



# VALUTAZIONE DELLA SICUREZZA CARDIACA DI AZITROMICINA, LOPINAVIR-RITONAVIR E REMDESIVIR UTILIZZATI NEL TRATTAMENTO DI COVID-19: UNO STUDIO EUROPEO DI FARMACOVIGILANZA

## Cardiac safety evaluation of azithromycin, lopinavir-ritonavir, and remdesivir used for the treatment of COVID-19: a European pharmacovigilance study

**Giuliana Petrelli, Annamaria Mascolo**

Progetto di stage svolto presso il Centro Regionale di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia della Regione Campania. Dipartimento di Medicina Sperimentale – Sezione di Farmacologia “L. Donatelli” - Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli”

### Keywords

Cardiotoxicity  
COVID-19  
Azithromycin  
Lopinavir/ritonavir  
Remdesivir

### Abstract

**Background** The Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak represents the greatest medical challenge the world has faced in decades. COVID-19 is known to affect multiple organs, including the cardiovascular (CV) system. Arrhythmia, cardiac injury fulminant myocarditis, heart failure, pulmonary embolism and disseminated intravascular coagulation (DIC) are the most common cardiovascular complications associated with COVID-19. The lack of drugs specifically approved for the treatment of COVID-19 has led to the use of repurposed existing drugs, such as azithromycin, lopinavir/ritonavir and remdesivir. While azithromycin and lopinavir/ritonavir are known to be associated with cardiac risks, little is known about remdesivir cardiotoxicity. Furthermore, pre-existing morbidities, in particularly CV diseases, increase the severity of COVID-19.

**Objective** The purpose of this study was to collect and provide preliminary assessment of safety data on cardiotoxicity of azithromycin, lopinavir/ritonavir and remdesivir in COVID-19 patients.

**Methods** In order to collect data of interest, we investigated the European pharmacovigilance database (Eudravigilance, EV) and downloaded all Individual Case Safety Reports (ICSRs) containing at least one suspected drug among azithromycin, lopinavir/ritonavir or remdesivir. All the ICSRs were received between January 1<sup>st</sup> and November 11<sup>th</sup>, 2020. Among these, we selected only the ICSR which included at least one cardiac adverse event and in which the therapeutic indication of our suspected drugs was “COVID-19” or a similar term.

**Results** 276 ICSR were retrieved from EV. Of these, 145 ICSR were related to remdesivir, 65 to azithromycin, 38 to lopinavir/ritonavir, 25 to the association azithromycin and lopinavir/ritonavir, and 3 to the association azithromycin and remdesivir. The median age of patients was 65 for all ICSR. Most ICSR were observed in male patients and were reported by Healthcare Professionals rather than by Non Healthcare Professionals. 269 out of 276 ICSR were classified as serious. Azithromycin most reported cardiac adverse event was “Electrocardiogram QT prolonged”, while lopinavir/ritonavir and remdesivir most reported cardiac adverse events were

Corrispondenza: Giuliana Petrelli. E-mail: giuliana.petrelli9@gmail.com

“Sinus bradycardia” and “Cardiac arrest” respectively. In most of the ICSRs the reported outcome was “fatal”.

*Conclusions* Given the potential seriousness of induced cardiac adverse drug reactions and considering the intrinsic methodological limitations of our study as well as the recent use of these medicines for the treatment of COVID-19, we believe that further clinical studies should be conducted on this topic to better estimate the impact of these therapies on cardiac safety in COVID-19 patients.

## Introduzione

Nell'anno 2020, la malattia da coronavirus del 2019 (COVID-19), causata dal nuovo coronavirus (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*, SARS-CoV-2), appartenente alla stessa famiglia dei coronavirus responsabili della sindrome respiratoria acuta grave (SARS) e della sindrome respiratoria medio-orientale (MERS), si è diffusa in tutto il mondo, portando l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) a dichiarare l'11 marzo 2020 lo stato di pandemia. Infatti, dal 31 dicembre 2019 a febbraio 2021, sono stati registrati nel mondo un totale di 94.582.873 casi di COVID-19 e un totale di 2.036.713 di decessi. Di questi, 29.927.859 casi e 662.326 decessi hanno riguardato la *European Economic Area* (EEA) [1].

La malattia causata da SARS-CoV-2, COVID-19, è associata allo sviluppo di sintomi simil-influenzali quali febbre, tosse, affaticamento, dispnea, mal di gola, mal di testa e sintomi gastrointestinali [2]. Fattori di rischio identificati per le forme gravi della malattia e per la mortalità sono l'età avanzata, il sesso maschile e la presenza di comorbidità, tra cui malattie cardiovascolari, diabete, malattie polmonari croniche e tumori [3]. Molti pazienti con COVID-19 possono anche sviluppare complicanze cliniche più gravi, caratterizzate dall'innescarsi di una risposta immunitaria innata associata a un aumentato livello di CXCL10 e di altre citochine, che vanno a determinare lo sviluppo della cosiddetta “tempesta citochinica” (*cytokine storm*). Tali pazienti manifestano sintomi quali dispnea grave, ipossia, infiltrazioni polmonari, fino a manifestare la sindrome da distress respiratorio acuto (*Acute respiratory distress syndrome*, ARDS) e danni a vari organi, tra cui cuore, rene e fegato, che spesso portano all'ospedalizzazione del paziente [4]. Alcuni di questi pazienti possono inoltre raggiungere lo stadio più critico e letale della malattia, caratterizzato da danno endoteliale, trombosi e disfunzioni multiorgano [5].

Data l'urgente necessità di contenere la pandemia di COVID-19 e l'assenza di terapie *ad hoc*, è stata presa in considerazione la possibilità di utilizzare farmaci già in commercio e approvati per il trattamento di altre malattie. In particolare, l'impiego di diversi farmaci off-label o sperimentali ha riscosso ampio interesse grazie agli iniziali dati preclinici positivi, che ne hanno supportato l'uso per la prima volta nel trattamento della COVID-19. Tra questi, l'azitromicina e l'associazione di farmaci antivirali lopinavir e ritonavir hanno mostrato risultati promettenti e sono stati ampiamente utilizzati soprattutto nelle prime fasi della pandemia.

