

Ischemische hartziekten: Claritromycine

4198

Afkorting: CAD, cardiovasculaire aandoening; MI, myocard infarct; RCT, randomized clinical trial;

Datum literatuursearch: 10-02-2021

CONCLUSIE

Dit is GEEN contra-indicatie.

Ondanks dat in de SmPC van Klacid coronaire hartziekten worden genoemd als waarschuwing, kan dit onvoldoende worden onderbouwd met de literatuur die voldoet aan de PICO.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

In de literatuur wordt geen eenduidig beeld gezien met betrekking tot het risico op cardiale complicaties. In meta-analyses wordt in de eerste maanden na behandeling wel een verhoogd risico op myocard infarct en overlijden door cardiale oorzaak gezien in cohort of observationele studies, maar niet in RCT's (You 2019; Wong 2017).

PICO

P(atient)	Patiënt met ischemische hartziekten
I(ntervention)	Claritromycine
C(omparison / Control)	Placebo of ander antibioticum (geen macrolide)
O(utcome)	Verergering ischemische hartziekten

Zoektermen:

PUBMED:

clarithromycin AND (myocardial infarction OR angina pectoris OR ischaemic heart disease)

Filters: Humans, Dutch, English, from 2014 - 2021

EMBASE:

('clarithromycin'/exp OR clarithromycin) AND ('ischemic heart disease'/exp OR 'ischemic heart disease' OR 'heart infarction'/exp OR 'heart infarction' OR 'angina pectoris'/exp OR 'angina pectoris') AND [2014-2021]/py AND ([dutch]/lim OR [english]/lim)

Dit is een herziening van een rapport uit 2014. Er is daarom gezocht vanaf 2014. Relevante literatuur uit het eerdere rapport is ook opgenomen.

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
You CH et al. Clarithromycin use and the risk of mortality and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. PloS ONE 2019;14(12);e0226637 Meta-analyse	Score 4	Resultaten In deze meta-analyse is het risico op cardiovasculaire complicaties na claritromycinegebruik op korte (<3 maanden) en lange termijn (≥1 jaar) onderzocht. Er werden 3 RCT's en 10 observationele studies geïnccludeerd. De RCT's includeerden patiënten een met stabiele coronaire hartaandoening (CAD), zonder indicatie voor antibioticum en vergeleken met placebo. In de observationele studies was er sprake van een infectie en deze werden grotendeels

		in de algemene populatie uitgevoerd (n = 8) met een ander antibioticum als controle. Een studie includeerde patiënten met ischemische hartziekten en een andere studie patiënten met COPD. • Claritromycine verhoogde het lange termijn risico op het primair eindpunt mortaliteit niet in vergelijking met andere antibiotica, ongeacht cardiale voorgeschiedenis. In vergelijking met placebo werd wel een verhoogd risico gezien (rate ratio 1,24; 95%BI 1,04-1,48; o.b.v. 2 RCT's). Op korte termijn verhoogde claritromycine het risico op mortaliteit t.o.v. andere antibiotica (rate ratio 1,63; 95%BI 1,13-2,37; o.b.v. 2 observationele studies). De heterogeniteit was hoog ($I^2 = 97,26$; $p = 0,090$). • Er werd geen verhoogd risico gevonden op korte of lange termijn voor de secundaire eindpunten: acuut myocard infarct, cardiale mortaliteit of aritmie. Opmerkingen auteurs • De auteurs geven aan dat een lange termijn risico door claritromycine niet kan worden verklaard vanuit het werkingsmechanisme. • De auteurs zijn van mening dat de resultaten uit de RCT's (vergelijking met placebo) niet vertaald kunnen worden naar de algemene populatie, omdat deze patiënten geen infectie hadden. • Er is meer onderzoek nodig naar de cardiovasculaire risico's op korte termijn in de CAD-populatie.
Jespersen CM et al. Randomised placebo controlled multicentre trial to assess short term clarithromycin for patients with stable coronary heart disease: CLARICOR trial. BMJ 2006; 332:22-7. RCT	Score 4 n = 2172	Resultaten • 2172 patiënten met een stabiele coronaire hartaandoening kregen claritromycine 500 mg 1x per dag gedurende 2 weken. Ze werden gemiddeld 960 dagen (900-1070 dagen) gevolgd en vergeleken met een placebogroep. Stabiele coronaire hartaandoening was gedefinieerd als myocardiinfarct langer dan 3 maanden geleden, angina pectoris (langer dan 3 maanden stabiel) of een dotterbehandeling of coronaire bypass langer dan 6 maanden geleden. Alle hazard ratio's werden gecorrigeerd voor geslacht, leeftijd en myocardiinfarct in de voorgeschiedenis. De claritromycinegroep bevatte meer rokers (37,7% versus 34,2%). Hiervoor werd pas in tweede instantie gecorrigeerd.

