

USO DI ANTIBIOTICI A LUNGO TERMINE ED AUMENTATO RISCHIO CARDIOVASCOLARE NELLE DONNE

A cura della Dott.ssa Maria Sofia Molonia

TAKE HOME MESSAGES

- ✓ Un prolungato utilizzo di antibiotici può determinare un più alto rischio di problematiche cardiovascolari, tra le donne di mezza età o di età avanzata.
- ✓ Non è stata riscontrata alcuna relazione significativa tra l'uso prolungato di antibiotici ed un aumento di rischi cardiovascolari, in giovane età.
- ✓ Considerando gli effetti collaterali, comuni alla maggior parte dei farmaci, è preferibile una terapia antibiotica più breve.

INTRODUZIONE

Gli antibiotici, in funzione della loro struttura chimica e del meccanismo d'azione, sono in grado di scatenare molteplici effetti avversi. Tra questi, quelli che si manifestano più frequentemente, sono dovuti all'interazione con la flora batterica, che, alterandosi, può comportare l'insorgenza di effetti dannosi per l'organismo stesso,¹⁻³ con conseguente aumento di patogeni⁴⁻⁶ e diminuzione della quantità di batteri probiotici⁷⁻⁹. Nell'ultimo decennio, diverse ricerche effettuate hanno messo in luce che un uso non appropriato di specifiche classi di antibiotici si è rivelato strettamente collegato all'aumento dell'insorgenza di problematiche cardiovascolari, quali alterazioni del ritmo cardiaco, prolungamento dell'intervallo QT e morte cardiaca improvvisa, in particolare tra pazienti affetti da cardiopatie preesistenti, malattie coronariche (CHD), malattie delle arterie periferiche (PAD), infezioni o polmonite.¹⁰⁻¹³ I risultati riportati nella maggior parte degli studi sono, però, spesso incoerenti, probabilmente a causa delle differenze nelle popolazioni oggetto dello studio, della durata dell'esposizione agli antibiotici, delle classi antibiotiche esaminate e della diversa durata di follow-up. A tale scopo, uno studio americano, condotto su un'ampia popolazione femminile, ha voluto approfondire la correlazione esistente tra l'uso di antibiotici ed insorgenza di malattie cardiovascolari, in diverse fasi della vita. Tale studio¹⁴, pubblicato *sull'European Heart Journal*, ha rilevato un maggior rischio di eventi cardiovascolari dopo i 60 anni, nelle donne che, nella mezza età, avevano avuto un periodo di esposizione agli antibiotici di due mesi o più. Il possibile aumento del rischio cardiovascolare sarebbe da ricondurre alle alterazioni indotte a livello del microbiota intestinale.

PARTECIPANTI ALLO STUDIO E STRATIFICAZIONE DEI PAZIENTI

Per questa ricerca, gli autori hanno usato il database del Nurses' Health Study, studio osservazionale condotto su operatori sanitari negli Usa a partire dal 1976 e aggiornato ogni 2 anni attraverso questionari di follow-up. Delle 121.701 donne tra i 30 ed i 55 anni, arruolate al momento dell'iscrizione, dopo aver escluso le partecipanti che non soddisfacevano ai criteri, sono state prese in esame solo 36.429 donne, con più di 60 anni, senza malattie cardiovascolari o tumori, alle quali è stato chiesto se avessero seguito un trattamento antibiotico prolungato in età giovanile (20-39 anni), nella mezza età (40-59 anni) e in età avanzata (≥ 60 anni). Sulla base delle risposte ottenute, i ricercatori le hanno poi suddivise in quattro gruppi: quelle che non avevano mai assunto antibiotici, quelle che li avevano assunti per periodi di tempo inferiori a 15 giorni, quelle che erano state trattate per un periodo da 15 giorni a due mesi e quelle che avevano superato quest'ultima soglia temporale, avendoli assunti per due mesi o più. Sono state poi valutate le cause più comuni per l'uso di antibiotici, mentre non sono pervenute informazioni sul tipo specifico di antibiotici o il dosaggio giornaliero. Dopo aver calcolato il periodo esatto di follow-up per ogni partecipante, è stata effettuata un'ulteriore suddivisione in due modelli di sensibilità:

- il modello 1 ha preso in esame la ragione per l'uso di antibiotici ed i tradizionali fattori di rischio cardiovascolari, quali i dati demografici, la dieta, lo stile di vita e l'indice di massa corporea (BMI).
- il modello 2 ha considerato, invece, altri fattori di rischio metabolici, quali ipercolesterolemia, ipertensione e diabete, nonché l'uso concomitante di farmaci (aspirina [ASA], farmaci antinfiammatori non steroidei [FANS], inibitori della COX-2, calcio-antagonisti, statine, H2-bloccanti, inibitori della pompa protonica e steroidi).

