età compresa tra 60 e 79 anni e il 12% tra gli 80 e gli 85 anni. Due terzi erano di sesso maschile.
- In 30 casi di aritmia ventricolare i pazienti erano utilizzatori di azitromicina, in 165 casi di amoxicillina e in 1026 casi di altri antibiotici. **Dall'analisi non è emerso un aumento rilevante e statisticamente significativo del rischio di aritmia ventricolare associato all'uso di azitromicina rispetto all'assunzione di amoxicillina. Mentre l'uso di azitromicina risultava associato ad un aumentato rischio di aritmia ventricolare se confrontato versus il non-uso di antibiotici (hazard ratio [HR]: 1,97; intervallo di confidenza al 95% [95% CI]: 1,35-2,86) [3].**

La meta-analisi **2-stage** ha analizzato i dati ottenuti da 4 database: PHARMO Database Network (Olanda), Aarhus University Hospital Database (Danimarca), German Pharmacoepidemiological Research Database

(Germania) e Database dell'Emilia-Romagna (Italia), in quanto negli altri **database** erano presenti meno di 3 casi di utilizzatori di azitromicina [3]. Dall'analisi non si è evidenziato nessun aumento del rischio di aritmia ventricolare correlato all'uso di azitromicina rispetto all'amoxicillina (OR 1,01; IC 95% 0,38–2,64). Tuttavia si è confermato un aumentato rischio di aritmia ventricolare negli utilizzatori di azitromicina rispetto ai pazienti che non facevano uso di antibiotici (OR 2,44; IC 95% 1,61–3,69) [3].

COMUNICAZIONE FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA)

Attualmente negli USA esiste un "warning" emanato dalla Food and Drug Administration (FDA) nel 2013, che nasce da una revisione dei dati di letteratura, secondo cui l'azitromicina può causare alterazioni nell'attività cardiaca elettrica determinando un ritmo cardiaco irregolare potenzialmente fatale. I pazienti particolarmente a rischio sono quelli che presentano dei fattori concomitanti come un prolungamento dell'intervallo QT, ipopotassiemia e iposodiemia, bassa frequenza cardiaca o che fanno uso di farmaci per trattare anomalie del ritmo cardiaco o aritmie. Pertanto bisogna considerare il rischio di aritmia fatale in pazienti che sono già a rischio di eventi cardiovascolari, e valutare l'eventuale scelta di un altro antibiotico.

KEY POINTS

- *Il rischio di aritmia ventricolare associato all'uso di azitromicina è probabilmente legato alle condizioni di salute del paziente piuttosto che al farmaco stesso*
- *Il rischio di aritmia ventricolare con azitromicina è aumentato rispetto alla non-esposizione ad antibiotici, ma non rispetto all'uso di amoxicillina*
- *I pazienti ad alto rischio, come gli anziani, oppure con condizioni cardiache preesistenti, devono essere attentamente monitorati durante un trattamento con antibiotici*

Bibliografia

1. Ray WA et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *New England J Med* 2012; 366:1881-90.
2. Hancox JC, Hasnain M, Vieweg WV, Crouse EL, Baranchuk A. Azithromycin, cardiovascular risks, QTc interval prolongation, torsade de pointes, and regulatory issues: A narrative review based on the study of case reports. *Ther Adv Infect Dis*. 2013 Oct;1(5):155-65.
3. Trifirò G, et al. Use of azithromycin and risk of ventricular arrhythmia. *CMAJ* 2017; 189: E560-E568.
4. FDA Drug Safety Communication: Azithromycin (Zithromax or Zmax) and the risk of potentially fatal heart rhythms, <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm341822.htm>