		• Claritromycine verhoogde het risico op overlijden door cardiovasculaire oorzaak (van 3,5% naar 5,1% van de patiënten; HR = 1,45; 95% BI: 1,09-1,92). De HR bleef significant na correctie voor additionele factoren, waaronder roken en roken in de voorgeschiedenis (HR = 1,38; 95% BI: 1,03-1,85). Er waren geen verschillen in overlijden door cardiovasculaire oorzaak in de eerste maand. Het risico is dus alleen verhoogd na de claritromycinebehandeling. • Claritromycine verhoogde ook het totale risico op overlijden, maar dit was niet meer significant na correctie voor additionele factoren. Hetzelfde gold voor het risico op cardiovasculaire dood, myocardinfarct, instabiele angina, cerebrovasculair accident of perifere vaatziekte. • Claritromycine verhoogde het risico op overlijden, myocardinfarct of instabiele angina niet significant. Hetzelfde gold voor het risico op cardiovasculaire dood, myocardinfarct of instabiele angina pectoris. Opmerkingen auteurs • De auteurs geven aan dat combinatie van de gegevens van deze studie met die van Berg, 2005 en Sinisalo, 2002 een verhoogd risico op overlijden toonde (HR=1,28; 95% BI: 1,05-1,57). In de studie van Sinisalo kregen ca. 74 patiënten met acuut coronair syndroom zonder Q-golf gedurende 3 maanden claritromycine. Ze werden gedurende 1,5 jaar gevolgd en vergeleken met een placebogroep. • De auteurs geven aan dat de informatie die beschikbaar is uit andere studies naar antibioticagebruik bij patiënten met cardiovasculaire aandoening niet wijzen op een verschil in het effect tussen claritromycine en andere antibiotica.
--	--	--

OVERIG- voldoet niet aan PICO

De studies die aan PICO voldoen geven geen doorslaggevend beeld. Daarom zijn ook studies opgenomen waarin het risico op cardiovasculaire aandoeningen met claritromycine is onderzocht in patiënten zonder ischemische hartziekten.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Gorelik E et al. Systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of the cardiovascular safety of macrolides. Antimicrob	Resultaten • Meta-analyse naar het cardiovasculair risico van macroliden. Primair werd gekeken naar aritmie of cardiovasculaire mortaliteit binnen 30 dagen en optreden van myocard infarct (MI). Er werden

Agents Chemother 2018;62(6);e00438-18 Meta-analyse	33 studies geïnccludeerd, waarvan 13 RCT's. In de RCT's werden de macroliden vergeleken met placebo, in de observationele studies was de vergelijking met overige antibiotica. • Het risico op aritmie of cardiovasculaire mortaliteit was niet verhoogd. Macroliden verhoogden wel het risico op MI (OR 1,15; 95%BI 1,01-1,30; P 82%). Als alleen werd gekeken naar RCT's werd dit verhoogd risico niet gevonden (OR 0,95; 95%BI 0,82-1,09). • In een netwerk meta-analyse hadden erytromycine (OR 1,62; 95%BI 1,27-2,06) en claritromycine (OR 1,45; 95%BI 1,20-1,74) het hoogste risico op MI, vergeleken met controle. Voor azitromycine en roxytromycine werd geen verhoogd risico gevonden. Opmerkingen KNMP • In de RCT's werden patiënten met cardiovasculaire comorbiditeiten geïnccludeerd en hadden de patiënten veelal geen indicatie voor een antibioticum. In de observationele studies kan confounding by indication niet worden uitgesloten. • Er werd geen onderscheid gemaakt in follow-upduur bij de uitkomstmaat MI. • Bij veel van de analyses (m.u.v. subgroepanalyse in RCT's) was er sprake van een hoge mate van heterogeniteit ($P > 50\%$).
Wong AYS et al. Managing cardiovascular risk of macrolides: systematic review and meta-analysis. Drug Saf 2017;40:663-677 Meta-analyse	Resultaten • Meta-analyse naar het cardiovasculair risico van macroliden. Primair werd gekeken naar een gecombineerde uitkomstmaat van (cardiale of cardiovasculaire) mortaliteit, plotselinge dood, hartstilstand of overige cardiovasculaire ingrepen. Secundair werd gekeken naar myocard infarct (MI), beroerte en aritmie. Er werd onderscheid gemaakt tussen korte termijn (≤ 30 dagen) of lange termijn (> 30 dagen). Ook werd er opgesplitst naar case-controlestudies, cohortstudies en RCT's. • In RCT's werd geen verhoogd risico gevonden voor de verschillende uitkomstmaten, op zowel korte als lange termijn. Daarnaast werd voor aritmie en beroerte geen verhoogd risico gevonden, onafhankelijk van studietype op studieduur. • Het risico op het primair eindpunt op korte termijn was verhoogd in case-controlestudies (OR 1,72; 95%BI 1,09-2,73) en cohortstudies (risk ratio 1,24; 95%BI 1,04-1,49). Op lange termijn werd geen verhoogd risico gezien. • Het risico op MI was alleen verhoogd in cohortstudies, op zowel kort (risk ratio 3,53; 95%BI 2,25-5,54) als lange termijn (risk ratio 1,10; 95%BI 1,04-1,17). • Voor claritromycine werd geen verhoogd risico gezien voor het primair eindpunt op korte of lange termijn. Vanwege hoge heterogeniteit in cohortstudies werd een van de studies geëxcludeerd, waarna wel een verhoogd risico op korte termijn werd gevonden (risk ratio 1,40; 95%BI 1,12-1,76). Op korte termijn werd ook een verhoogd risico op MI gevonden in cohortstudies, maar niet in RCT's. Opmerkingen auteurs • Op korte termijn is er een verhoogd risico op cardiovasculaire mortaliteit en MI. Geschat wordt dat er 1,79 extra MI's per 1000 patiënten optreden (95%BI 0,88-3,20). Mogelijk hadden de RCT's niet de power om dit verschil aan te kunnen tonen.

	- Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van azitromycine en claritromycine aan patiënten met een cardiale voorgeschiedenis. - Onduidelijk is of er een klasse-effect is voor macroliden. Opmerkingen KNMP - De meeste studies waren gericht op azitromycine of claritromycine. Voor azitromycine werd geen verhoogd risico gevonden voor het primaire eindpunt.
Postma DF et al. Cardiac events after macrolides or fluoroquinolones in patients hospitalized for community-acquired pneumonia: post-hoc analysis of a cluster-randomized trial. BMC Infectious Diseases 2019;19:17 Post-hoc analyse	Resultaten - In deze post-hoc analyse werd gekeken naar cardiale eindpunten tijdens opname bij patiënten met pneumonie (community-acquired). Patiënten ontvingen macrolide (i.c.m. bèta-lactam antibiotica, n = 650) of fluorochinolonen (alleen of i.c.m. bèta-lactam antibiotica, n = 954). In deze analyse werd gekeken naar ontstaan of verergeren van aritmie, hartfalen en myocard ischemie. - Patiënten die macroliden kregen, hadden minder vaak ischemische hartziekten (15,7% vs 19,7% voor alle patiënten; p = 0,044). - Alleen voor erytromycine werd een verhoogd risico op cardiale eindpunten gevonden (adjusted HR 1,82; 95%BI 1,23-2,68). Dit kwam m.n. door toename van hartfalen (adjusted HR 2,11; 95%BI 1,36-3,26). Voor claritromycine en azitromycine werd geen verhoogd risico gevonden. Opmerkingen auteurs - Mogelijk wordt het verhoogd risico met erytromycine veroorzaakt doordat dit het enige macrolide is dat intraveneus werd toegediend. Hierdoor kregen deze patiënten wellicht meer vocht en zouten toegediend. Dit is echter niet vastgelegd.

SPC

Bron

SPC Klacid SR 07-03-2019

Resultaten/ opmerkingen

Cardiovasculaire voorvallen:

Bovendien dient claritromycine met voorzichtigheid gebruikt te worden in onderstaande gevallen:

- Patiënten met coronair vaatlijden, ernstig hartfalen, geleidingsstoornissen of klinisch relevante bradycardie.

Epidemiologische onderzoeken naar het risico op ongewenste cardiovasculaire uitkomsten met macroliden hebben variabele resultaten opgeleverd. Enkele observationele onderzoeken hebben een zeldzaam korte-termijn-risico op aritmie, myocardiinfarct en cardiovasculaire sterfte in verband met macroliden waaronder claritromycine vastgesteld. Bij het voorschrijven van claritromycine moet rekening worden gehouden met deze bevindingen en moet dit worden afgezet tegen de voordelen van behandeling.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	09-03-2021