



# ANALISI DI DISPROPORZIONALITÀ DI REAZIONI AVVERSE CARDIOVASCOLARI DI ANTIBIOTICI MACROLIDI E FLUOROCHINOLONI SULLA BASE DEL DATABASE DI SEGNALAZIONE SPONTANEA DELL'OMS

## Disproportionality analysis of adverse cardiovascular reactions of macrolide and fluoroquinolone antibiotics based on the WHO spontaneous reporting database

Luisa A. Andriani, Mauro Melis<sup>1</sup>, Domenico Motola<sup>2</sup>

Progetto di stage svolto presso <sup>1</sup>Centro Regionale Emilia-Romagna, Bologna

<sup>2</sup>Farmacologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

### Parole chiave

Macrolides  
Fluoroquinolones  
Pharmacovigilance  
Cardiovascular safety  
Disproportionality

### Abstract

**Introduction** Macrolides and fluoroquinolones are used worldwide since decades. However, new safety concerns arising from recent case reports and observational studies have suggested a possible association between the exposure to these drugs and the onset of cardiovascular adverse reactions. To date, results were sometimes conflicting. The aim of the present study is to provide the contribution of real-life data onto the ongoing discussion about cardiovascular toxicity of both macrolides and fluoroquinolones by a disproportionality analysis of data from VigiBase, the WHO database of spontaneous ADRs reporting.

**Methods** Data were retrieved from VigiBase until 31st May 2016. Macrolides and fluoroquinolones were compared to amoxicillin, as a class and individual drugs, by using the Reporting Odds Ratio (ROR) (with 95% CIs and p value) to assess the strength of the potential drug-reaction association. Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) was used to classify ADRs: only those belonging to the System Organ Class (SOC) 'cardiac disorders' and 'vascular disorders' were considered. Furthermore, it was verified whether the specific MedDRA\_PT (Preferred Term) was acknowledged in the Summary of Product Characteristics (SPC) of the corresponding drug. Macrolides were then assessed versus fluoroquinolones to clarify which antibiotic class was more prone to causing cardiac ADRs.

**Results** Six thousand eight hundred and ten reports were retrieved; 62% of them were serious and 35% concerned female. For both macrolides and fluoroquinolones, significant RORs for 'Atrial Fibrillation' and 'Arrhythmia' versus amoxicillin were identified. In addition, some disorders of ventricle rhythm, such as Torsades des Pointes, reached significance. Furthermore, macrolides showed a significant positive association to 'Bradycardia' and 'Cardiac Arrest'. Analysing macrolides versus fluoroquinolones, the former resulted more frequently associated with 'Atrial' or 'Ventricular Fibrillation' than fluoroquinolones. Azithromycin, clarithromycin and levofloxacin were listed more frequently in association with cardiac ADRs, but also moxifloxacin and ciprofloxacin were often reported.

**Conclusion** Beyond the limitations of the study method, these findings highlighted that macrolides and fluoroquinolones could influence cardiac rhythm and induce life-threatening diseases, particularly in patients with underlying cardiovascular risk factors. Although these ADRs seem to be not common, they have a notable impact on clinical practice because of the huge number of the exposed subjects.

Corrispondenza: Luisa A. Andriani. E-mail: luisa.anna.andriani@gmail.com

## Introduzione

I farmaci antibiotici sono una delle classi di agenti terapeutici più prescritte in tutto il mondo. Fra di essi, i macrolidi e i fluorochinoloni occupano posizioni di vertice nella classifica globale sul consumo di antibiotici: i dati dell'ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) mostrano che, nel 2015, il numero delle prescrizioni di macrolidi si attesta tra 0,31 (Svezia) e 7,29 (Grecia) DDD (*Defined Daily Dose*) per milione di abitanti [1]. Nello stesso anno sono state prescritte più di 3,82 (Italia) DDD di chinoloni [2]. Azitromicina e ciprofloxacina sono gli antimicrobici più utilizzati negli Stati Uniti con, rispettivamente, 54,1 e 20,9 milioni di prescrizioni nel 2011 [3]. Entrambe le classi sono antibiotici ad ampio spettro, prescritti sia nei bambini che negli anziani. Sono utilizzati, da soli o in combinazione, per il trattamento di un'ampia gamma di infezioni di lieve-media entità tra cui infezioni delle vie aeree superiori e inferiori, infezioni non complicate delle vie urinarie, infezioni della pelle e dei tessuti molli, pertosse, amebiasi intestinali, infezioni micobatteriche disseminate e certe malattie a trasmissione sessuale. Inoltre, macrolidi e chinoloni sono considerati un'efficace alternativa sia nei pazienti allergici agli antibiotici  $\beta$ -lattamici sia in caso di inefficacia delle penicilline [4]. Di conseguenza, la platea di pazienti esposti a tali farmaci è ampia e ogni effetto avverso, benché raro, ha un impatto notevole sulla pratica clinica.

I macrolidi sono considerati farmaci abbastanza sicuri e ben tollerati. Tuttavia, recentemente, *case report* e studi osservazionali hanno messo in luce una certa tossicità a livello cardiaco connessa all'uso di questa classe di antibiotici: i risultati di tali pubblicazioni suggeriscono una possibile associazione tra esposizione a macrolidi e insorgenza di infarto miocardico e aritmie da QT lungo, determinando modifiche del *labeling* di prodotti già in commercio. L'intervallo QT rappresenta la fase di depolarizzazione/ripolarizzazione dei ventricoli, ed ha un valore normale compreso tra 430 e 450 ms [5]. Un intervallo QT più lungo può causare *post*-depolarizzazioni precoci (*Early Afterdepolarization*, EAD). Se le EAD raggiungono il valore soglia del potenziale elettrico, possono indurre Torsione di Punta (TdP), una rara forma di tachicardia ventricolare polimorfica che può scatenare a sua volta fibrillazione ventricolare e altre pericolose aritmie, nonché morte cardiaca improvvisa. Diversi studi suggeriscono, comunque, che eventi gravi e fatali avvengono esclusivamente in presenza di altri fattori di rischio come squilibri elettrolitici (ad esempio ipokalemia e ipomagnesemia), sindrome congenita del QT lungo o esposizione ad altri farmaci che prolungano l'intervallo QT, bradicardia, disfunzioni epatiche e renali [6], età avanzata [7] e sesso femminile [8]. La maggior parte dei *case report* suggerisce che eritromicina sia correlata con più probabilità a reazioni avverse cardiache indotte da farmaci (*Adverse Drug Reactions*, ADR) solo se somministrata in infusione endovenosa rapida in pazienti con altri fattori di rischio [9-12]. Inoltre, nel 2002 Shaffer e coll. rilevarono che eritromicina fosse responsabile di circa la metà delle TdP da macrolidi segnalate nel *database* FAERS (*FDA Adverse Event Reporting System*) [13]. Dallo stesso studio emergeva che claritromicina era associata al 31% dei *report*, mentre azitromicina solo al 15%. Tuttavia studi successivi hanno prodotto risultati contrastanti. Un ampio studio di coorte basato sul *database* danese delle prescrizioni riportava un aumento del 76% di morte cardiaca associata all'uso corrente (0-7 giorni) di claritromicina nel confronto con penicillina V [14]. Uno studio precedente aveva già dimostrato un incremento del rischio di eventi cardiovascolari, definiti come sindrome coronarica acuta, aritmia o morte cardiaca improvvisa, un anno dopo il trattamento con claritromicina nel confronto con diversi antibiotici [15]. D'altra parte, un certo numero di *trial* clinici randomizzati (*Randomized Clinical Trials*, RCT) sono stati condotti con lo scopo di comprendere l'effetto preventivo di claritromicina su eventi cardiovascolari in pazienti cardiopatici, poiché precedenti studi avevano dimostrato che infiammazioni batteriche potessero essere connesse alla loro insorgenza. Nel *trial* CLARFY è stato dimostrato che un trattamento di tre mesi con claritromicina è associato a una riduzione dell'insorgenza di eventi cardiovascolari a un anno e mezzo di distanza [16]. Il *trial* CLARICOR ha evidenziato, al contrario, un significativo aumento della mortalità per eventi cardiovascolari a tre anni, in pazienti con patologia coronarica trattati con claritromicina (due settimane) contro placebo (HR=1,45; IC 95% 1,09-1,92) [17].

Poiché nello studio di Shaffer azitromicina era associata al più basso rischio di indurre eventi cardiovascolari [13], è stata considerata il macrolide più sicuro, anche in relazione al ridotto effetto inibitorio sul CYP450 rispetto a eritromicina e claritromicina e al conseguente minore rischio di interazione con farmaci che influenzano l'intervallo QT. Tuttavia, a partire dal primo *case report* di TdP da azitromicina (2000) [18], un numero crescente di prove suggerisce un certo potenziale cardiotossico legato al trattamento con questo farmaco [19-22]. Ray et al. hanno condotto uno studio retrospettivo nell'ambito del *Tennessee Medicaid program*, confrontando l'uso di azitromicina con nessun antibiotico, ciprofloxacina, levofloxacina e amoxicillina (quest'ultima considerata il controllo primario poiché non associata ad ADR cardiache). I pazienti che avevano assunto azitromicina per 5 giorni mostravano un aumento del rischio di morte per cause cardiovascolari nel confronto con l'esposizione a nessun antimicrobico (HR=2,88; 1,79-4,63) o ad amoxicillina (HR=2,49; 1,8-4,50) [23]. Per verificare la validità esterna di questi risultati, Svanström et al. progettarono uno studio retrospettivo simile fra soggetti più giovani iscritti nel registro civile danese: anche se un ciclo di 5 giorni di trattamento con azitromicina era ancora connesso ad un aumento del rischio di morte per cause cardiovascolari nel confronto con nessun antibiotico (HR=2,75; 1,13-7,24), non venne rilevata alcuna differenza significativa nel confronto con penicillina V [24]. Uno studio osservazionale più recente, condotto fra i veterani statunitensi ricoverati per polmonite, ha confermato in parte i risultati di Ray [25]. L'associazione tra fluorochinoloni e ADR cardiache, soprattutto aritmie, è ben nota e riportata nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP). Ciò nonostante, questi farmaci negli ultimi anni stanno suscitando un crescente interesse in conseguenza del ritiro di grepafloxacina e sparfloxacina sia dal mercato statunitense che da quello europeo a causa di sospetta tossicità cardiaca. Il prolungamento dell'intervallo QT è un effetto di classe dei chinoloni [26], tuttavia ci sono notevoli differenze fra i membri del gruppo riguardo al potenziale proaritmico. Diversi sono i *case report* nei quali l'esposizione a levofloxacina è associata a prolungamento dell'intervallo QT o insorgenza di TdP in pazienti con altri fattori di rischio [27-29]. Inoltre, l'analisi retrospettiva condotta su *database* negli USA con lo scopo di stimare il *reported rate* di TdP tra il 1996 e il 2001 fra gli utilizzatori di fluoroquinolones, dimostra che 25 casi di TdP erano associati a questa classe di antibiotici, di cui 13 riguardavano levofloxacina (5,4/10 milioni di prescrizioni), 2 ciprofloxacina (0,3/10 milioni di prescrizioni), mentre nessun *report* riguardava moxifloxacina [30]. Per valutare in modo più approfondito il profilo di sicurezza dei fluorochinoloni sono stati condotti un certo numero di RCT. Alcuni *trials* su volontari sani hanno dimostrato che nessun caso di prolungamento dell'intervallo QT o TdP si verificava tra gli utilizzatori di levofloxacina somministrata alle dosi orali *standard*, e solo un lieve prolungamento di QT a dosi elevate, senza comunque alcun caso di TdP [31-33]. Sorprendentemente, moxifloxacina sembrava causare un più ampio prolungamento di QT nel confronto con levofloxacina o placebo, sia alle dosi *standard* che a quelle più elevate [31, 32, 34]. Tra tutti i fluorochinoloni disponibili per la pratica clinica, ciprofloxacina risulta essere associata al rischio più basso di aritmia [31, 32], anche se è riportato qualche caso in letteratura. Lo scopo di questo studio era di fornire il contributo dei dati *real world* al dibattito circa una possibile tossicità cardiovascolare sia dei macrolidi che dei fluorochinoloni, attraverso un'analisi di disproporzionalità dei dati provenienti da VigiBase, il *database* di segnalazione spontanea di reazioni avverse da farmaci dell'OMS.