RISULTATI

Dai risultati ottenuti si è potuto constatare che durante un follow-up medio di 7.6 anni, 1.056 partecipanti hanno sviluppato malattie cardiovascolari. Dopo aver effettuato, tramite l'utilizzo dei due modelli descritti in precedenza, un aggiustamento statistico per possibili fattori confondenti (quali età, dieta e stile di vita, ragioni per l'uso di antibiotici, sovrappeso o obesità, stato patologico e altro uso di farmaci), è stato riscontrato che le donne, che nella mezza età avevano fatto uso a lungo termine di antibiotici (per un periodo \geq di 2 mesi), presentavano un rischio maggiore del 32% di insorgenza di malattie cardiovascolari nella tarda età adulta (HR 1.32, IC 95%: 1.03-1.70) rispetto alle donne che non ne avevano fatto uso. Inoltre, anche le donne di mezza età, che avevano assunto antibiotici per un periodo < 15 giorni (HR 1.56, IC 95%: 1.03-2.34) o da 15 a < 2 mesi (HR 1.65, 95%: IC 1.07-2.55) erano principalmente esposte a problematiche cardiovascolari sfavorevoli come ipertensione, ipercolesterolemia e diabete, rispetto a quelle che non ne avevano fatto alcun utilizzo. Per avere inoltre un'ulteriore conferma ai dati ottenuti,

andando ad unire le due fasce e sommando i giorni medi di utilizzo di antibiotici dopo i 40 anni, si è riscontrato che le donne che avevano usato antibiotici per un periodo compreso in media tra 15 giorni < 2 mesi mostravano un'incidenza di malattie cardiovascolari pari a 2.30 (95% IC: 1.21–4.38) mentre quelle con un uso a lungo termine, in media per un periodo cumulativo \geq di 2 mesi, mostravano un'incidenza pari a 2.00 (95% IC: 1.05–3.79). Non vi era, invece, alcuna relazione significativa tra l'uso prolungato di antibiotici nella fascia di età più giovane ed aumento di rischio cardiovascolare. Si è potuto riscontrare, inoltre, che l'uso degli antibiotici era principalmente determinato dalla presenza di infezioni respiratorie, urinarie e da problematiche dentali.

DISCUSSIONI E CONCLUSIONE

Tale studio ha rilevato, dunque, sia nelle donne di età superiore ai 60 anni sia in quelle tra i 40 e i 59 anni, che abbiano fatto uso di antibiotici per due mesi o più, un maggior rischio di eventi cardiovascolari. Nessun aumento del rischio si è, invece, riscontrato nelle giovani di età compresa tra i 20 e i 39 anni.

Questi risultati, insieme a quelli ottenuti in altri studi, suggeriscono, dunque, che l'uso di antibiotici durante l'età adulta, può determinare aumento dell'incidenza di problematiche cardiovascolari a lungo termine, quali ipertensione, ipercolesterolemia e diabete.

Esistono diverse possibili spiegazioni all'effetto osservato:

- Il trattamento antibiotico può indurre, infatti, prolungamento dell'intervallo QT e morte cardiaca improvvisa.¹¹
- Gli antibiotici possono stimolare la proliferazione e l'attività dei macrofagi,¹⁵⁻¹⁶ con conseguente accumulo di lipidi e insorgenza di aterosclerosi a lungo termine.
- L'esposizione agli antibiotici potrebbe determinare aumento del rischio cardiovascolare a causa di variazioni a livello del microbiota intestinale⁹; diverse prove hanno dimostrato, infatti, che gli effetti di un singolo ciclo di antibiotici su popolazioni microbiche specifiche possono persistere per anni.¹⁷⁻¹⁹ I metaboliti intestinali possono, inoltre, anche determinare un aumento dell'iperreattività delle piastrine e di trombosi, fattori di rischio determinanti per l'insorgenza delle malattie cardiovascolari.²⁰
- La presenza dell'obesità può incrementare l'incidenza di eventi cardiovascolari seguito dell'esposizione agli antibiotici.

Questo studio, ad oggi, è il più grande studio prospettico che abbia indagato il legame tra uso di antibiotici e rischio di malattie cardiache e ictus, anche se è stato condotto solo su donne. Tale ricerca suggerisce, dunque, che gli antibiotici debbano essere utilizzati solo se strettamente necessari, e sempre per il tempo necessario ed alle dosi prescritte. Tuttavia, sono essenziali ulteriori studi per meglio definire tale rischio.