**L'azitromicina** è un antibiotico batteriostatico appartenente alla classe dei macrolidi che lega la subunità 50S del ribosoma batterico, inibendo così la traduzione dell'mRNA. Oltre al suo effetto antimicrobico mostra attività antinfiammatoria e immunomodulante. Queste ultime sono presenti sia durante la fase acuta dell'infezione, dove riducono la produzione di citochine pro-infiammatorie come IL-8, IL-6, TNF-alfa e MMP, che nella risoluzione dell'infiammazione cronica, dove aumentano l'apoptosi dei neutrofili [6]. Tuttavia, è già noto da tempo che l'azitromicina è associata a un aumentato rischio di sviluppare aritmie potenzialmente fatali correlate al prolungamento dell'intervallo QT, inclusa la torsione di punta (TdP). Il meccanismo che spiega l'insorgenza di tale effetto cardiaco è il blocco da parte dell'azitromicina della corrente di potassio rettificante tardiva (IKr) [7]. Diversi studi hanno dimostrato l'associazione tra azitromicina e prolungamento dell'intervallo QT [8-10], portando le agenzie regolatorie a pubblicare note di sicurezza. Infatti, nel marzo 2013, la *Food and Drug Administration* statunitense ha inserito nel foglietto illustrativo del medicinale una comunicazione sulla sicurezza, avvertendo pazienti e operatori sanitari sulla possibile insorgenza di eventi avversi cardiaci [11].

**Lopinavir/Ritonavir** è un'associazione composta da lopinavir, un inibitore della proteasi altamente specifico per HIV-1 e HIV-2, e ritonavir, un inibitore del citocromo P450, che consente l'aumento della concentrazione plasmatica di lopinavir [12]. Il farmaco è già stato testato in pazienti affetti dalla SARS mostrando esiti favorevoli, ed è attualmente in corso di valutazione in combinazione con l'IFN- $\beta$  in pazienti con infezione da MERS-CoV [12,13]. Sulla base dei dati clinici disponibili, l'impiego del lopinavir/ritonavir nel trattamento della COVID-19 è ad oggi principalmente raccomandato come terapia di associazione. Tuttavia, ulteriori dati provenienti dalla sperimentazione clinica rimangono necessari per confermarne l'efficacia. Anche tale associazione è stata correlata al rischio di sviluppare disturbi cardiaci per le proprietà accessorie di tali farmaci di bloccare differenti canali ionici, in particolare quelli di sodio e calcio, causando lo sviluppo di alterazioni del ritmo e della conduzione cardiaca. Inoltre, tali farmaci sono stati associati a blocco dei canali del potassio hERG, che determina alterazioni dei periodi refrattari cardiaci e l'insorgenza di aritmie ventricolari. Questa inibizione si riflette in un'aumentata durata dell'intervallo QT che può a sua volta sfociare in aritmie ventricolari, come TdP, e morte improvvisa [14].

Il **remdesivir** è stato il primo medicinale a ricevere l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA, *European Medicines Agency*) per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici con età superiore ai 12 anni e un peso superiore ai 40 kg affetti da polmonite COVID-19 e che richiedono la supplementazione di ossigeno. Questo farmaco è un antivirale efficace contro un ampio spettro di virus a RNA (inclusi MERS-CoV e SARS-CoV) [12]. In uno studio in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo, condotto in pazienti affetti da COVID-19 trattati con remdesivir, è stato dimostrato un beneficio in termini di riduzione del tempo di guarigione e capacità del farmaco di prevenire la progressione della malattia respiratoria verso lo stadio più grave [15]. Tuttavia, anche i dati su questo medicinale rimangono contrastanti, tanto da spingere l'OMS ad emettere in data 20 novembre 2020 una raccomandazione condizionale contro l'uso di remdesivir in pazienti ospedalizzati con COVID-19, indipendentemente dalla gravità della malattia. Questa raccomandazione si basa sui risultati provvisori del *trial* in aperto Solidarity supervisionato dall'OMS, e su quelli di altri tre studi randomizzati controllati e prende complessivamente in considerazione i dati di oltre 7.000 pazienti [16]. L'impiego di questo farmaco nel trattamento della COVID-19 è, quindi, attualmente in corso di valutazione da parte del Comitato per i Medicinali per Uso umano (CHMP, *Committee for Medicinal Products for Human Use*) dell'EMA.

In letteratura, è già noto che questi tre farmaci (l'azitromicina, il lopinavir/ritonavir e il remdesivir) sono potenzialmente in grado di causare eventi avversi a livello cardiaco [17]. Valutare gli effetti cardiaci di questi farmaci è particolarmente rilevante se si considera che circa un terzo dei pazienti affetti da COVID-19 presentano condizioni cardiache preesistenti, che possono ulteriormente aumentare il rischio di cardiomiopatia, aritmie e malattie cardiovascolari, che espongono tali pazienti ad un maggiore rischio di mortalità [17, 18]. In questo studio l'attenzione è stata pertanto posta sulla cardiotossicità di questi tre medicinali nei pazienti affetti da COVID-19 analizzando le segnalazioni di farmacovigilanza provenienti dal database europeo di farmacovigilanza EudraVigilance (EV).

## Metodi

### Fonti dei dati

I dati delle reazioni avverse da farmaco (*adverse drug reaction*, ADR), riportate in schede di segnalazione (*individual case safety report*, ICSR) in cui azitromicina, lopinavir/ritonavir e remdesivir erano indicati come farmaci sospetti, sono stati estratti dal sito web del database europeo di farmacovigilanza. EV è gestito dall'EMA ed è un sistema utilizzato per la gestione e l'analisi degli ICSR relativi a medicinali o vaccini, autorizzati o in sperimentazione clinica all'interno dell'EEA. EV contiene tutti gli ICSR segnalati da operatori sanitari e non ad un'autorità nazionale competente dell'Unione Europea o al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco/vaccino. Questi dati sono accessibili pubblicamente per trasparenza attraverso il sito web dell'EMA ([www.adrreports.eu](http://www.adrreports.eu)).