## Metodi

I *report* contenenti un macrolide o un fluorochinolone come 'farmaco sospetto' sono raccolti da VigiBase fino al 31 maggio 2016. Ogni principio attivo è codificato secondo il sistema anatomico-terapeutico-clinico (*Anatomical Therapeutic Chemical, ATC*), mentre le ADR sono definite dal sistema MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, versione 19.0), una terminologia medica *standard* a livello internazionale che ha lo scopo di semplificare lo scambio d'informazioni sui medicinali per uso umano in ambito regolatorio [35]. Il sistema MedDRA si compone di 5 livelli gerarchici, dal più specifico al più generale. Il '*Lowest Level Terms*' (LLT) è il livello più specifico e riflette l'osservazione reale. Il livello successivo, '*Preferred Terms*' (PT), è una descri-

zione definita di sintomi, segni, diagnosi di malattia, indicazioni terapeutiche, esami diagnostici, interventi o procedure mediche, caratteristiche mediche, sociali o familiari. PT correlati sono raggruppati in 'High Level Terms' (HLT), un livello anatomico, fisiologico, patologico, eziologico e funzionale. Infine, più HLT confluiscono nel 'System Organ Classes' (SOC), sulla base del sito in cui si manifesta l'evento, dell'eziologia, dello scopo della procedura [35].

VigiBase è amministrato dal Centro di Monitoraggio di Uppsala (*Uppsala Monitoring Centre*, UMC, Svezia) e contiene i *report* di ADR provenienti da circa 150 paesi (gennaio 2017) [36]. Dal 1968 UMC raccoglie *report* clinici di singoli casi di sospette ADR provenienti dai centri nazionali dei paesi che partecipano al Programma Internazionale di Monitoraggio dei Farmaci dell'OMS. Per poter svolgere tale funzione, ogni centro nazionale deve ottenere una certificazione OMS per le attività di farmacovigilanza: ognuno di essi raccoglie le segnalazioni spontanee di sospetta ADR che avvengono nel territorio di propria pertinenza e li invia regolarmente all'UMC (per l'Italia è l'AIFA). Ogni paese può a sua volta accedere al *database* e analizzarne i dati allo scopo di individuare potenziali segnali di ADR o ricercare specifiche reazioni.

Per poter operare un confronto tra i dati di VigiBase e quelli degli studi precedenti, sono state escluse tutte le segnalazioni che riportavano vie di somministrazione diverse da quelle orale e intravascolare. Inoltre, sono stati rimossi tutti i *report* in cui non erano compilati i campi 'Farmaco sospetto' e 'MedDRA\_PT\_name'. I pazienti sono stati classificati in 5 gruppi in base all'età al momento dell'insorgenza della reazione: neonati/lattanti (0-24 mesi), bambini/adolescenti (2-17 anni), adulti (18-64 anni), anziani (più di 65 anni) ed età non disponibile. Infine, sono stati inclusi nella presente analisi i MedDRA\_SOC 'disordini cardiaci' e 'disordini vascolari'.

In una prima fase macrolidi e fluorochinoloni sono stati analizzati contro amoxicillina, considerato il confronto primario poiché non presenta tossicità cardiaca nota. Successivamente, i macrolidi sono stati confrontati contro i chinoloni. Infine, è stato valutato quale principio attivo fosse maggiormente riportato in combinazione con ogni ADR significativa della classe di appartenenza.

La forza dell'associazione farmaco-ADR è stata valutata tramite un'analisi di disproporzionalità, utilizzando come misura il *Reporting Odds Ratio* (ROR). Si tratta di un approccio quantitativo basato su tabelle di contingenza 2x2, che ha lo scopo di valutare se il numero di *report* osservati per una specifica combinazione (cioè coppie farmaco-reazione o casi) è maggiore di quello derivante dall'intero *database* (cioè 'attesi' o controlli) [37]. Se ROR >1, il farmaco specifico è riportato più frequentemente in combinazione con una data ADR rispetto ad ogni altro farmaco presenti in VigiBase. Per ciascuna combinazione farmaco-reazione vengono calcolati ROR con IC 95% e valore p. Si individua un 'segnale' quando una coppia è riportata almeno 2 volte, con ROR e IC 95% >1. I risultati sono considerati significativi se il valore p è ≤0,05.

Per la gestione dei dati e dell'indagine statistica è stato utilizzato SPSS 21.0 *statistical package* (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Per ogni ROR significativo, si è provveduto a verificare se il MedDRA\_PT fosse riportata nell'RCP del farmaco corrispondente, fornito dall'EMA (*European Medicines Agency*) [38], dall'FDA (*US Food and Drug Administration*) [39] o presente nella banca dati eMC (*Electronic Medicines Compendium*) [40].

## Risultati

### Analisi descrittiva

Sono stati raccolti tutti i *report* riguardanti un antibiotico macrolide e/o un fluorochinolone come 'farmaco sospetto' presenti in VigiBase alla data del 31 maggio 2016. Dopo la rimozione dei duplicati e la selezione delle vie di somministrazione, sono stati individuati 6810 ICSR (*Individual Case Safety Reports*). Fra di essi, 2389 (35%) riguardavano donne, 209 (3%) uomini e per i restanti 4212 (62%) il sesso non era disponibile. Considerando le fasce di età, più di metà degli ICSR (51,2%; 3486) riguardavano adulti, ma è comunque da sottolineare che i *report* di pazienti anziani erano ben il 24,2% (1646) del totale. Il contributo di neonati/lattanti era solo il 3,4% (236) dei casi, mentre in 1442 *report* (21,2%) l'età non era disponibile. Circa il 44%

degli ICSR proveniva dagli Stati Uniti, il 37% dall'Europa, in particolare importante è il contributo di Germania (818 ICSR), Spagna (381) e Italia (380).

Come è riportato in **Tabella 1**, le ADR sono state classificate come 'gravi' (morte o rischio di morte, ospedalizzazione, disabilità permanente) in 4218 (62%) ICSR, di cui 641 (15%) ad esito fatale. Inoltre, la maggior parte delle reazioni gravi riguardavano adulti (1927; 45,7%) e anziani (1172; 27,8%).

**Tabella 1** Caratteristiche del campione e gravità delle ADR. I numeri tra parentesi indicano le percentuali.

FASCE DI ETÀ	REPORT			GRAVITÀ			FATALI		
	M	F	ND	M	F	ND	M	F	ND
0-23 mesi	3	20	25	3	9	21	1	3	6
2-17 anni	2	93	93	2	56	56	0	8	14
18-64 anni	22	1151	2313	11	750	1166	0	132	110
≥ 65 anni	18	669	959	8	483	691	2	116	124
Non disponibile	164	456	822	107	335	530	18	61	47
<b>Parziali</b>	289 (3)	2389 (35)	4212 (62)	131 (3,1)	1633 (38,7)	2454 (58)	20 (15) <sup>a</sup>	320 (20)	301 (12)
<b>TOTALI</b>		<b>6810</b>			<b>4218 (62)<sup>b</sup></b>			<b>641 (15)<sup>a</sup></b>	

<sup>a</sup>percentuali degli esiti fatali sul totale delle ADR gravi; <sup>b</sup>percentuali delle ADR gravi sul totale.

### Analisi di disproporzionalità

Per gli scopi della presente analisi, sono state considerate soltanto le ADR che appartengono ai MedDRA\_SOC 'disordini cardiaci' e 'disordini vascolari', riportate almeno due volte. Nel confronto dei macrolidi contro amoxicillina, sono risultate statisticamente significative 9 su 56 coppie farmaco-reazione appartenenti al MedDRA\_SOC 'disordini cardiaci' (**Tabella 2**). Dall'analisi sono emersi ROR statisticamente significativi per 'Arresto Cardiaci' (ROR 1,93; IC 95% 1,24-3,02;  $p < 0,004$ ), nonché alcuni disordini del ritmo cardiaco: "Bradicardia" (ROR 2,93; 1,58-5,45;  $p = 0,0007$ ), 'Fibrillazione Atriale' (ROR 3,03; 1,63-5,62;  $p = 0,0004$ ) 'Aritmia' (ROR 3,25; 1,76-6,01;  $p = 0,0002$ ), 'Tachicardia Supraventricolare' (ROR 4,44; 1,07-18,49;  $p = 0,0407$ ), 'Fibrillazione Ventricolare' (ROR 7,61; 2,40-24,07;  $p = 0,0006$ ), 'Extrasistole Ventricolare' (ROR 11,24; 1,55-81,69;  $p = 0,017$ ), 'Tachicardia Ventricolare' (ROR 14,33; 3,54-58,06;  $p = 0,0002$ ) e 'Torsione di Punta' (ROR 37,46; 5,24-276,86;  $p = 0,0003$ ). Tutte queste ADR sono riportate nell'RCP di almeno un prodotto contenente macrolidi.

Non sono risultate statisticamente significative ADR come 'Infarto Miocardico' (ROR 1,37; 0,80-2,34;  $p = 0,2101$ ) e 'Cardiomiopatia Ischemica' (ROR 1,56; 0,19-13,00;  $p = 0,6789$ ), entrambe note in RCP. Una disproporzionalità inversamente positiva è rilevabile per 'Occlusione Arteriosa Coronarica' (ROR 0,17; 0,05-0,51;  $p = 0,0067$ ) e 'Arteriospasma Coronarico' (ROR 0,10; 0,02-0,54;  $p = 0,0069$ ). Nella **Tabella S1** (Appendice) sono elencate tutte le ADR cardiache associate ai macrolidi.

Il confronto dei macrolidi contro amoxicillina dopo la selezione del MedDRA\_SOC 'disordini vascolari' non ha prodotto risultati statisticamente significativi.

**Tabella 2** ROR con IC 95% e valore p delle ADR significative di macrolidi e fluorochinoloni, appartenenti al MedDRA\_SOC 'disordini cardiaci'.

ADR	MACROLIDI				FLUOROCHINOLONI			
	ROR	(IC 95%)	p	Nota	ROR	(IC 95%)	p	Nota
Aritmia	3,25	(1,76-6,01)	$p = 0,0002$	si	2,63	(1,44-4,81)	$p = 0,0018$	Si
Fibrillazione Atriale	3,03	(1,63-5,62)	$p = 0,0004$	si	2,4	(1,31-4,40)	$p = 0,0047$	si
Bradicardia	2,93	(1,58-5,45)	$p = 0,0007$	si		nsa		si
Arresto Cardiaci	1,93	(1,24-3,02)	$p = 0,004$	si		ns		si
Disordine Cardiaci		ns			3,24	(1,19-8,78)	$p = 0,0212$	si
Tachicardia sopraventricolare	4,44	(1,07-18,49)	$p = 0,0407$	si		ns		si
Torsione di Punta	37,46	(5,24-276,86)	$p = 0,0003$	si	30,6	(1,29-218,10)	$p = 0,0007$	si
Fibrillazione Ventricolare	7,61	(2,40-24,07)	$p = 0,0006$	si		ns		si
Extrasistole Ventricolare	11,24	(1,55-81,69)	$p = 0,017$	si	10,13	(1,41-72,73)	$p = 0,0214$	si
Tachicardia Ventricolare	14,33	(3,54-58,06)	$p = 0,0002$	si	9,03	(2,24-36,42)	$p = 0,002$	si

<sup>a</sup>ADR non statisticamente significativa; <sup>b</sup>ADR nota o no in RCP.