BIBLIOGRAFIA

1. Ianiro G, Tilg H, Gasbarrini A. Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: between good and evil. *Gut* 2016;65:1906–1915.
2. Modi SR, Collins JJ, Relman DA. Antibiotics and the gut microbiota. *J Clin Invest* 2014;124:4212–4218.
3. Reijnders D, Goossens GH, Hermes GD, Neis EP, van der Beek CM, Most J, Holst JJ, Lenaerts K, Kootte RS, Nieuwdorp M, Groen AK, Olde Damink SW, Boekschoten MV, Smidt H, Zoetendal EG, Dejong CH, Blaak EE. Effects of gut microbiota manipulation by antibiotics on host metabolism in obese humans: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Cell Metab* 2016;24:63–74.
4. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med* 1994;330:257–262.
5. Faber F, Tran L, Byndloss MX, Lopez CA, Velazquez EM, Kerrinnes T, Nuccio SP, Wangdi T, Fiehn O, Tsoilis RM, Baumler AJ. Host-mediated sugar oxidation promotes post-antibiotic pathogen expansion. *Nature* 2016;534:697–699.
6. Baumler AJ, Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature* 2016;535:85–93.
7. Korpela K, Salonen A, Virta LJ, Kekkonen RA, Forslund K, Bork P, de Vos WM. Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish pre-school children. *Nat Commun* 2016;7:10410.
8. Tanaka S, Kobayashi T, Songjinda P, Tateyama A, Tsubouchi M, Kiyohara C, Shirakawa T, Sonomoto K, Nakayama J. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2009;56:80–87.
9. Jie Z, Xia H, Zhong SL, Feng Q, Li S, Liang S, Zhong H, Liu Z, Gao Y, Zhao H, Zhang D, Su Z, Fang Z, Lan Z, Li J, Xiao L, Li J, Li R, Li X, Li F, Ren H, Huang Y, Peng Y, Li G, Wen B, Dong B, Chen JY, Geng QS, Zhang ZW, Yang H, Wang J, Wang J, Zhang X, Madsen L, Brix S, Ning G, Xu X, Liu X, Hou Y, Jia H, He K, Kristiansen K. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Commun* 2017;8:845.
10. Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, Bartoces M, Enns EA, File TM Jr, Finkelstein JA, Gerber JS, Hyun DY, Linder JA, Lynfield R, Margolis DJ, May LS, Merenstein D, Metlay JP, Newland JG, Piccirillo JF, Roberts RM, Sanchez GV, Suda KJ, Thomas A, Woo TM, Zetts RM, Hicks LA. Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among US ambulatory care visits, 2010-2011. *JAMA* 2016; 315:1864–1873.
11. Nachimuthu S, Assar MD, Schussler JM. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. *Ther Adv Drug Saf* 2012;3:241–253.
12. Cheng YJ, Nie XY, Chen XM, Lin XX, Tang K, Zeng WT, Mei WY, Liu LJ, Long M, Yao FJ, Liu J, Liao XX, Du ZM, Dong YG, Ma H, Xiao HP, Wu SH. The role of macrolide antibiotics in increasing cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:2173–2184.
13. Mortensen EM, Halm EA, Pugh MJ, Copeland LA, Metersky M, Fine MJ, Johnson CS, Alvarez CA, Frei CR, Good C, Restrepo MI, Downs JR, Anzueto A. Association of azithromycin with mortality and cardiovascular events among older patients hospitalized with pneumonia. *JAMA* 2014;311:2199–2208.
14. Heianza, Y., Zheng, Y., Ma, W., Rimm, E. B., Albert, C. M., Hu, F. B., & Qi, L. (2019). Duration and life-stage of antibiotic use and risk of cardiovascular events in women. *European Heart Journal*.

15. Kita E, Sawaki M, Mikasa K, Oku D, Hamada K, Maeda K, Narita N, Kashiba S. Proliferation of erythromycin-stimulated mouse peritoneal macrophages in the absence of exogenous growth factors. *Nat Immun* 1993;12:326–338.
16. Xu G, Fujita J, Negayama K, Yuube K, Hojo S, Yamaji Y, Kawanishi K, Takahara J. Effect of macrolide antibiotics on macrophage functions. *Microbiol Immunol* 1996; 40:473–479
17. Sjolund M, Wreiber K, Andersson DI, Blaser MJ, Engstrand L. Long-term persistence of resistant *Enterococcus* species after antibiotics to eradicate *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 2003;139:483–487.
18. Jernberg C, Lofmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J* 2007;1: 56–66.
19. Jernberg C, Lofmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology* 2010;156: 3216–3223.
20. Zhu W, Gregory JC, Org E, Buffa JA, Gupta N, Wang Z, Li L, Fu X, Wu Y, Mehrabian M, Sartor RB, McIntyre TM, Silverstein RL, Tang WHW, DiDonato JA, Brown JM, Luscis AJ, Hazen SL. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk. *Cell* 2016;165:111–124.