### Selezione di ICSR attraverso la *line listing*

Utilizzando la funzione “*line listing*” di EV, sono state raccolte tutte le segnalazioni di sospette ADR inserite nel database nell’intervallo di tempo compreso tra il 1° gennaio e l’11 novembre 2020 che riportavano azitromicina, lopinavir/ritonavir o remdesivir come farmaci sospetti e almeno un evento avverso cardiaco tra le ADR segnalate. Per identificare gli ICSR in cui erano segnalate ADR cardiache, la ricerca è stata effettuata utilizzando il *system organ class* (SOC) “Disordini cardiaci” del Dizionario Medico per le Attività Regolatorie (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA). Il MedDRA contiene una ricca terminologia medica standardizzata e altamente specifica, che facilita la condivisione a livello internazionale delle informazioni normative per i medicinali ad uso umano. Il MedDRA è strutturato in 5 livelli gerarchici elencati di seguito, dal più specifico al più generale: termini di livello più basso (*Low Level Term*, LLT), termini preferiti (*Preferred Term*, PT), termini di livello alto (*High Level Term*, HLT), termini di gruppo di livello alto (*High Level Group Term*, HLGT) e SOC. In questa gerarchia, ad esempio, gli HLGT sono raggruppati in SOC per eziologia (ad esempio infezioni e infestazioni), distretto di manifestazione (ad esempio disturbi cardiaci) o scopo (ad esempio procedure chirurgiche e mediche). Attraverso una selezione *case-by-case*, sono stati poi inclusi nella presente valutazione solo gli ICSR in cui l’indicazione terapeutica dei farmaci sospetti era “COVID-19” o simile.

### Analisi dei dati

Per tutti gli ICSR sono state riportate informazioni sulle caratteristiche del paziente (età e sesso), l’evento avverso (esito e gravità), l’indicazione terapeutica, la qualifica della fonte primaria, il paese di provenienza degli ICSR, il numero di farmaci sospetti diversi dai tre farmaci in esame e il numero di farmaci concomitanti. Questi dati sono stati riportati singolarmente per gli ICSR in cui l’azitromicina, il lopinavir/ritonavir o il remdesivir figuravano nel ruolo di farmaci sospetti. Le stesse informazioni sono state riportate separatamente anche per gli ICSR con più di un farmaco sospetto dei tre farmaci in analisi, definiti in questo studio come ICSR relativi a trattamento combinato. Ove disponibile, la durata della terapia calcolata in giorni è stata recuperata da ciascun ICSR.

In conformità con le linee guida E2D della Conferenza Internazionale per l’Armonizzazione dei Requisiti Tecnici per la Registrazione dei Farmaci ad Uso Umano (ICH, *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*), un caso è stato definito “Grave” se: classificato come pericolo di vita o causa di morte, ha richiesto o prolungato un ricovero ospedaliero, ha provocato una disabilità/incapacità persistente o significativa, un’anomalia/un difetto congenito o ha provocato altre condizioni clinicamente rilevanti.

L’esito delle ADR cardiache è stato classificato come “Guarito/Risolto”, “In via di guarigione/risoluzione”, “Guarito/Risolto con postumi”, “Non guarito/Non risolto”, “Fatale” e “Sconosciuto”. L’*outcome* con il livello di risoluzione più basso è stato scelto come criterio quando un ICSR riportava due o più eventi avversi cardiaci con esiti diversi. Gli ICSR sono stati classificati come fatali in caso di decesso del paziente.

Gli eventi avversi cardiaci sono stati descritti per ogni singolo farmaco e combinazione di farmaci. Il tempo all’evento misurato in giorni trascorsi a partire dalla data di somministrazione del farmaco alla data di insorgenza dell’evento avverso è stato calcolato solo per gli ICSR che riportavano la durata della terapia e l’interruzione del farmaco come azione intrapresa dopo il verificarsi dell’ADR (*dechallenge*).

Sono stati, infine, riportati tutti gli altri farmaci sospetti diversi da azitromicina, lopinavir/ritonavir e remdesivir e le venti classi di farmaci concomitanti più segnalate contenute negli ICSR.

Tutti i *boxplot* presenti in questo lavoro sono stati generati utilizzando la *ggplot2* library (versione 3.3.3) di R.

### Rispetto degli standard etici

Gli ICSR, derivanti dal sistema di segnalazione spontanea, sono anonimi e i dati sono stati elaborati nel rispetto degli standard etici. Non è stata, pertanto, necessaria alcuna ulteriore misura di protezione dei dati.

## Risultati

### Caratteristiche degli ICSR

Durante il periodo di studio sono stati raccolti dal sito web dell'EMA 276 ICSR con almeno uno tra i tre farmaci in analisi nel ruolo di farmaco sospetto. Di questi, 28 (10,1%) sono risultati correlati a trattamenti combinati. In particolare, 145 (52,5%) ICSR riportavano remdesivir, 65 (23,5%) azitromicina, 38 (13,8%) lopinavir/ritonavir, 25 (9,1%) la combinazione di azitromicina e lopinavir/ritonavir e 3 (1,1%) la combinazione di azitromicina e remdesivir.

Le caratteristiche dei casi per tutti i gruppi di ICSR sono riportate nella **Tabella 1**. L'età mediana dei pazienti riscontrata è stata di 65 anni (range interquartile, IQR 57-76) per tutti gli ICSR, rimanendo simile anche per gli ICSR contenenti farmaci in associazione, ad eccezione di quelli riportanti la combinazione azitromicina/remdesivir in cui l'età mediana è stata di 23,3 anni (IQR 0-35) (**Figura 1**). La maggior parte degli ICSR hanno riguardato pazienti di sesso maschile e sono stati segnalati da operatori sanitari. Il 97,8% degli ICSR sono stati classificati come gravi. L'esito delle ADR cardiache è stato indicato come "Guarito/Risolto" nel 27,2% (N = 75) degli ICSR, "Sconosciuto/Non disponibile" nel 25,0% (N = 69), "In via di guarigione/Risoluzione" nel 4,3% (N = 12), "Non risolto" nel 4,3% (N = 12) e, infine, "Risolto con postumi" nell'1,1% (N = 3). L'esito è stato classificato come "Fatale" nel 38,0% dei casi (N = 105).

Nella maggior parte degli ICSR il remdesivir è stato l'unico farmaco segnalato come sospetto (N = 145; 52,5%) e in 131 ICSR (47,46%) non è stato segnalato nessun farmaco nel ruolo di concomitante.

**Tabella 1** Caratteristiche degli ICSR riportanti almeno un evento avverso cardiaco e aventi uno dei tre farmaci indicati nel ruolo sospetto, inseriti nel database Eudravigilance dall'1 gennaio 2020 all'11 novembre 2020.