Confrontando gli antibiotici fluorochinolonici contro amoxicillina, sono state individuate 58 coppie farmaco-reazione appartenenti al MedDRA\_SOC 'disordini cardiaci'. Solo 6 coppie (circa il 10%) sono risultate statisticamente significative. Come i macrolidi, anche i fluorochinoloni presentano ROR >1 per 'Fibrillazione Atriale' (2,40; 1,44-4,81; p=0,0047), 'Aritmia' (2,63; 1,31-4,40; p=0,0018), 'Torsione di Punta' (30,60; 1,29-218,10; p=0,0007), 'Extrasistole Ventricolare' (10,13; 1,41-72,73; p=0,0214) e 'Tachicardia Ventricolare' (9,03; 2,24-36,42; p=0,002) (**Tabella 2**). Il valore di ROR è significativo anche per 'Disordine Cardiaco' (3,24; 1,19-8,78; p=0,0212) (**Tabella 2**). Tutte queste ADR sono riportate nell'RCP di almeno un prodotto contenente fluorochinoloni.

ROR non è significativo per ADR come 'Collasso Cardiopolmonare' (ROR 0,22; 0,04-1,23; p=0,002), mentre disproporzionalità inversamente positiva è riscontrata per 'Infarto Miocardico Acuto' (ROR 0,24; 0,12-0,50; p=0,0001) e 'Sindrome Coronarica Acuta' (ROR 0,07; 0,02-0,28; p=0,0002) (**Tabella S2**).

Nessuna ADR appartenente al MedDRA\_SOC 'disordini vascolari' è statisticamente significativa.

I macrolidi sono stati confrontati con i chinoloni per approfondire quale classe sia maggiormente propensa a causare specifiche ADR del MedDRA\_SOC 'disordini cardiaci'. Considerando le sole ADR risultate significative per entrambe le classi dall'analisi precedente contro amoxicillina, i macrolidi sono leggermente più segnalati dei fluorochinoloni in associazione a 'Fibrillazione Atriale' (ROR 1,26; 1,02-1,57; p=0,0348), 'Tachicardia Ventricolare' (ROR 1,59; 1,24-2,03; p=0,0002) e 'Fibrillazione Ventricolare' (ROR 2,6; 1,92-3,54; p=0,0001) (**Tabella 3**).

**Tabella 3** ROR e IC 95% e valore p per le ADR appartenenti al MedDRA\_SOC 'disordini cardiaci' associate a macrolidi contro fluorochinoloni.

ADR	ROR	(IC 95%)	p
Fibrillazione Atriale	1,26	(1,02-1,57)	0,0348
Infarto Miocardico	1,39	(1,06-1,82)	0,0181
Collasso Cardiaco	1,48	(1,03-2,129)	0,0323
Arresto Cardio-respiratorio	1,56	(1,11-2,18)	0,0095
Tachicardia Sopraventricolare	1,58	(1,02-2,45)	0,0396
Tachicardia Ventricolare	1,59	(1,24-2,03)	0,0002
Arresto Cardiaco	1,72	(1,40-2,11)	0,0001
Bradycardia	1,85	(1,46-2,35)	0,0001
Effusione Pericardica	1,90	(1,14-3,16)	0,0133
Tachicardia Sinusale	1,96	(1,26-3,03)	0,0027
Sindrome del QT Lungo	2,07	(1,30-3,32)	0,0023
Cardiomegalia	2,45	(1,29-4,68)	0,0064
Blocco Atrioventricolare	2,49	(1,20-5,16)	0,0141
Fibrillazione Ventricolare	2,60	(1,92-3,54)	0,0001
Miocardite	2,94	(1,50-5,80)	0,0018
Pericardite	3,02	(1,32-6,89)	0,0086
Dilatazione Ventricolare	4,65	(1,59-13,60)	0,0050
Aritmia Nodale	5,81	(1,13-29,94)	0,0355
Blocco Atrioventricolare Completo	7,85	(3,57-17,29)	0,0001

È interessante osservare che i macrolidi sembrano maggiormente associati a 'Infarto Miocardico' (ROR 1,39; 1,06-1,82; p=0,0181) e 'Sindrome del QT Lungo' (ROR 2,07; 1,30-3,32; p=0,0023), reazioni risultate non significative dal precedente confronto con amoxicillina.

Infine, è stato misurato il contributo di ciascun principio attivo alle ADR significative nel confronto con amoxicillina. Fra i macrolidi, azitromicina e claritromicina sono gli antibiotici più frequentemente segnalati in combinazione con tutte le ADR significative della classe (**Tabella 4**). In particolare, azitromicina è la più riportata con 'Aritmia' (45 casi, 33% del totale), 'Fibrillazione Atriale' (58, 45,6%), 'Arresto Cardiaco' (79,49%), 'Torsione di Punta' (51, 36%), 'Fibrillazione Ventricolare' (41, 47%) e 'Tachicardia

Ventricolare' (52, 48%), Eritromicina è frequentemente riportata in combinazione con 'Arresto Cardiaco' (24, 15%) e 'Torsione di Punta' (29, 20,4%). Molti casi di 'Bradycardia' riguardano claritromicina (16, 13%). È interessante notare che telitromicina è la terza per numero di segnalazioni di 'Aritmia' (23, 17%), e discretamente riportata con 'Bradycardia' (15, 12%) e 'Fibrillazione Atriale' (10, 13%).

**Tabella 4** Numero e percentuale delle ADR appartenenti al MedDRA\_SOC 'disordini cardiaci' per ogni macrolide.

ADR	TOT	Eritromicina	Roxitromicina	Claritromicina	Azitromicina	Telitromicina
Aritmia	136	18 (13)	12 (9)	37 (27)	45 (33)	23 (17)
Fibrillazione atriale	127	11 (8,6) <sup>a</sup>	8 (6)	36 (28)	58 (45,6)	13 (10)
Bradycardia	123	16 (13)	6 (5)	55 (45)	29 (24) <sup>a</sup>	15 (12)
Arresto cardiaco	162	24 (15)	4 (2) <sup>a</sup>	38 (23,5) <sup>a</sup>	79 (49)	16 (10) <sup>a</sup>
Tachicardia sopraventricolare	34	3 (9) <sup>a</sup>	2 (6)	14 (41)	9 (26) <sup>a</sup>	6 (18)
Torsione di punta	142	29 (20,4)	7 (5)	49 (34,5)	51 (36)	5 (3,5)
Extrasistole ventricolare	43	6 (14)	3 (7)	18 (42)	11 (25,5) <sup>a</sup>	5 (11,5)
Fibrillazione ventricolare	87	12 (14)	4 (4,5)	24 (27,5)	41 (47)	6 (7) <sup>a</sup>
Tachicardia ventricolare	109	18 (16,5)	3 (3)	31 (28)	52 (48)	4 (3,7) <sup>a</sup>

<sup>a</sup>ADR non significativa per il principio attivo corrispondente.

Levofloxacina è il fluorochinolone più frequentemente segnalato per tutte le ADR significative della classe nel confronto con amoxicillina, tranne che per 'Aritmia' (**Tabella 5**). In particolare, circa il 50% (78) dei casi di 'Tachicardia Ventricolare' e il 45% (52) di quelli di 'Disordini Cardiaci' riportano levofloxacina come farmaco sospetto, mentre il numero maggiore di combinazioni è con 'Torsione di Punta' (111, 41%). La più frequentemente indiziata di provocare 'Aritmia' è moxifloxacina (100, 39%), seconda per numero di ADR significative fra i chinoloni. Ciprofloxacina sembra particolarmente associata a 'Extrasistole Ventricolare' (27, 30%) e 'Torsione di Punta' (79, 29%). Nelle tabelle **S4** e **S5** sono riportate tutte le ADR cardiache individuate per ciascun macrolide e fluorochinolone.

**Tabella 5** Numero e percentuale delle ADR appartenenti al MedDRA\_SOC 'disordini cardiaci' per ogni fluorochinolone.

ADR	TOT	Ofloxacina	Ciprofloxacina	Norfloxacina	Levofloxacina	Moxifloxacina
Aritmia	256	14 (6)	69 (27)	4 (1,7) <sup>a</sup>	66 (26)	100 (39)
Fibrillazione atriale	234	3 (1) <sup>a</sup>	49 (21) <sup>a</sup>	-	95 (41)	83 (35,5)
Disordine cardiaco	115	5 (4)	29 (25) <sup>a</sup>	2 (2) <sup>a</sup>	52 (45)	27 (24) <sup>a</sup>
Torsione di punta	270	1 (0,4) <sup>a</sup>	79 (29)	-	111 (41)	78 (29)
Extrasistole ventricolare	90	1 (1) <sup>a</sup>	27 (30)	-	36 (40)	25 (28)
Fibrillazione ventricolare	78	1 (1) <sup>a</sup>	17 (22) <sup>a</sup>	-	32 (41)	28 (36)
Tachicardia ventricolare	160	2 (1) <sup>a</sup>	27 (17)	1 (0,5) <sup>a</sup>	78 (49)	50 (31)

<sup>a</sup>ADR non significativa per il principio attivo corrispondente.

## Discussione

Il presente studio è il primo che ha analizzato la sicurezza cardiovascolare sia dei macrolidi che dei fluorochinoloni (per classe e principio attivo) sulla base dei dati della pratica clinica provenienti da VigiBase, un *database* che raccoglie segnalazioni spontanee di sospette ADR da tutto il mondo. Sono state quindi considerate le ADR appartenenti al MedDRA\_SOC 'disordini cardiaci' e 'disordini vascolari'. Studi precedenti basati su *database* di segnalazione spontanea si sono focalizzati su una specifica reazione o su una sola classe di antibiotici [13, 30]. Ad esempio, l'indagine di Shaffer et al. ha analizzato i dati provenienti dal FAERS riguardanti la combinazione macrolidi/TdP [13], mentre Frothingham et al. hanno studiato la coppia fluorochinoloni/TdP partendo dalla stessa fonte di dati [30]. Questi lavori forniscono indicazioni parziali sulla sicurezza cardiovascolare di entrambe le classi di farmaci, poiché si interessano ad una sola reazione. Inoltre, si possono riscontrare differenze nelle abitudini prescrittive o nelle condizioni sociali dei pazienti in paesi diversi dagli Stati Uniti. VigiBase permette di prendere in considerazione tutte queste possibili fonti di *bias*.

Dai risultati si evidenzia che il 62% delle ADR segnalate per i macrolidi e i fluorochinoloni sono gravi, di cui il 15% ad esito fatale. Inoltre, la maggior parte delle ADR riguardano disordini del ritmo cardiaco, e sono più numerose negli adulti e negli anziani. Questi risultati sono in linea con un gran numero di studi precedenti [41, 30, 23, 42, 25, 43]. Nel confronto con amoxicillina TdP risulta statisticamente significativa per entrambe le classi di farmaci, contrariamente a 'Sindrome del QT Lungo'. Questo risultato può essere giustificato considerando che un intervallo QT prolungato può essere asintomatico e TdP si manifesta solo in presenza di altri fattori di rischio [44]. Un certo numero di studi osservazionali ha confermato che la relazione tra QT lungo/TdP e fluorochinoloni è un effetto di classe [44]. Un'analisi retrospettiva su *database*, volta a valutare il *reported rate* di TdP fra gli utilizzatori di chinoloni, ha dimostrato un minor rischio associato all'assunzione di moxifloxacina e ciprofloxacina, ma significativamente elevato con levofloxacina [30]. Nonostante siano stati condotti molti RCT allo scopo di valutare l'associazione QT lungo/TdP, i risultati si sono dimostrati contrastanti. Recenti RCT su volontari sani hanno mostrato un rischio maggiore di QT lungo tra gli utilizzatori di moxifloxacina alle normali dosi orali nel confronto con placebo [31, 32, 34], benché nessun caso di TdP fosse stato segnalato. Gli stessi *trial* non hanno potuto dimostrare l'esistenza di relazione tra levofloxacina e QT lungo/TdP. Ciprofloxacina sembra, attualmente, il fluorochinolone più sicuro in termini di rischio di TdP [44].