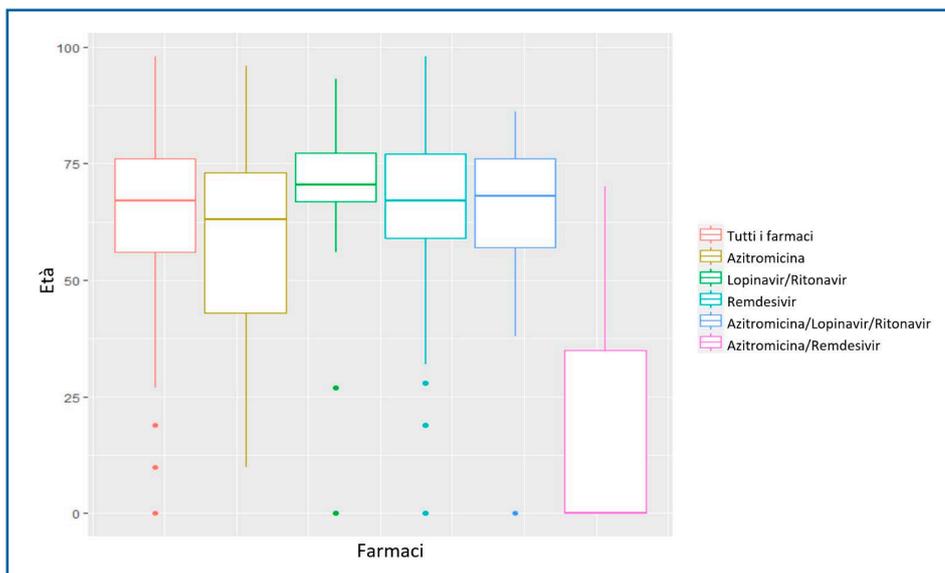
Variabile	Livello	Tutti gli ICSR (N=276)	ICSR azitromicina (N=65)	ICSR lopinavir/ritonavir (N=38)	ICSR remdesivir (N=145)	ICSR azitromicina + remdesivir (N=3)	ICSR azitromicina + lopinavir/ritonavir (N=25)
Età	Mediana (IQR)	65 (57-76)	59 (43-73)	68 (67-77)	66 (59-77)	23 (0-35)	67 (59-77)
	F, N (%)	95 (34,4)	16 (24,6)	12 (31,6)	56 (38,6)	1 (33,3)	8 (32,0)
Genere	M, N (%)	162 (58,7)	41 (63,1)	16 (42,1)	89 (61,4)	2 (66,7)	15 (60,0)
	Non specificata, N (%)	19 (6,9)	7 (10,8)	10 (26,3)	0	0	2 (8,0)
	Grave, N (%)	269 (97,5)	65 (100,0)	32 (84,2)	144 (99,3)	3 (100,0)	25 (100,0)
Gravità ICSR	Non grave, N (%)	7 (2,5)	0	6 (15,8)	1 (0,7)	0	0
	Guarito/ risolto, N (%)	75 (27,2)	35 (53,8)	13 (34,2)	16 (11,0)	0	11 (44,0)
Esito degli eventi cardiaci	In via guarigione/ risoluzione, N (%)	12 (4,3)	3 (4,6)	2 (5,3)	3 (2,1)	0	4 (16,0)
	Risolto con postumi, N (%)	3 (1,1)	0	0	3 (2,1)	0	0
	Non guarito/non risolto, N (%)	12 (4,3)	1 (1,5)	0	11 (7,6)	0	0
	Fatale, N (%)	105 (38,0)	6 (9,2)	4 (10,5)	91 (62,8)	1 (33,3)	3 (12,0)
	Non noto, N (%)	69 (25,0)	20 (30,8)	19 (50,0)	21 (14,5)	2 (66,7)	7 (28,0)
Fonte primaria	Operatori sanitari, N (%)	271 (98,2)	62 (95,4)	37 (97,4)	144 (99,3)	3 (100,0)	25 (100,0)
	Non-operatori sanitari, N (%)	5 (1,8)	3 (4,6)	1 (2,6)	1 (0,7)	0	0
Paese di provenienza della fonte primaria	Area Economica Europea, N (%)	111 (40,2)	41 (63,1)	30 (78,9)	19 (13,1)	0	21 (84,0)
	Non-Area Economica Europea, N (%)	165 (59,8)	24 (36,9)	8 (21,1)	126 (86,9)	3 (100,0)	4 (16,0)
Altri farmaci sospetti	0	159	2	25	131	0	1
	1	68	39	11	9	0	9
	2	26	14	1	2	0	9
	3	7	3	0	2	0	2
	4	5	2	1	0	2	1
	≥ 5	11	5	0	1	1	3

Continue >>>

>>> Continue

Variabile	Livello	Tutti gli ICSR (N=276)	ICSR azitromicina (N=65)	ICSR lopinavir/ritonavir (N=38)	ICSR remdesivir (N=145)	ICSR azitromicina + remdesivir (N=3)	ICSR azitromicina + lopinavir/ritonavir (N=25)
<b>Farmaci concomitanti</b>	0	88	38	16	18	3	13
	1	27	7	11	5	0	4
	2	17	7	3	7	0	0
	3	10	2	2	5	0	0
	4	9	1	0	7	0	1
	≥ 5	125	10	6	103	0	7

**Figura 1** Età mediana dei pazienti riportati negli ICSR per azitromicina, lopinavir/ritonavir, remdesivir, tutti e tre i farmaci e le combinazioni azitromicina con lopinavir/ritonavir e azitromicina con remdesivir.



Le principali indicazioni terapeutiche per i farmaci usati come trattamento singolo sono state: “COVID-19” (N = 157), “Infezione da Coronavirus” (N = 43), “Polmonite COVID-19” (N = 24) e “Infezione da SARS-CoV-2” (N = 9) (**Tabella 2**). Per i trattamenti combinati, la principale indicazione terapeutica indicata è stata “Polmonite da COVID-19” (N = 15; 53,6%) seguita da “COVID-19” (N = 5; 17,9%) e “Infezione da Coronavirus” (N = 4; 14,3%). L’indicazione terapeutica era indicativa ma non specifica per COVID-19 in 58 ICSR (21,7%).

**Tabella 2** Indicazione terapeutica principale dei farmaci sospetti (azitromicina, lopinavir/ritonavir e remdesivir) riportata negli ICSR.

Indicazione Terapeutica	ICSR con un farmaco sospetto					
	Azitromicina		Lopinavir/Ritonavir		Remdesivir	
	N	%	N	%	N	%
Sindrome da distress respiratorio acuto	1	1,5	–	–	–	–
Terapia antibiotica	1	1,5	–	–	–	–
Infezione da coronavirus	31	47,7	11	28,9	–	–
Polmonite da coronavirus	–	–	1	2,6	–	–
COVID-19	15	23,1	13	34,2	129	89,0
Polmonite bilaterale COVID-19	1	1,5	–	–	–	–
Polmonite COVID-19	6	9,2	8	21,1	10	6,9
Treatmento COVID-19	–	–	1	2,6	–	–
Treatmento basati sull'evidenza	–	–	1	2,6	1	0,7

Continue >>>

>>> *Continue*

ICSR con un farmaco sospetto						
Indicazione Terapeutica	Azitromicina		Lopinavir/Ritonavir		Remdesivir	
	N	%	N	%	N	%
Trattamento empirico	1	1,5	–	–	–	–
Non disponibile	2	3,1	–	–	–	–
Malattia respiratoria acuta da SARS-CoV-2	1	1,5	1	2,6	–	–
Infezione da SARS-CoV-2	4	6,2	1	2,6	4	2,8
Sindrome respiratoria acuta grave	1	1,5	–	–	–	–
Sospetta COVID-19	–	–	1	2,6	–	–
Non nota	1	1,5	–	–	1	0,7

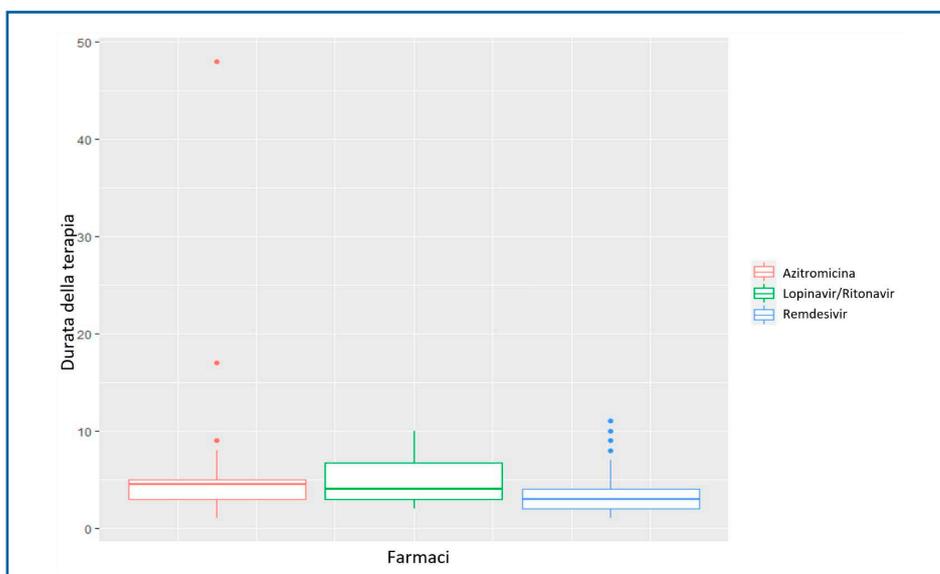
ICSR con più di un farmaco sospetto				
Indicazione Terapeutica	Azitromicina + Lopinavir/Ritonavir		Azitromicina + Remdesivir	
	N	%	N	%
Polmonite COVID-19	15	60,0	–	–
Infezione da coronavirus	4	16,0	–	–
COVID-19	3	12,0	2	66,7
Trattamento della COVID-19	1	4,0	–	–
Infezione da coronavirus - Infezione urinaria	1	4,0	–	–
Infezione da SARS-CoV-2	1	4,0	1	33,3

La durata mediana della terapia è stata di circa 5 giorni per azitromicina (IQR 3 - 48), lopinavir/ritonavir (IQR 3 - 10) e remdesivir (IQR 2 - 11). A causa dei pochi dati disponibili, non è stata calcolata la durata mediana della terapia per gli ICSR nei quali figuravano in qualità di sospetti due o più dei farmaci in analisi. In **Figura 2** è illustrata la durata della terapia.

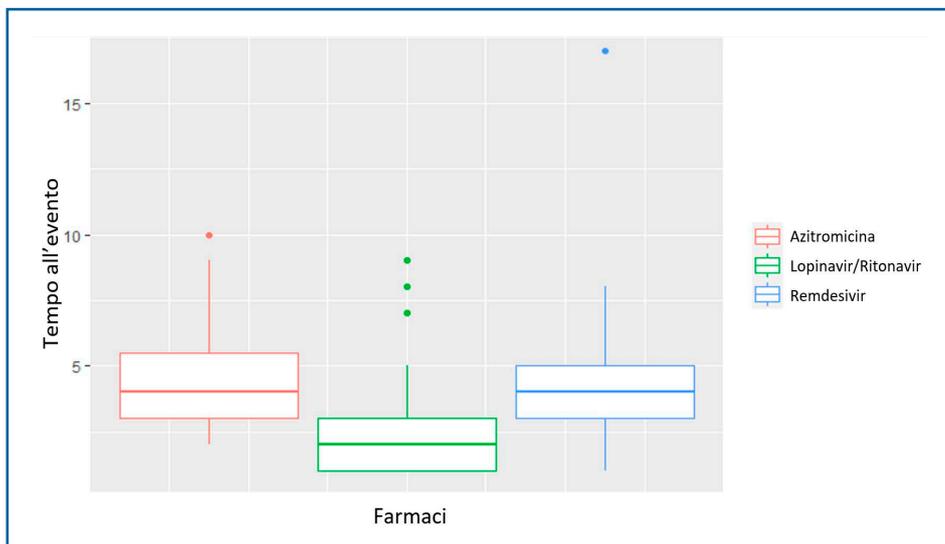
Il tempo mediano all'insorgenza dell'evento avverso è stato di 5 giorni per l'azitromicina (IQR 3 - 17) e lopinavir/ritonavir (IQR 3 - 10), mentre di 3 giorni (IQR 1 - 9) per il remdesivir, suggerendo una comparsa precoce di cardiotoxicità (**Figura 3**).