I risultati della presente analisi mostrano che levofloxacina è associata al 41% di tutti i casi di TdP, mentre moxifloxacina al 29%. È interessante notare che ciprofloxacina è segnalata nel 29% dei *report*, suggerendo una possibile associazione con TdP che risulta, a tutt'oggi, sottostimata. Fra i macrolidi, claritromicina (34,5%) e azitromicina (36%) sono le più frequentemente segnalate in combinazione con TdP, seguite da eritromicina (20%). Questi risultati sono in contrasto quelli dell'analisi di Shaffer, in cui più di metà dei *report* di TdP riguardavano eritromicina (54%) e quasi un terzo claritromicina (31%), pochi azitromicina (15%) [13]. Tuttavia, tale studio era stato pubblicato nel 2002, pochi anni dopo l'immissione di azitromicina nel mercato statunitense, ma negli anni successivi questo antibiotico diventerà tra i più prescritti sia negli USA [3] che in Europa [1].

È importante sottolineare che i precedenti studi osservazionali riguardanti gli effetti proaritmici dei macrolidi si sono concentrati sull'incidenza delle morti per cause cardiovascolari piuttosto che sull'occorrenza di reazioni specifiche [14, 15, 23, 24]. Per esempio, Ray et al. ipotizzano che la morte per cause cardiovascolari aumenti poiché azitromicina può scatenare aritmie [23]. Inoltre, lo studio di coorte condotto da Rao et al. fornisce un significativo aumento del rischio di aritmia cardiaca nei primi 5 giorni di esposizione ad azitromicina o levofloxacina nel confronto con amoxicillina [42].

Anche se l'evento studiato è genericamente 'aritmia cardiaca', i risultati della presente analisi sono parzialmente in linea con quelli citati, se si considera il MedDRA\_PT 'Aritmia'. Infatti, tra i macrolidi azitromicina è il farmaco più frequentemente segnalato nei *report* di 'Aritmia' (33%) seguita da claritromicina (27%), ma, tra i chinoloni, è moxifloxacina il farmaco più associato a questa ADR (39%), seguita da ciprofloxacina (27%). Queste evidenze suggeriscono che l'effetto proaritmico dei fluorochinoloni è ancora sottostimato, in particolare quello di ciprofloxacina. Inoltre, i dati di VigiBase sono coerenti con un altro studio in cui è stato dimostrato un aumento del rischio di aritmia fra pazienti esposti di recente a moxifloxacina e ciprofloxacina [41], ma contrastanti con un più recente studio di coorte basato sul registro nazionale delle prescrizioni di Svezia e Danimarca, in cui non si rileva un rischio significativo di aritmia derivante dall'uso di fluorochinoloni [45]. Va sottolineato che il MedDRA\_PT 'Aritmia' risulta troppo generico, poiché non è specificato quale tipologia di disordine del ritmo si sia verificata nel paziente.

I disturbi del ritmo ventricolare sono particolarmente associati ad entrambe le classi di antibiotici. Levofloxacina e moxifloxacina sono i chinoloni più frequentemente segnalati in associazione a 'Tachicardia Ventricolare' con il 49% e il 31% dei casi rispettivamente, mentre tra i macrolidi sono stati individuati più *report* di questa ADR in associazione a azitromicina (49%) e claritromicina (20%). Sfortunatamente i lavori pubblicati non prendono in esame questa specifica ADR, solo alcuni di essi studiano l'aritmia ventricolare come *outcome* primario.



In un complesso studio caso-controllo basato sul registro dei residenti della provincia di Varese (Italia), sia i macrolidi che i fluorochinoloni mostrano un aumento del rischio di aritmia ventricolare contro il controllo, tuttavia non viene valutato il contributo dei singoli principi attivi all'effetto proaritmico [46]. Un altro studio osservazionale recente basato su popolazione riporta un aumento del rischio di aritmia ventricolare connesso all'esposizione ad azitromicina, levofloxacina e moxifloxacina, ma non a claritromicina [47]. I risultati di questi studi epidemiologici sono parzialmente in linea con i dati di VigiBase.

Un'interessante informazione fornita dalla presente analisi è il fatto che i macrolidi sono segnalati più frequentemente dei chinoloni in associazione con 'Tachicardia Ventricolare'.

A tutt'oggi non esiste alcuno studio che valuti il rischio di 'Fibrillazione Ventricolare' connesso all'esposizione alle due classi: è menzionata soltanto come possibile complicazione di TdP. Poiché si tratta di una ADR che mette a rischio la vita, è possibile che i casi di fibrillazione ventricolare determinino morte del paziente e vengano inclusi nel computo delle 'morti per cause cardiovascolari'. Dall'analisi condotta da Lapi et al., risulta un aumento del rischio di fibrillazione ventricolare e *flutter* dopo assunzione di dosi orali *standard* di moxifloxacina e ciprofloxacina [41].

I risultati del presente studio sono coerenti solo in parte con quelli di Lapi, poiché la 'Fibrillazione Ventricolare' è segnalata in combinazione con moxifloxacina (36%) e levofloxacina (41%), ma non è risultata statisticamente significativa per ciprofloxacina. Tuttavia, l'informazione più interessante fornita da VigiBase è che la fibrillazione ventricolare è riportata maggiormente in associazione con azitromicina (47%). Inoltre, i macrolidi si sono rivelati più propensi a causare questa ADR rispetto ai fluorochinoloni. Dato che la fibrillazione ventricolare può condurre ad arresto cardiaco, non sorprende che i macrolidi siano frequentemente segnalati anche con quest'ultima ADR, soprattutto azitromicina (49% dei casi). Ciò nonostante, lo studio di Zambon et al. riporta un incremento del rischio di aritmia ventricolare e arresto cardiaco dopo esposizione sia ai macrolidi che ai chinoloni [46].

Confrontando macrolidi e fluorochinoloni, i primi sono risultati maggiormente segnalati in associazione a 'Infarto Miocardico' (ROR=1,35). I dati disponibili, provenienti da studi precedenti, non sono sufficientemente chiari: da un lato uno studio fornisce un'associazione significativa tra claritromicina e sindrome coronarica acuta in pazienti con malattia polmonare cronica ostruttiva (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, COPD) [15]. D'altro canto, un altro lavoro suggerisce un certo grado di protezione di questo macrolide contro eventi ischemici in soggetti con angina instabile [16]. Secondo i risultati della presente analisi, 'Infarto Miocardico' e la reazione correlata 'Cardiomiopatia Ischemica' non risultano statisticamente significative, suggerendo che claritromicina probabilmente non influenzi l'insorgenza di eventi ischemici.

Questo studio presenta dei limiti correlati alla fonte dei dati. L'analisi è condotta a partire dai dati di un sistema mondiale di segnalazione spontanea, che potrebbe non aver incluso inserimenti ravvicinati, i *report* possono mancare di informazioni importanti e la randomizzazione del trattamento non è presente. I dati *post-marketing* sono affetti da diversi *bias*, ad esempio azioni volte ad incentivare il *reporting* o, al contrario, *reporting* selettivo e sotto-segnalazione [48, 49]: si calcola che solo il 10% delle sospette ADR venga segnalato [49].

Non è possibile determinare differenze nella popolazione dei diversi paesi che potrebbero influenzare la robustezza delle associazioni osservate, così come possono variare l'incidenza e la prevalenza delle patologie. Un'ulteriore limitazione è che nei sistemi di *reporting* spontaneo come VigiBase il dato clinico è carente. Nei casi segnalati possono esserci fattori predisponenti o terapie concomitanti, poiché la maggior parte dei soggetti appartiene alla popolazione adulta e anziana, più probabilmente affetta da varie malattie croniche, e la storia clinica non può essere valutata.

Un altro elemento da considerare è che le ADR sono classificate a livello di MedDRA\_PT, un grado specifico della gerarchia MedDRA; proprio questa specificità può determinare problemi nel calcolo statistico, poiché condizioni simili vengono classificate con termini differenti. Se si considerasse un livello meno specifico di MedDRA, come *High Level Term*, o i raggruppamenti di termini (*Grouped Standardized Meddra*

*Queries*), si eviterebbero queste limitazioni. Tuttavia l'utilizzo del livello MedDRA\_PT ha il vantaggio di fornire un'analisi più accurata dal punto di vista clinico, permettendo la rilevazione di un numero maggiore di reazioni da VigiBase.

I *database* di farmacovigilanza possono essere ridondanti, nonostante sia presente un sistema per eliminare quanti più duplicati possibile (cfr. con 'Metodi').

Infine, il calcolo di ROR non fornisce il valore del rischio reale, ma soltanto un'associazione statisticamente significativa tra reazione avversa e farmaco, che rappresenta solo il punto di partenza per indagini successive.

Indubbi vantaggi connessi a VigiBase sono la copertura mondiale del *database*, il fatto che i *report* forniscono dati derivanti dall'utilizzo nella pratica clinica e, per questo, includono usi terapeutici non considerati negli studi clinici come, ad esempio, la somministrazione agli anziani e alla popolazione pediatrica, sovradosaggio o interazioni tra farmaci concomitanti. Perciò, al di là delle limitazioni, gli studi basati su *database* di segnalazione spontanea sono una fonte insostituibile ed essenziale di dati per l'identificazione di nuove potenziali ADR (identificazione del segnale o *signal detection*).

## Conclusioni

I risultati di questo studio confermano che azitromicina, claritromicina e levofloxacina sono probabilmente associate ad aritmie potenzialmente fatali e dovrebbero essere evitate in soggetti a rischio, soprattutto al di fuori dell'ambiente ospedaliero. Inoltre, il profilo di sicurezza cardiaca di moxifloxacina dovrebbe essere approfondito poiché i nostri dati non sono totalmente in linea con gli studi precedenti.

Alcune delle ADR considerate sono eventi rari: ad esempio, si calcola che l'incidenza di TdP nella popolazione generale si aggiri intorno agli 8,6 casi per milione di abitanti [50]. Ciò nonostante, come già sottolineato, macrolidi e fluorochinoloni sono ampiamente prescritti in tutto il mondo. Per questo motivo, anche ADR rare possono assumere un'importanza rilevante a causa dell'ampiezza dei pazienti esposti. Inoltre, poiché da quest'analisi emerge la possibile associazione tra entrambe le classi di antibiotici e pericolose ADR, come fibrillazione, tachicardia ventricolare e TdP, sarebbe opportuno valutare accuratamente il rapporto rischio/beneficio di questi farmaci nei casi di pazienti complessi. Qualora non sia possibile la sostituzione di macrolidi o fluorochinoloni con altre classi di antibiotici, i pazienti a rischio dovrebbero essere accuratamente monitorati.