Gli eventi avversi cardiaci segnalati nei 276 ICSR sono stati 396. Di questi, i più riportati sono stati la bradicardia, l'arresto cardiaco, il prolungamento dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma, la fibrillazione atriale e la sindrome del QT lungo. Nella **Tabella 3** sono illustrati i venti eventi cardiaci più segnalati per ciascun farmaco e com-

**Figura 2** Durata della terapia degli ICSR riportanti azitromicina, lopinavir/ritonavir e remdesivir.



**Figura 3** Tempo all'insorgenza dell'evento avverso degli ICSR con azitromicina, lopinavir/ritonavir e remdesivir.



binazione di farmaci. Tutti gli altri eventi cardiaci sono riportati nella **Tabella 4**. Negli ICSR presi in esame, escludendo i tre farmaci di interesse nel ruolo di sospetti, sono stati identificati altri 294 farmaci sospetti, dei quali l'idrossiclorochina e la clorochina (N = 92) sono stati i più segnalati. Tutti gli altri farmaci segnalati come sospetti sono mostrati nella **Tabella 5**. Nella **Tabella 6** sono, infine, raffigurate le venti classi di farmaci più segnalate nel ruolo di concomitanti.

**Tabella 3** Eventi avversi cardiaci più riportati per ciascun farmaco e combinazione di farmaci.

	Azitromicina		Remdesivir		Lopinavir/Ritonavir		Azitromicina + Remdesivir		Azitromicina + Lopinavir/Ritonavir		Totale N
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Bradycardia	7	6,5	37	18,9	9	18,0	0	0,0	4	10,5	57
Arresto cardiaco	1	0,9	48	24,5	1	2,0	0	0,0	3	7,9	53
Tratto QT dell'ECG prolungato	18	16,8	1	0,5	3	6,0	0	0,0	4	10,5	26
Fibrillazione atriale	4	3,7	15	7,7	1	2,0	0	0,0	5	13,2	25
Sindrome del QT lungo	5	4,7	0	0,0	5	10,0	1	20,0	12	31,6	23
Bradycardia sinusale	5	4,7	4	2,0	12	24,0	0	0,0	0	0,0	21
Attività elettrica priva di polso	0	0,0	16	8,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	16
Arresto cardiorespiratorio	3	2,8	9	4,6	1	2,0	0	0,0	1	2,6	14
Tachicardia	6	5,6	6	3,1	0	0,0	1	20,0	0	0,0	13
Tachicardia ventricolare	6	5,6	6	3,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	12
Extrasistole ventricolare	8	7,5	2	1,0	1	2,0	0	0,0	0	0,0	11
Infarto del miocardio acuto	0	0,0	10	5,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	10
Aritmia ventricolare	8	7,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	8
Tachicardia sopraventricolare	3	2,8	4	2,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	7
Fibrillazione ventricolare	4	3,7	3	1,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	7
Flutter atriale	3	2,8	2	1,0	0	0,0	0	0,0	1	2,6	6
Insufficienza cardiaca	1	0,9	3	1,5	1	2,0	0	0,0	1	2,6	6
Blocco atrioventricolare	1	0,9	0	0,0	3	6,0	0	0,0	1	2,6	5
Aritmia	2	1,9	2	1,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4
Complesso QRS dell'ettrocardiogramma prolungato	2	1,9	2	1,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4

**Tabella 4** Altri eventi avversi cardiaci riportati per azitromicina, lopinavir/ritonavir e remdesivir e le loro combinazioni.

	Azitromicina		Remdesivir		Lopinavir/ Ritonavir		Azitromicina + Remdesivir		Azitromicina + Lopinavir/Ritonavir		Totale N
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Aritmia sopraventricolare	1	0,9	2	1,0	1	2,0	0	0,0	0	0,0	4
Blocco di branca destra	1	0,9	1	0,5	1	2,0	0	0,0	0	0,0	3
Torsione di punta	3	2,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3
Blocco atrioventricolare completo	0	0,0	0	0,0	2	4,0	0	0,0	0	0,0	2
Blocco atrioventricolare di primo grado	2	1,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2
Disfunzione cardiaca	0	0,0	1	0,5	0	0,0	0	0,0	1	2,6	2
Insufficienza cardiaca acuta	2	1,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2
Insufficienza cardiaca cronica	1	0,9	0	0,0	1	2,0	0	0,0	0	0,0	2
Shock cardiogeno	1	0,9	1	0,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2
Insufficienza cardiopolmonare	0	0,0	2	1,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2
Cardiotossicità	1	0,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	2,6	2
Disordini c cardiovascolari	0	0,0	2	1,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2
Extrasistole	2	1,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2
Ischemia del miocardio	1	0,9	1	0,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2
Miocardite	0	0,0	1	0,5	0	0,0	0	0,0	1	2,6	2
Insufficienza ventricolare sinistra acuta	0	0,0	1	0,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1
Trombosi atriale	0	0,0	1	0,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1
Disturbo di variabilità della frequenza cardiaca fetale di base	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	20,0	0	0,0	1
Bradiaritmia	0	0,0	0	0,0	1	2,0	0	0,0	0	0,0	1
Blocco di branca sinistro	1	0,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1
Amiloidosi cardiaca	0	0,0	0	0,0	1	2,0	0	0,0	0	0,0	1
Disordini cardiaci	0	0,0	1	0,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1
Cardiomegalia	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	2,6	1
Cardiomiopatia	0	0,0	1	0,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1
Insufficienza cardiovascolare	1	0,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1
Cardiomiopatia congestizia	0	0,0	1	0,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1
Cuore polmonare	0	0,0	1	0,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1
Aneurisma dell'arteria coronaria	1	0,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1
Frazione di eiezione	0	0,0	1	0,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1
Frazione di eiezione ridotta	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	2,6	1
Tratto QT dell'ECG prolungato	0	0,0	0	0,0	1	2,0	0	0,0	0	0,0	1
Segmento ST dell'ECG elevato	0	0,0	1	0,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1
Onda U dell'ECG prominente	0	0,0	0	0,0	1	2,0	0	0,0	0	0,0	1
Extrasistole ventricolare	0	0,0	0	0,0	1	2,0	0	0,0	0	0,0	1
Danno cardiaco	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	2,6	1
Frequenza cardiaca diminuita	0	0,0	1	0,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1
Frequenza cardiaca aumentata	0	0,0	1	0,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1
Frequenza cardiaca irregolare	0	0,0	1	0,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1
Emorragia intraventricolare	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	20,0	0	0,0	1
Infarto del miocardio	0	0,0	1	0,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1
Ritmo nodale	0	0,0	0	0,0	1	2,0	0	0,0	0	0,0	1
Ritmo idioventricolare	0	0,0	0	0,0	1	2,0	0	0,0	0	0,0	1
Arresto sinusale	0	0,0	0	0,0	1	2,0	0	0,0	0	0,0	1
Disfunzione del nodo sinusale	0	0,0	1	0,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1
Tachicardia sinusale	0	0,0	1	0,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1
Cardiomiopatia da stress	1	0,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1