*Si ringrazia la studentessa Martina Parazza che ha contribuito a questa ricerca nell'ambito della preparazione della sua tesi di Laurea in Farmacia.*

## Bibliografia

- [1] ECDC. Antimicrobial consumption rates by country. Available: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial-resistance-and-consumption/antimicrobial-consumption/esac-net-database/Pages/Antimicrobial-consumption-rates-by-country.aspx>. Accessed, 23 Jan 2017.
- [2] ECDC. Antimicrobial consumption rates by country. Available: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial-resistance-and-consumption/antimicrobial-consumption/esac-net-database/Pages/Antimicrobial-consumption-rates-by-country.aspx>. Accessed, 23 Jan 2017.
- [3] Hicks LA, Bartoces MG, Roberts RM, Suda KJ, Hunkler RJ, Taylor TH Jr, Schrag SJ. US Outpatient Antibiotic Prescribing Variation According to Geography, Patient Population, and Provider Specialty in 2011. *Clinical Infectious Disease*. 2015; 60: 1308-1316.
- [4] Gilman, Goodman &. The Pharmacological Basis Of Therapeutics. eleventh edition. MacGraw-Hill. 1185-1186.
- [5] Straus SM, Kors JA, De Buin ML, et al. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of old adults. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 362-367.
- [6] Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Eng J Med*. 2004; 350: 1013-22.
- [7] Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, et al. Prevention of torsades des pointes in hospital setting: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 934-947.
- [8] Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, et al. Female gender as a risk factor for torsades des pointes associated with cardiovascular drugs. *Jama*. 1993; 270: 2590-2597.
- [9] Schoenenberger RA, Haefeli WE, Weiss P, Ritz RF. Association of intravenous erythromycin and potentially fatal ventricular tachycardia with Q-T prolongation (Torsades de Pointes). *BMJ*. 1990; 300: 1375-1376.
- [10] Freeman JPR. Erythromycin prolongs the QTc interval among patients with pneumonia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1997; 6: 13-19.
- [11] Mishra A, Friedman HS, Sinha AK. The Effects of erythromycin on the electrocardiogram. *Chest*. 1999; 115: 983-986.
- [12] Oberg KC, Bauman JL. QT interval prolongation and torsades de pointes due to erythromycin lactobionate. *Pharmacotherapy*. 1995; 15: 687-692.
- [13] Shaffer D, Singer S, Korvick J, Honig P. Concomitant risk factors in reports of Torsades De Pointes associated with macrolide use: review of the united states food and drug administration adverse event reporting system. *Clin Infect Dis*. 2002; 35: 197-200.
- [14] Svanström H, Pasternak B, Hviid A. Use of clarithromycin and roxithromycin and risk of cardiac death: cohort study. *BMJ*. 2014; 349: g4930.
- [15] Schembri S, Williamson PA, Short PM. Cardiovascular events after clarithromycin use in lower respiratory tract infections: analysis of two prospective cohort studies. *BMJ*. 2013; 346: f1235.

- [16] Sinisalo J, Mattila K, Valtonen V. Clarithromycin in Acute Coronary Syndrome Patients in Finland (CLARIFY) Study Group. Effect of 3 months of antimicrobial treatment with clarithromycin in acute non-q-wave coronary syndrome. *Circulation*. 2002; 105: 1555-1560.
- [17] Jespersen CM, Als-Nielsen B, Damgaard M. Randomised placebo controlled multicentre trial to assess short term clarithromycin for patients with stable coronary heart disease: CLARICOR trial. *BMJ*. 2006; 332: 22-27.
- [18] Granowitz EV, Tabor KJ, Kirchhoffer JB. Potentially fatal interaction between azithromycin and disopyramide. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000; 23: 1433-1435.
- [19] Matsunaga N, Oki Y, Prigollini A. A case of QT-interval prolongation precipitated of QT-interval prolongation precipitated. *N Z Med J*. 2003; 116: U666.
- [20] Russo V, Puzio G, Siniscalchi N. Azithromycin-induced QT prolongation in elderly patient. *Acta Biomed*. 2006, 2006; 77: 30-32.
- [21] Kezerashvili A, Khattak H, Barsky A, Nazari R, Fisher JD. Azithromycin as a cause of QT-interval prolongation and Torsade de pointes in the absence of other known precipitating factors. *J Interv Card Electrophysiol*. 2007; 18: 243-246.
- [22] Huang BH, Wu CH, Hsia CP, Chen CY. Azithromycin-induced Torsade de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003; 30: 1579-1582.
- [23] Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death. *N Engl J Med* 2012; 366: 1881-1890.
- [24] Svanström H, Pasternak B, Hviid A. Use of Azithromycin and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med*. 2013; 368: 1704-1712.
- [25] Mortensen EM, Halm EA, Pugh MJ, et al. Association of azithromycin with mortality and cardiovascular events among older patients hospitalized with pneumonia. *JAMA*. 2014; 311: 2199-2208.
- [26] Owens Jr RC, Ambrose PG. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis*. 2005; 41 (Suppl. 2): S144-157.
- [27] Nykamp DL, Blackmon CL, Schmidt PE, RobersonAG. QTc prolongation associated with combination therapy of levofloxacin, imipramine and fluoxetine. *Ann Pharmacother*. 2005; 39: 543-546.
- [28] Gandhi PJ, Menezes PA, Vu HT, Rivera AL, Ramaswamy K. Fluconazole- and levofloxacin-induced torsades de pointes in an intensive care unit patient. *Am J Health Syst Pharm*. 2003; 60: 2479-2483.
- [29] Samaha, FF. QTc interval prolongation and polymorphic ventricular tachycardia in association with levofloxacin. *Am J Med*. 1999; 107: 528-529.
- [30] Frothingham, R. Rates of torsades de pointes associated with ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin. *Pharmacotherapy*. 2001; 21: 1468-1472.
- [31] Tsikouris JP, Peeters MJ, Cox CD, Meyerrose GE, Seifert CF. Effects of three fluoroquinolones on QT analysis after standard treatment courses. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2006; 11: 52-56.
- [32] Noel GJ, Natarajan J, Chien S, Hunt TL, Goodman DB, Abels R. Effects of three fluoroquinolones on QT interval in healthy adults after single doses. *Clin Pharmacol Ther*. 2003; 73: 292-303.
- [33] Noel GJ, Goodman DB, Chien S, Solanki B, Padmanabhan M, Natarajan J. Measuring the effects of supratherapeutic doses of levofloxacin on healthy volunteers using four methods of QT correction and periodic and continuous ECG recordings. *J Clin Pharmacol*. 2004; 44: 464-473.
- [34] Demolis JL, Kubitz D, Tenneze L, Funck-Brentano C. Effect of a single oral dose of moxifloxacin (400 mg and 800 mg) on ventricular repolarization in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2000; 68: 658-666.
- [35] Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). Available from: <http://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/english>. Accessed 6 Feb 2017.
- [36] Uppsala Monitoring Centre (UMC). VigiBase. Available from: <http://www.who-umc.org/>. Accessed 23 Jan 2017.
- [37] Bate A, Evans SJW. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009; 18: 427-436.
- [38] European Medicines Agency (EMA). Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines\\_landing\\_page.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp). Accessed 6 Feb 2017.
- [39] US Food and Drug Administration [FDA]. Accessdata.fda.gov. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>. Accessed 6 Feb 2017.
- [40] Electronic Medicines Compendium (EMC). Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/>. Accessed 6 Feb 2017.
- [41] Lapi F, Wilchesky M, Kezouh A, Benisty JI, Ernst P, Suissa S. Fluoroquinolones and the risk of serious arrhythmia: a population-based study. *CID*. 2012; 55: 1457-1465.
- [42] Rao GA, Mann JR, Shoabi A, Bennett CL, Nahhas G, Sutton SS, Jacob S, Strayer SM. Azithromycin and levofloxacin use and increased risk of cardiac arrhythmia and death. *Ann Fam Med*. 2014; 12: 121-127.
- [43] Trac MH, McArthur E, Jandoc R, Dixon SN, Nash DM, Hackam DG, Garg AX. Macrolide antibiotics and the risk of ventricular arrhythmia in older adults. *CMAJ*. 2016; 188: E120-129.
- [44] Briasoulis A, Agarwal V, Pierce WJ. QT prolongation and Torsade de pointes induced by fluoroquinolones: infrequent side effects from commonly used medications. *Cardiology*. 2011; 120: 103-110.
- [45] Inghammar M, Svanström H, Melbye M, Pasternak B, Hviid A. Oral fluoroquinolone use and serious arrhythmia: bi-national cohort study. *BMJ*. 2016; 352: i843.
- [46] Zambon A, Polo Friz H, Contiero P, Corrao G. Effect of macrolide and fluoroquinolone antibacterials on the risk of ventricular arrhythmia and cardiac arrest: an observational study in Italy using case-control, case-crossover and case-time-control designs. *Drug Saf*. 2009; 32: 159-167.
- [47] Chou HW, Wang JL, Chang CH, Lai CL, Lai MS, Chan KA. Risks of cardiac arrhythmia and mortality among patients using new-generation macrolides, fluoroquinolones, and  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitors: a Taiwanese nationwide study. *Clin Infect Dis*. 2015; 60: 566-577.
- [48] Szarfman A, Tonning JM, Doraiswamy PM. Pharmacovigilance in the 21st Century: New Systematic Tools for an Old Problem. *Pharmacotherapy*. 2004; 24: 1099-1104.
- [49] Biagi C, Montanaro N, Buccellato E, Roberto G, Vaccheri A, Motola D. Underreporting in pharmacovigilance: An intervention for Italian GPs (Emilia-Romagna region). *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69: 237-244.
- [50] Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet*. 1999; 354: 1625-33.

## Appendice

In questa sezione sono riportati i dati originali di VigiBase e la loro elaborazione.

**Tabella S1** ROR, IC 95% e valore p delle ADR appartenenti al MedDRA\_SOC 'disordini cardiaci' di macrolidi contro amoxicillina.

ADR	ROR	(IC 95%)	p
Palpitations	0.65	(0.55-0.77)	0.0001
Tachycardia	0.90	(0.73-1.11)	0.3283
Cardiac arrest	1.93	(1.24-3.02)	0.004
Bradycardia	2.93	(1.58-5.45)	0.0007
Atrial fibrillation	3.03	(1.63-5.62)	0.0004
Arrhythmia	3.25	(1.76-6.01)	0.0002
Supraventricular tachycardia	4.44	(1.07-18.49)	0.0407
Ventricular fibrillation	7.61	(2.40-24.07)	0.0006
Ventricular extrasystoles	11.24	(1.55-81.69)	0.0169
Myocardial infarction	1.37	(0.80-2.34)	0.2491
Cardio-respiratory arrest	0.74	(0.44-1.24)	0.2509
Cyanosis	0.41	(0.27-0.62)	0.0001
Cardiac failure	1.83	(0.83-4.04)	0.1363
Ventricular tachycardia	14.33	(3.54-58.06)	0.0002
Cardiac failure congestive	1.45	(0.65-3.25)	0.3631
Cardiac disorder	2.48	(0.88-6.96)	0.0844
Sinus tachycardia	0.74	(0.39-1.40)	0.0955
Torsade de pointes	37.46	(5.24-267.86)	0.0003
Angina pectoris	1.46	(0.56-3.79)	0.4358
Atrioventricular block complete	7.05	(0.96-51.91)	0.0553
Pericardial effusion	1.41	(0.54-3.66)	0.4825
Extrasystoles	1.36	(0.52-3.53)	0.5334
Cardiomegaly	0.55	(0.25-1.22)	0.1392
Myocarditis	0.82	(0.33-2.07)	0.6814
Acute myocardial infarction	0.43	(0.20-0.90)	0.0257
Atrial flutter	1.04	(0.35-3.12)	0.9407
Cardiovascular disorder	0.42	(0.19-0.92)	0.0298
Atrioventricular block	3.91	(0.52-29.63)	0.1867
Pericarditis	1.13	(0.32-3.97)	0.8494
Cardiomyopathy	0.96	(0.27-3.43)	0.9443
Bundle branch block right	2.35	(0.30-18.53)	0.4186
Tachyarrhythmia	2.35	(0.30-18.53)	0.4186
Cardiac tamponade	2.09	(0.26-16.68)	0.4884
Tricuspid valve incompetence	1.04	(0.22-4.91)	0.9581
Pulseless electrical activity	2.09	(0.26-16.68)	0.4884
Coronary artery disease	1.82	(0.22-14.84)	0.5738
Mitral valve incompetence	1.82	(0.22-14.84)	0.5738
Myocardial ischaemia	0.46	(0.13-1.56)	0.2101
Ischaemic cardiomyopathy	1.56	(0.19-13.00)	0.6789
Supraventricular extrasystoles	0.65	(0.13-3.36)	0.6085
Ventricular arrhythmia	0.65	(0.13-3.36)	0.6085
Atrioventricular block first degree	1.04	(0.12-9.33)	0.9704
Coronary artery occlusion	0.17	(0.05-0.62)	0.0067
Mitral valve prolapse	0.26	(0.07-1.04)	0.0571
Sinoatrial block	0.35	(0.08-1.55)	0.1662
Left ventricular hypertrophy	1.04	(0.12-9.33)	0.9704
Cardiac discomfort	0.35	(0.08-1.55)	0.1662

Cardiac valve disease	0.21	(0.06-0.78)	0.0194
Arteriosclerosis coronary artery	0.39	(0.07-2.34)	0.3034
Sinus arrhythmia	0.78	(0.08-7.52)	0.8312
Arteriospasm coronary	0.10	(0.02-0.54)	0.0069
Atrioventricular block second degree	0.52	(0.05-5.75)	0.5946
Eosinophilic myocarditis	0.17	(0.03-1.04)	0.0551
Right ventricular failure	0.52	(0.05-5.75)	0.5946
Pneumopericardium	0.26	(0.04-1.85)	0.1786
Kounis syndrome	0.02	(0.00-0.07)	0.0001

**Tabella S2** ROR, IC 95% e valore p delle ADR appartenenti al MedDRA\_SOC 'disordini cardiaci' di fluorochinoloni contro amoxicillina.

ADR	ROR	(IC 95%)	p
Palpitations	0.67	(0.58-0.78)	0.0001
Cardiopulmonary failure	0.22	(0.04-1.23)	0.0020
Coronary artery stenosis	0.22	(0.02-2.48)	0.2224
Arteriosclerosis coronary artery	0.28	(0.05-1.46)	0.1286
Cardiac discomfort	0.34	(0.09-1.24)	0.1023
Right ventricular failure	0.34	(0.03-3.24)	0.3457
Pericarditis	0.37	(0.10-1.36)	0.1351
Cardiovascular insufficiency	0.48	(0.16-1.42)	0.1825
Tricuspid valve incompetence	0.50	(0.11-2.34)	0.3820
Atrial flutter	0.56	(0.19-1.64)	0.2911
Eosinophilic myocarditis	0.56	(0.16-1.94)	0.3607
Cyanosis	0.31	(0.21-0.45)	0.0001
Left ventricular hypertrophy	0.56	(0.07-4.80)	0.5978
Cardiomyopathy	0.64	(0.19-2.17)	0.4695
Cardio-respiratory arrest	0.48	(0.29-0.77)	0.0028
Atrioventricular block first degree	0.67	(0.08-5.59)	0.7142
Atrioventricular block second degree	0.67	(0.08-5.59)	0.7142
Left ventricular failure	0.67	(0.08-5.59)	0.7142
Supraventricular extrasystoles	0.73	(0.16-3.23)	0.6778
Pericardial effusion	0.74	(0.29-1.90)	0.5312
Sinus tachycardia	0.38	(0.20-0.70)	0.0021
Cardiovascular disorder	0.90	(0.46-1.73)	0.7474
Kounis syndrome	0.10	(0.06-0.17)	0.0001
Acute myocardial infarction	0.24	(0.12-0.50)	0.0001
Atrioventricular block complete	0.90	(0.11-7.18)	0.9190
Cardiac failure acute	0.90	(0.11-7.18)	0.9190
Cardiomegaly	0.22	(0.10-0.50)	0.0002
Tachycardia	0.95	(0.78-1.15)	0.6036
Myocardial infarction	0.99	(0.59-1.66)	0.9663
Bundle branch block right	1.01	(0.13-7.97)	0.9925
Ventricular arrhythmia	1.07	(0.25-4.58)	0.9314
Myocarditis	0.28	(0.11-0.72)	0.0348
Cardiac arrest	1.12	(0.72-1.74)	0.6048
Cardiac failure	1.24	(0.57-2.68)	0.5933
Cardiac tamponade	1.35	(0.18-10.36)	0.7749
Coronary artery disease	1.35	(0.18-10.36)	0.7749
Cardiac failure congestive	1.38	(0.64-2.98)	0.4133
Mitral valve incompetence	1.46	(0.19-11.16)	0.7159
Coronary artery occlusion	0.21	(0.08-0.56)	0.0018
Angina pectoris	1.46	(0.59-3.63)	0.4154

Atrioventricular block	1.57	(0.21-11.95)	0.6625
Bradycardia	1.58	(0.86-2.92)	0.1412
Pulseless electrical activity	1.68	(0.22-12.75)	0.6140
Arteriospasm coronary	0.18	(0.06-0.55)	0.0026
Tachyarrhythmia	2.02	(0.27-15.14)	0.4937
Extrasystoles	2.25	(0.925-5.3)	0.0774
Myocardial ischaemia	0.20	(0.06-0.67)	0.0094
Cardiac valve disease	0.16	(0.05-0.49)	0.0016
Atrial fibrillation	2.40	(1.31-4.40)	0.0047
Arrhythmia	2.63	(1.444-8.1)	0.0018
Supraventricular tachycardia	2.81	(0.68-11.55)	0.1524
Mitral valve prolapse	0.17	(0.05-0.60)	0.0058
Ventricular fibrillation	2.92	(0.92-9.27)	0.0686
Cardiac disorder	3.24	(1.19-8.78)	0.0212
Ventricular tachycardia	9.03	(2.24-36.42)	0.002
Ventricular extrasystoles	10.13	(1.41-72.73)	0.0214
Acute coronary syndrome	0.07	(0.02-0.28)	0.0002
Torsade de pointes	30.60	(4.29-218.10)	0.0007

**Tabella S3** ROR, IC 95% e valore p delle ADR appartenenti al MedDRA\_SOC 'disordini cardiaci' di macrolidi contro fluorochinoloni.

ADR	ROR	(IC 95%)	p
Palpitations	0.98	(0.88-1.08)	0.6256
Tachycardia	0.95	(0.84-1.07)	0.3795
Angina pectoris	1.00	(0.64-1.56)	0.9988
Cardiac discomfort	1.03	(0.32-3.35)	0.9580
Cardiac failure congestive	1.05	(0.72-1.54)	0.7883
Ventricular extrasystoles	1.11	(0.77-1.60)	0.5744
Dilatation atrial	1.16	(0.35-3.86)	0.8072
Tachyarhythmia	1.16	(0.52-2.59)	0.7143
Torsade de pointes	1.22	(1.00-1.50)	0.0524
Arrhythmia	1.24	(1.00-1.52)	0.047
Pulseless electrical activity	1.24	(0.53-2.92)	0.6250
Mitral valve incompetence	1.25	(0.50-3.14)	0.6335
Atrial fibrillation	1.26	(1.02-1.57)	0.047
Cardiac valve disease	1.33	(0.39-4.53)	0.6517
Cyanosis	1.34	(0.97-1.86)	0.0800
Cardiac disorder	0.77	(0.53-1.11)	0.1563
Coronary artery disease	1.35	(0.53-3.44)	0.5232
Myocardial infarction	1.39	(1.06-1.82)	0.047
Arteriosclerosis coronary artery	1.39	(0.33-5.83)	0.6496
Cardiac flutter	1.41	(0.73-2.75)	0.3070
Cardiogenic shock	1.43	(0.59-3.45)	0.4267
Bradyarrhythmia	1.45	(0.47-4.44)	0.5133
Extrasystoles	0.60	(0.39-0.93)	0.0217
Cardiac failure	1.48	(1.03-2.12)	0.047
Cardiomyopathy	1.50	(0.70-3.21)	0.2924
Conduction disorder	1.55	(0.26-9.27)	0.6321
Right ventricular failure	1.55	(0.26-9.27)	0.6321
Cardiovascular disorder	0.46	(0.27-0.79)	0.0051
Atrioventricular block first degree	1.55	(0.44-5.49)	0.4983
Bundle branch block left	1.55	(0.44-5.49)	0.4983



Mitral valve prolapse	1.55	(0.44-5.49)	0.4983
Cardiac tamponade	1.55	(0.63-3.79)	0.3381
Cardio-respiratory arrest	1.56	(1.11-2.18)	0.047
Supraventricular tachycardia	1.58	(1.02-2.45)	0.047
Ventricular tachycardia	1.59	(1.24-2.03)	0.047
Sinus bradycardia	1.62	(0.85-3.06)	0.1404
Sinus node dysfunction	1.66	(0.53-5.23)	0.3874
Cardiac arrest	1.72	(1.40-2.11)	0.047
Acute myocardial infarction	1.74	(0.95-3.21)	0.0750
Bradycardia	1.85	(1.46-2.35)	0.047
Left ventricular hypertrophy	1.86	(0.50-6.92)	0.3558
Atrial flutter	1.86	(0.96-3.59)	0.0646
Pericardial haemorrhage	1.90	(0.79-4.59)	0.1531
Pericardial effusion	1.90	(1.14-3.16)	0.047
Cardiac fibrillation	1.94	(0.59-6.34)	0.2755
Sinus tachycardia	1.96	(1.26-3.03)	0.047
Arrhythmia supraventricular	0.97	(0.34-2.75)	0.9507
Tricuspid valve incompetence	2.06	(0.80-5.35)	0.1357
Long QT syndrome	2.07	(1.30-3.32)	0.047
Supraventricular extrasystoles	0.89	(0.32-2.51)	0.8300
Ventricular arrhythmia	0.61	(0.23-1.64)	0.3271
Ventricular flutter	2.32	(0.33-16.49)	0.3995
Intracardiac thrombus	2.32	(0.33-16.49)	0.3995
Atrial thrombosis	2.32	(0.33-16.49)	0.3995
Myocardial ischaemia	2.32	(0.81-6.62)	0.1149
Bundle branch block right	2.32	(0.92-5.85)	0.0738
Cardiomegaly	2.45	(1.29-4.68)	0.047
Atrioventricular block	2.49	(1.20-5.16)	0.047
Ventricular fibrillation	2.60	(1.92-3.54)	0.047
Coronary artery occlusion	0.84	(0.27-2.65)	0.7721
Sinus arrest	2.90	(0.78-10.82)	0.2333
Myocarditis	2.94	(1.50-5.80)	0.047
Pericarditis	3.02	(1.32-6.89)	0.047
Atrial tachycardia	3.48	(0.98-12.35)	0.0532
Left ventricular dysfunction	3.87	(0.93-16.20)	0.0638
Congestive cardiomyopathy	3.87	(0.93-16.20)	0.0638
Rhythm idioventricular	4.65	(0.42-51.23)	0.2099
Ventricular hypertrophy	0.63	(0.18-2.27)	0.4831
Ventricular hypokinesia	1.00	(0.26-3.85)	0.9945
Pneumopericardium	4.65	(0.42-51.23)	0.2099
Arteriospasm coronary	0.58	(0.12-2.73)	0.4915
Atrioventricular block second degree	0.77	(0.16-3.84)	0.7538
Dilatation ventricular	4.65	(1.59-13.60)	0.047
Eosinophilic myocarditis	0.31	(0.07-1.35)	0.1193
Nodal arrhythmia	5.81	(1.13-29.94)	0.047
Left atrial dilatation	6.97	(0.72-67.00)	0.0927
Tachycardia paroxysmal	0.66	(0.14-3.19)	0.6089
Atrioventricular block complete	7.85	(3.57-17.29)	0.047
Adams-Stokes syndrome	9.29	(1.04-83.15)	0.047
Cardiotoxicity	9.29	(1.04-83.15)	0.047
Nodal rhythm	23.24	(2.97-181.59)	0.047
Kounis syndrome	0.16	(0.04-0.67)	0.0122

**Tabella S4** ROR e IC 95% di tutte le ADR appartenenti al MedDRA\_SOC 'disordini cardiaci' di ciascun macrolide contro amoxicillina.