Continue &gt;&gt;&gt;

&gt;&gt;&gt; Continue

	Azitromicina		Remdesivir		Lopinavir/ Ritonavir		Azitromicina + Remdesivir		Azitromicina + Lopinavir/Ritonavir		Totale
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N
Extrasistole sopraventricolare	0	0,0	1	0,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1
Tachiaritmia	1	0,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1
Tachicardia fetale	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	20,0	0	0,0	1

Tabella 5 Altri farmaci riportati come sospetti.

Altri farmaci sospetti	Numero	Percentuale
<b>Farmaci antimalarici</b>	<b>92</b>	<b>31,29</b>
Idrossiclorochina	89	30,27
Clorochina	3	1,02
<b>Antibiotici</b>	<b>36</b>	<b>12,24</b>
<b>Cefalosporine</b>	<b>17</b>	<b>5,78</b>
Cefepima	1	0,34
Ceftriaxone	16	5,44
<b>Fluorochinoloni</b>	<b>4</b>	<b>1,36</b>
Ciprofloxacina	1	0,34
Levofloxacina	3	1,02
<b>Antibiotici glicopeptidici</b>	<b>3</b>	<b>1,02</b>
Vancomicina	3	1,02
<b>Antibiotici carbapenemi</b>	<b>8</b>	<b>2,72</b>
Meropenem	6	2,04
Ertapenem	2	0,68
<b>Antibiotici Beta-Lattamici</b>	<b>3</b>	<b>1,02</b>
Amoxicillina	1	0,34
Amoxicillina, acido clavulanico	1	0,34
Piperacillina, Tazobactam	1	0,34
<b>Tetracicline di II generazione</b>	<b>1</b>	<b>0,34</b>
Doxiciclina	1	0,34
<b>FANS</b>	<b>12</b>	<b>4,08</b>
Ketoprofene	1	0,34
Ibuprofene	2	0,68
Meloxicam	2	0,68
Metamizolo	3	1,02
Paracetamolo	4	1,36
<b>Glucocorticoidi</b>	<b>13</b>	<b>4,42</b>
Metilprednisolone	8	2,72
Betametasona	2	0,68
Idrocortisone	1	0,34
Desametasona	2	0,68
<b>Anticoagulanti</b>	<b>11</b>	<b>3,74</b>
<b>Anticoagulanti orali diretti</b>	<b>1</b>	<b>0,34</b>
Rivaroxaban	1	0,34
<b>Anticoagulanti iniettabili</b>	<b>10</b>	<b>3,40</b>
Enoxaparina	6	2,04
Eparina	2	0,68
Nadroparina	2	0,68
Bivalirudina	1	0,34
<b>Anestetici</b>	<b>10</b>	<b>3,40</b>
Propofol	10	3,40
<b>Immunosoppressori</b>	<b>10</b>	<b>3,40</b>

Continue &gt;&gt;&gt;

>>> *Continue*

Altri farmaci sospetti	Numero	Percentuale
Tocilizumab	9	3,06
Anakinra	1	0,34
<b>Oppioidi</b>	<b>9</b>	<b>3,06</b>
Buprenorfina	1	0,34
Fentanil	6	2,04
Destrometorfano	1	0,34
Ossicodone	1	0,34
<b>Diuretici</b>	<b>8</b>	<b>2,72</b>
<b>Diuretici dell'ansa</b>	7	2,38
Furosemide	7	2,38
<b>Peptidi natriuretici</b>	1	0,34
Carperitide	1	0,34
<b>Agonisti del recettore alfa-2</b>	<b>7</b>	<b>2,38</b>
Clonidina	2	0,68
Dexmedetomidina	5	1,70
<b>Farmaci anti-ulcera</b>	<b>7</b>	<b>2,38</b>
<b>Antagonisti dei recettori istaminergici H2</b>	2	0,68
Famotidina	2	0,68
<b>Inibitori della pompa protonica (PPI)</b>	5	1,70
Esomeprazolo	2	0,68
Pantoprazolo	1	0,34
Omeprazolo	2	0,68
<b>Benzodiazepine</b>	<b>7</b>	<b>2,38</b>
Lorazepam	1	0,34
Midazolam	6	2,04
<b>Antiarritmici di classe III</b>	<b>7</b>	<b>2,38</b>
Amiodarone	7	2,38
<b>Miorilassanti</b>	<b>7</b>	<b>2,38</b>
Atracurio besilato	2	0,68
Pridinolo mesilato	1	0,34
Cisatracurio	4	1,36
<b>Beta-bloccanti</b>	<b>6</b>	<b>2,04</b>
Bisoprololo	1	0,34
Metoprololo	3	1,02
Carvedilolo	1	0,34
Propranololo	1	0,34
<b>Farmaci anti-emetici</b>	<b>5</b>	<b>1,70</b>
Metoclopramide	4	1,36
Ondansetron	1	0,34
<b>Farmaci antivirali</b>	<b>5</b>	<b>1,70</b>
Oseltamivir	4	1,36
Favipiravir	1	0,34
<b>Antidepressivi</b>	<b>4</b>	<b>1,36</b>
Doxepina	2	0,68
Agomelatina	1	0,34
Venlafaxina	1	0,34
Duloxetina	1	0,34
<b>Agonisti adrenergici</b>	<b>3</b>	<b>1,02</b>
Norepinefrina	3	1,02
<b>Farmaci anti-epilettici</b>	<b>3</b>	<b>1,02</b>
Lacosamide	1	0,34