Codice ATC	MeddraPT_name	ROR	IC 95%	
J01FA01	Acute myocardial infarction	0,99	0.34	2.86
J01FA01	Angina pectoris	1.31	0.31	5.49
J01FA01	Arrhythmia	3.60	1.70	7.65
J01FA01	Atrial fibrillation	2.19	0.95	5.07
J01FA01	Atrial flutter	2.73	0.73	10.19
J01FA01	Atrioventricular block	6.56	0.68	63.09
J01FA01	Atrioventricular block complete	4.37	0.40	48.21
J01FA01	Bradycardia	3.20	1.48	6.91
J01FA01	Cardiac arrest	2.40	1.34	4.30
J01FA01	Cardiac failure	0.93	0.24	3.62
J01FA01	Cardio-respiratory arrest	0.87	0.38	1.98
J01FA01	Cardiomegaly	0.73	0.20	2.69
J01FA01	Coronary artery occlusion	1.09	0.27	4.37
J01FA01	Cyanosis	0.72	0.38	1.40
J01FA01	Extrasystoles	2.19	0.63	7.56
J01FA01	Mitral valve prolapse	1.64	0.37	7.33
J01FA01	Myocardial infarction	1.78	0.85	3.71
J01FA01	Myocarditis	1.09	0.27	4.37
J01FA01	Palpitations	0.97	0.76	1.24
J01FA01	Pericarditis	2.18	0.44	10.84
J01FA01	Sinus tachycardia	0.84	0.30	2.36
J01FA01	Supraventricular tachycardia	3.28	0.55	19.64
J01FA01	Tachycardia	1.28	0.94	1.74
J01FA01	Torsade de pointes	64.61	8.79	474.79
J01FA01	Ventricular extrasystoles	13.14	1.58	109.27
J01FA01	Ventricular fibrillation	8.79	2.48	31.21
J01FA01	Ventricular tachycardia	19.88	4.61	85.80
J01FA01	Cardiac disorder	1.09	0.20	5.96
J01FA02	Palpitations	0.69	0.16	2.87
J01FA02	Tachycardia	3.61	1.39	9.41
J01FA07	Tachycardia	1.64	0.39	6.94
J01FA03	Tachycardia	7.23	2.62	19.93
J01FA06	Palpitations	1.88	1.34	2.63
J01FA06	Tachycardia	2.25	1.48	3.41
J01FA06	Arrhythmia	9.40	4.12	21.47
J01FA06	Atrial fibrillation	6.20	2.48	15.51
J01FA06	Cardiac arrest	1.53	0.52	4.45
J01FA06	Torsade de pointes	59.67	7.32	486.42
J01FA06	Cyanosis	0.46	0.11	1.92
J01FA06	Extrasystoles	3.36	0.65	17.37
J01FA06	Bradycardia	4.62	1.70	12.57
J01FA06	Angina pectoris	6.75	1.80	25.26
J01FA06	Cardiac failure	4.82	1.40	16.55
J01FA06	Ventricular fibrillation	11.26	2.51	50.52
J01FA06	Ventricular extrasystoles	25.28	2.62	243.73
J01FA06	Ventricular tachycardia	12.64	2.10	75.89
J01FA06	Supraventricular tachycardia	8.40	1.18	59.83
J01FA06	Cardiac discomfort	5.60	0.93	33.62
J01FA10	Angina pectoris	1.11	0.36	3.40
J01FA10	Arrhythmia	2.86	1.48	5.54

J01FA10	Arteriosclerosis coronary artery	0.69	0.10	4.94
J01FA10	Atrial fibrillation	3.70	1.94	7.06
J01FA10	Atrial flutter	1.22	0.36	4.16
J01FA10	Atrioventricular block	4.17	0.50	34.70
J01FA10	Atrioventricular block complete	4.87	0.60	39.62
J01FA10	Atrioventricular block first degree	2.78	0.31	24.90
J01FA10	Atrioventricular block second degree	1.39	0.13	15.34
J01FA10	Bradycardia	1.84	0.92	3.69
J01FA10	Bundle branch block right	3.48	0.41	29.79
J01FA10	Cardiac arrest	2.52	1.57	4.06
J01FA10	Cardiac failure	1.69	0.70	4.08
J01FA10	Cardiac failure congestive	2.19	0.93	5.13
J01FA10	Cardiac tamponade	2.78	0.31	24.90
J01FA10	Cardio-respiratory arrest	1.11	0.64	1.95
J01FA10	Cardiomegaly	0.39	0.13	1.15
J01FA10	Cardiomyopathy	0.46	0.08	2.77
J01FA10	Cardiovascular disorder	0.56	0.22	1.41
J01FA10	Cyanosis	0.34	0.20	0.61
J01FA10	Eosinophilic myocarditis	0.46	0.08	2.77
J01FA10	Extrasystoles	1.67	0.59	4.75
J01FA10	Mitral valve incompetence	1.39	0.13	15.34
J01FA10	Myocardial infarction	1.96	1.11	3.48
J01FA10	Myocardial ischaemia	0.35	0.06	1.90
J01FA10	Myocarditis	1.16	0.42	3.19
J01FA10	Palpitations	0.59	0.48	0.72
J01FA10	Pericardial effusion	1.67	0.59	4.75
J01FA10	Pericarditis	0.93	0.21	4.14
J01FA10	Sinus tachycardia	0.75	0.35	1.59
J01FA10	Supraventricular extrasystoles	0.69	0.10	4.94
J01FA10	Supraventricular tachycardia	3.13	0.68	14.51
J01FA10	Tachycardia	0.61	0.47	0.80
J01FA10	Torsade de pointes	35.86	4.95	259.65
J01FA10	Tricuspid valve incompetence	0.69	0.10	4.94
J01FA10	Ventricular arrhythmia	0.69	0.10	4.94
J01FA10	Ventricular extrasystoles	7.66	0.99	59.39
J01FA10	Ventricular fibrillation	9.58	2.96	30.97
J01FA10	Ventricular tachycardia	18.28	4.45	75.11
J01FA10	Pneumopericardium	0.69	0.10	4.94
J01FA10	Ischaemic cardiomyopathy	3.48	0.41	29.79
J01FA10	Tachyarrhythmia	2.09	0.22	20.06
J01FA10	Left ventricular hypertrophy	1.39	0.13	15.34
J01FA10	Cardiac discomfort	0.46	0.08	2.77
J01FA10	Pulseless electrical activity	3.48	0.41	29.79
J01FA10	Cardiac disorder	2.96	1.00	8.81
J01FA10	Cardiac valve disease	0.42	0.10	1.74
J01FA09	Acute myocardial infarction	0.64	0.27	1.56
J01FA09	Angina pectoris	1.26	0.41	3.86
J01FA09	Bradycardia	3.98	2.08	7.62
J01FA09	Torsade de pointes	39.10	5.40	283.29
J01FA09	Atrial flutter	0.39	0.07	2.15
J01FA09	Atrioventricular block	3.15	0.35	28.23
J01FA09	Arrhythmia	2.67	1.36	5.24
J01FA09	Atrial fibrillation	2.59	1.32	5.10

J01FA09	Cardiac arrest	1.36	0.81	2.31
J01FA09	Cardiac failure	2.26	0.95	5.35
J01FA09	Cardiac failure congestive	0.79	0.28	2.25
J01FA09	Cardio-respiratory arrest	0.47	0.23	0.97
J01FA09	Cardiomegaly	0.44	0.15	1.31
J01FA09	Cardiomyopathy	1.31	0.31	5.50
J01FA09	Cardiovascular disorder	0.39	0.13	1.15
J01FA09	Coronary artery disease	3.15	0.35	28.23
J01FA09	Cyanosis	0.35	0.19	0.63
J01FA09	Extrasystoles	0.63	0.17	2.35
J01FA09	Myocardial infarction	1.03	0.54	1.99
J01FA09	Myocarditis	0.66	0.20	2.15
J01FA09	Palpitations	0.63	0.52	0.78
J01FA09	Pericardial effusion	1.42	0.48	4.24
J01FA09	Pericarditis	1.05	0.23	4.70
J01FA09	Sinoatrial block	0.52	0.09	3.14
J01FA09	Sinus tachycardia	0.85	0.40	1.81
J01FA09	Ventricular tachycardia	12.30	2.94	51.45
J01FA09	Tachycardia	1.04	0.81	1.33
J01FA09	Ventricular fibrillation	6.34	1.91	21.06
J01FA09	Tricuspid valve incompetence	1.18	0.20	7.08
J01FA09	Ventricular arrhythmia	0.79	0.11	5.60
J01FA09	Ventricular extrasystoles	14.24	1.90	106.76
J01FA09	Atrioventricular block complete	13.45	1.79	101.12
J01FA09	Supraventricular tachycardia	5.53	1.26	24.36
J01FA09	Tachyarrhythmia	2.36	0.25	22.74
J01FA09	Left ventricular hypertrophy	1.58	0.14	17.39
J01FA09	Cardiac disorder	2.57	0.84	7.88
J01FA09	Kounis syndrome	0.05	0.01	0.20
J01FA13	Palpitations	5.09	0.98	26.40
J01FA15	Acute myocardial infarction	0.36	0.08	1.61
J01FA15	Angina pectoris	1.58	0.42	5.88
J01FA15	Arrhythmia	4.16	2.02	8.56
J01FA15	Atrial fibrillation	2.34	1.04	5.23
J01FA15	Atrial flutter	0.98	0.18	5.38
J01FA15	Bradycardia	2.70	1.24	5.89
J01FA15	Bundle branch block right	3.94	0.36	43.48
J01FA15	Cardiac arrest	1.44	0.75	2.74
J01FA15	Cardiac failure	1.41	0.45	4.44
J01FA15	Cardiac failure congestive	2.54	0.94	6.83
J01FA15	Cardiac tamponade	3.94	0.36	43.48
J01FA15	Cardio-respiratory arrest	0.39	0.13	1.15
J01FA15	Cardiomegaly	1.31	0.47	3.70
J01FA15	Cardiomyopathy	1.97	0.40	9.77
J01FA15	Cardiovascular disorder	0.39	0.09	1.79
J01FA15	Cyanosis	0.33	0.14	0.77
J01FA15	Extrasystoles	1.18	0.28	4.95
J01FA15	Mitral valve incompetence	7.89	0.88	70.65
J01FA15	Myocardial infarction	0.49	0.16	1.47
J01FA15	Myocardial ischaemia	1.48	0.33	6.61
J01FA15	Palpitations	0.33	0.24	0.47
J01FA15	Pericardial effusion	1.58	0.42	5.88
J01FA15	Pericarditis	1.31	0.22	7.86

J01FA15	Sinus tachycardia	0.45	0.13	1.59
J01FA15	Supraventricular extrasystoles	1.97	0.28	13.99
J01FA15	Supraventricular tachycardia	5.92	1.19	29.38
J01FA15	Tachycardia	0.56	0.38	0.83
J01FA15	Torsade de pointes	9.87	1.15	84.54
J01FA15	Tricuspid valve incompetence	2.96	0.49	17.71
J01FA15	Ventricular extrasystoles	9.87	1.15	84.54
J01FA15	Ventricular fibrillation	3.95	0.99	15.80
J01FA15	Ventricular tachycardia	3.94	0.72	21.55
J01FA15	Tachyarrhythmia	3.94	0.36	43.48
J01FA15	Pulseless electrical activity	3.94	0.36	43.48
J01FA15	Cardiac disorder	2.46	0.66	9.19

**Tabella S5** ROR e IC 95% di tutte le ADR appartenenti al MedDRA\_SOC 'disordini cardiaci' di ciascun fluorochinolone contro amoxicillina.

Codice ATC	MeddraPT_name	ROR	IC 95%	
J01MA01	Arrhythmia	4.05	1.83	8.95
J01MA01	Bradycardia	2.30	0.92	5.73
J01MA01	Atrial fibrillation	0.86	0.24	3.08
J01MA01	Angina pectoris	5.07	1.65	15.53
J01MA01	Cyanosis	0.26	0.08	0.85
J01MA01	Cardiac failure	2.71	0.91	8.08
J01MA01	Cardiac arrest	0.57	0.20	1.66
J01MA01	Tachycardia	2.54	1.91	3.38
J01MA01	Supraventricular tachycardia	3.15	0.44	22.41
J01MA01	Ventricular extrasystoles	6.31	0.57	69.62
J01MA01	Ventricular tachycardia	3.15	0.44	22.41
J01MA01	Cardiac disorder	3.95	1.06	14.74
J01MA01	Palpitations	1.28	0.99	1.66
J01MA01	Pericardial effusion	1.26	0.24	6.50
J01MA02	Right ventricular failure	0.75	0.07	8.23
J01MA02	Tricuspid valve incompetence	0.56	0.09	3.35
J01MA02	Torsade de pointes	29.75	4.14	213.91
J01MA02	Tachycardia	0.82	0.66	1.03
J01MA02	Supraventricular tachycardia	2.61	0.59	11.51
J01MA02	Palpitations	0.58	0.49	0.70
J01MA02	Pericardial effusion	0.67	0.22	2.00
J01MA02	Pericarditis	0.25	0.04	1.49
J01MA02	Cardiovascular insufficiency	0.47	0.13	1.74
J01MA02	Cardiac disorder	2.71	0.95	7.72
J01MA02	Kounis syndrome	0.05	0.02	0.13
J01MA02	Sinus tachycardia	0.29	0.13	0.65
J01MA02	Tachyarrhythmia	1.12	0.12	10.76
J01MA02	Ventricular tachycardia	5.05	1.20	21.24
J01MA02	Ventricular fibrillation	2.12	0.62	7.23
J01MA02	Ventricular extrasystoles	10.10	1.37	74.37
J01MA02	Ventricular arrhythmia	0.75	0.14	4.07
J01MA02	Cardiac discomfort	0.37	0.08	1.85
J01MA02	Acute coronary syndrome	0.15	0.03	0.77
J01MA02	Cardiopulmonary failure	0.37	0.05	2.65
J01MA02	Coronary artery occlusion	0.25	0.07	0.88
J01MA02	Cyanosis	0.34	0.21	0.54

J01MA02	Coronary artery disease	0.75	0.07	8.23
J01MA02	Cardio-respiratory arrest	0.37	0.20	0.69
J01MA02	Cardiomegaly	0.33	0.13	0.86
J01MA02	Cardiomyopathy	0.75	0.19	2.98
J01MA02	Cardiovascular disorder	0.75	0.35	1.59
J01MA02	Eosinophilic myocarditis	0.25	0.04	1.49
J01MA02	Cardiac failure congestive	0.80	0.33	1.96
J01MA02	Atrial fibrillation	1.67	0.86	3.21
J01MA02	Cardiac tamponade	0.75	0.07	8.23
J01MA02	Arteriospasm coronary	0.30	0.08	1.11
J01MA02	Atrial flutter	0.75	0.22	2.48
J01MA02	Atrioventricular block	1.87	0.22	15.97
J01MA02	Atrioventricular block second degree	0.75	0.07	8.23
J01MA02	Acute myocardial infarction	0.34	0.14	0.80
J01MA02	Angina pectoris	1.94	0.75	5.06
J01MA02	Arrhythmia	2.35	1.24	4.45
J01MA02	Bundle branch block right	1.12	0.12	10.76
J01MA02	Cardiac arrest	0.73	0.43	1.22
J01MA02	Cardiac failure	0.75	0.30	1.85
J01MA02	Cardiac failure acute	1.87	0.22	15.97
J01MA02	Extrasystoles	2.17	0.84	5.60
J01MA02	Bradycardia	1.46	0.75	2.84
J01MA02	Myocarditis	0.56	0.20	1.57
J01MA02	Myocardial ischaemia	0.19	0.03	1.02
J01MA02	Myocardial infarction	0.70	0.38	1.28
J01MA02	Mitral valve incompetence	1.12	0.12	10.76
J01MA02	Left ventricular failure	0.75	0.07	8.23
J01MA03	Cyanosis	1.52	0.36	6.40
J01MA03	Palpitations	0.73	0.32	1.69
J01MA03	Tachycardia	4.18	2.39	7.33
J01MA04	Tachycardia	2.46	0.74	8.17
J01MA04	Palpitations	1.76	0.61	5.04
J01MA06	Cyanosis	0.45	0.11	1.86
J01MA06	Extrasystoles	3.25	0.63	16.80
J01MA06	Angina pectoris	4.89	1.16	20.53
J01MA06	Arteriospasm coronary	3.25	0.63	16.80
J01MA06	Bradycardia	1.47	0.33	6.67
J01MA06	Cardiac arrest	0.73	0.17	3.13
J01MA06	Arrhythmia	2.96	0.94	9.35
J01MA06	Tachycardia	2.17	1.43	3.29
J01MA06	Cardiac failure	2.32	0.48	11.20
J01MA06	Cardiac disorder	4.06	0.74	22.25
J01MA06	Myocardial infarction	2.55	0.93	7.00
J01MA06	Palpitations	2.32	1.69	3.17
J01MA07	Tachycardia	1.89	0.86	4.17
J01MA07	Palpitations	1.45	0.74	2.82
J01MA07	Atrial fibrillation	5.65	1.23	25.83
J01MA08	Tachycardia	1.62	0.64	4.07
J01MA08	Cardiac arrest	7.02	2.36	20.85
J01MA08	Palpitations	4.17	2.47	7.04
J01MA10	Tachycardia	7.90	3.65	17.12
J01MA11	Tachycardia	1.02	0.25	4.27
J01MA11	Arrhythmia	11.30	2.44	52.34



J01MA12	Acute myocardial infarction	0.23	0.09	0.58
J01MA12	Arteriosclerosis coronary artery	0.64	0.12	3.49
J01MA12	Tachycardia	0.63	0.50	0.79
J01MA12	Supraventricular tachycardia	2.56	0.59	11.13
J01MA12	Supraventricular extrasystoles	0.96	0.19	4.75
J01MA12	Sinus tachycardia	0.29	0.13	0.64
J01MA12	Myocardial infarction	1.06	0.60	1.85
J01MA12	Mitral valve prolapse	0.24	0.05	1.07
J01MA12	Mitral valve incompetence	1.60	0.19	13.68
J01MA12	Pericarditis	0.64	0.16	2.55
J01MA12	Pericardial effusion	1.21	0.45	3.25
J01MA12	Palpitations	0.50	0.42	0.60
J01MA12	Pulseless electrical activity	2.24	0.28	18.19
J01MA12	Cardiac disorder	4.17	1.51	11.54
J01MA12	Kounis syndrome	0.25	0.15	0.42
J01MA12	Cardiac valve disease	0.26	0.07	0.95
J01MA12	Ventricular tachycardia	12.55	3.08	51.12
J01MA12	Ventricular fibrillation	3.42	1.05	11.16
J01MA12	Ventricular extrasystoles	11.54	1.58	84.20
J01MA12	Ventricular arrhythmia	1.44	0.31	6.66
J01MA12	Tricuspid valve incompetence	0.48	0.08	2.87
J01MA12	Torsade de pointes	35.87	5.01	256.98
J01MA12	Cardiopulmonary failure	0.32	0.04	2.27
J01MA12	Left ventricular hypertrophy	1.60	0.19	13.68
J01MA12	Tachyarrhythmia	0.96	0.10	9.22
J01MA12	Cardiac failure congestive	1.92	0.86	4.28
J01MA12	Cardiovascular disorder	0.80	0.38	1.66
J01MA12	Cardiomyopathy	0.21	0.04	1.27
J01MA12	Cardiomegaly	0.21	0.08	0.60
J01MA12	Cardio-respiratory arrest	0.61	0.35	1.04
J01MA12	Cardiac tamponade	2.56	0.32	20.45
J01MA12	Cyanosis	0.11	0.06	0.22
J01MA12	Coronary artery stenosis	0.64	0.06	7.05
J01MA12	Coronary artery occlusion	0.32	0.10	0.99
J01MA12	Coronary artery disease	1.92	0.23	15.93
J01MA12	Atrioventricular block complete	0.64	0.06	7.05
J01MA12	Atrioventricular block	0.96	0.10	9.22
J01MA12	Atrial flutter	0.88	0.28	2.76
J01MA12	Atrial fibrillation	2.78	1.49	5.19
J01MA12	Arrhythmia	1.92	1.01	3.65
J01MA12	Angina pectoris	0.45	0.14	1.41
J01MA12	Cardiac failure	1.14	0.49	2.64
J01MA12	Cardiac arrest	1.02	0.63	1.64
J01MA12	Bradycardia	1.22	0.63	2.37
J01MA12	Atrioventricular block first degree	0.64	0.06	7.05
J01MA12	Atrioventricular block second degree	0.64	0.06	7.05
J01MA12	Extrasystoles	1.98	0.77	5.11
J01MA12	Eosinophilic myocarditis	1.38	0.39	4.86
J01MA14	Supraventricular extrasystoles	1.20	0.24	5.92
J01MA14	Sinus tachycardia	0.61	0.30	1.23
J01MA14	Myocarditis	0.20	0.05	0.80
J01MA14	Myocardial infarction	1.30	0.74	2.27
J01MA14	Supraventricular tachycardia	3.59	0.83	15.49

JO1MA14	Mitral valve prolapse	0.20	0.04	1.09
JO1MA14	Mitral valve incompetence	1.59	0.18	14.26
JO1MA14	Myocardial ischaemia	0.40	0.10	1.59
JO1MA14	Pericardial effusion	0.24	0.06	1.00
JO1MA14	Palpitations	0.78	0.66	0.93
JO1MA14	Cardiac disorder	2.69	0.94	7.71
JO1MA14	Pulseless electrical activity	2.79	0.34	22.69
JO1MA14	Cardiac discomfort	0.66	0.16	2.78
JO1MA14	Cardiac valve disease	0.16	0.03	0.82
JO1MA14	Cardiovascular insufficiency	1.00	0.31	3.18
JO1MA14	Tricuspid valve incompetence	0.40	0.06	2.83
JO1MA14	Ventricular extrasystoles	9.99	1.35	73.75
JO1MA14	Tachycardia	1.14	0.92	1.41
JO1MA14	Torsade de pointes	31.38	4.36	225.72
JO1MA14	Tachyarrhythmia	3.99	0.51	31.16
JO1MA14	Ventricular arrhythmia	1.20	0.24	5.92
JO1MA14	Ventricular tachycardia	10.02	2.44	41.20
JO1MA14	Ventricular fibrillation	3.73	1.13	12.27
JO1MA14	Cardiac failure	1.60	0.70	3.66
JO1MA14	Cardiovascular disorder	1.36	0.67	2.75
JO1MA14	Cardiomyopathy	1.06	0.28	4.01
JO1MA14	Cardiomegaly	0.13	0.04	0.49
JO1MA14	Cardio-respiratory arrest	0.44	0.24	0.80
JO1MA14	Cardiac tamponade	0.80	0.07	8.79
JO1MA14	Cardiac failure acute	0.80	0.07	8.79
JO1MA14	Cardiac arrest	1.73	1.09	2.75
JO1MA14	Bundle branch block right	1.59	0.18	14.26
JO1MA14	Bradycardia	2.15	1.13	4.09
JO1MA14	Cardiac failure congestive	1.65	0.72	3.78
JO1MA14	Cyanosis	0.51	0.33	0.78
JO1MA14	Coronary artery disease	1.59	0.18	14.26
JO1MA14	Angina pectoris	1.36	0.50	3.68
JO1MA14	Acute myocardial infarction	0.22	0.08	0.59
JO1MA14	Atrioventricular block first degree	1.20	0.12	11.49
JO1MA14	Arrhythmia	3.66	1.96	6.82
JO1MA14	Atrioventricular block second degree	0.80	0.07	8.79
JO1MA14	Atrioventricular block complete	1.99	0.23	17.06
JO1MA14	Atrioventricular block	1.99	0.23	17.06
JO1MA14	Atrial fibrillation	3.03	1.61	5.69
JO1MA14	Left ventricular failure	0.80	0.07	8.79
JO1MA14	Extrasystoles	2.80	1.09	7.15
JO1MA17	Tachycardia	8.19	2.93	22.93
JO1MA17	Palpitations	1.41	0.33	6.14