*Continue >>>*

>>> *Continue*

<b>Altri farmaci sospetti</b>	<b>Numero</b>	<b>Percentuale</b>
Gabapentin	1	0,34
Levetiracetam	1	0,34
<b>Integratori</b>	<b>3</b>	<b>1,02</b>
Calcio gluconato	2	0,68
Acido ascorbico	1	0,34
<b>Vasodilatatori</b>	<b>3</b>	<b>1,02</b>
Isosorbide dinitrato	1	0,34
Ossido nitrico	2	0,68
<b>Farmaci antifungini</b>	<b>2</b>	<b>0,68</b>
Fluconazolo	2	0,68
<b>Antiaggreganti piastrinici</b>	<b>2</b>	<b>0,68</b>
Acido acetilsalicilico	1	0,34
Ticagrelor	1	0,34
<b>Inibitori delle fosfodiesterasi</b>	<b>2</b>	<b>0,68</b>
Apremilast	2	0,68
<b>Psicostimolanti</b>	<b>2</b>	<b>0,68</b>
Citicolina	2	0,68
<b>Opioidi agonisti</b>	<b>2</b>	<b>0,68</b>
Naloxone, Buprenorfina	1	0,34
Naloxone	1	0,34
<b>Mucolitici</b>	<b>2</b>	<b>0,68</b>
Bromexina	2	0,68
<b>Inibitori della 5<math>\alpha</math>-riduttasi</b>	<b>1</b>	<b>0,34</b>
Dutasteride	1	0,34
<b>Antagonisti dei recettori <math>\alpha</math>-adrenergici</b>	<b>1</b>	<b>0,34</b>
Tamsulosina	1	0,34
<b>Antagonisti dei recettori dell'angiotensina II</b>	<b>1</b>	<b>0,34</b>
Irbesartan	1	0,34
<b>Microrganismi antidiarroici</b>	<b>1</b>	<b>0,34</b>
Saccharomyces boulardii	1	0,34
<b>Ormoni antidiuretici</b>	<b>1</b>	<b>0,34</b>
Vasopressina	1	0,34
<b>Agonisti dei recettori <math>\beta</math>2-adrenergici</b>	<b>1</b>	<b>0,34</b>
Salbutamolo	1	0,34
<b>Antibiotici ad ampio spettro</b>	<b>1</b>	<b>0,34</b>
Clorexidina	1	0,34
<b>Lassativi</b>	<b>1</b>	<b>0,34</b>
Lattulosio	1	0,34
<b>Farmaci per la stipsi</b>	<b>1</b>	<b>0,34</b>
Docusato sodico	1	0,34
<b>Antagonisti recettori muscarinici</b>	<b>1</b>	<b>0,34</b>
Ipratropio bromuro	1	0,34
<b>Agonisti nicotinici</b>	<b>1</b>	<b>0,34</b>
Nicotina	1	0,34
<b>Statine</b>	<b>1</b>	<b>0,34</b>
Rosuvastatina	1	0,34
<b>Ormoni tiroidei</b>	<b>1</b>	<b>0,34</b>
Levotiroxina	1	0,34
<b>Trombolitici</b>	<b>1</b>	<b>0,34</b>
Tenecteplase	1	0,34
<b>TOTALE</b>	<b>294</b>	<b>100,00</b>

**Tabella 6** Classi di farmaci più riportate nel ruolo di concomitanti.

Classi	Numero
Antibiotici	234
Glucocorticoidi	128
Anticoagulanti iniettabili	121
Farmaci anti-ulcera	99
Insuline	78
Anestetici	71
Simpaticomimetici	68
Opioidi e loro associazioni	65
FANS	54
Integratori	52
Farmaci antiasmatici	40
Farmaci antiepilettici	39
Immunosoppressori	39
Beta-bloccanti	38
Antiaggreganti	34
Diuretici dell'ansa	32
Statine/ inibitori dell'assorbimento del colesterolo	28
Bloccanti dei canali del calcio	25
Miorilassanti	24

## Discussione

### Risultati generali

Il presente studio si è proposto di indagare il profilo di sicurezza cardiaca di azitromicina, lopinavir/ritonavir e remdesivir utilizzando i dati raccolti dal database EV. Sono stati riportati i risultati di 276 ICSR che contenevano almeno uno di questi tre farmaci come sospetto e segnalavano almeno un evento avverso cardiaco.

Diverse ipotesi sono state formulate riguardo all'associazione tra questi medicinali e la cardiotossicità. Nel nostro studio gli eventi avversi cardiaci più segnalati sono stati la bradicardia, l'arresto cardiaco, il prolungamento dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma, la fibrillazione atriale e la sindrome del QT lungo. In particolare, l'evento cardiaco più segnalato con l'azitromicina è stato il prolungamento dell'intervallo QT. In letteratura, lo studio preclinico di Milberg et al. (2002) ha descritto l'associazione tra antibiotici macrolidi e un aumento dell'intervallo QT, della durata del potenziale d'azione monofasico e un effetto in termini di inizio della post-depolarizzazione precoce (EAD) e della TdP [19]. Un caso clinico presentato da Kezerashvili et al. ha illustrato, inoltre, l'insorgenza di intervallo QT prolungato e di TdP dopo trattamento con azitromicina in una donna di 55 anni che non presentava fattori di rischio predisponenti [20]. Infine, la cardiotossicità dell'azitromicina è stata descritta anche in un recente studio di coorte che ha riguardato 90 pazienti COVID-19 ospedalizzati. Lo studio in questione ha evidenziato un aumento del rischio del prolungamento dell'intervallo QT nei pazienti che avevano assunto idrossiclorochina e azitromicina rispetto a quelli che avevano assunto la sola clorochina [21].

L'uso empirico di lopinavir/ritonavir è stato associato a molteplici reazioni avverse cardiache. In questo lavoro gli eventi cardiaci più segnalati per questa associazione di antivirali sono stati la bradicardia e il prolungamento dell'intervallo QT. A tal proposito, Kicuchi et al. hanno descritto 2 casi di bradiaritmia potenzialmente fatale verificatisi poco dopo l'inizio della terapia con lopinavir/ritonavir in pazienti con AIDS [22]. Fresse et al. hanno, inoltre, riportato 28 reazioni avverse cardiache insorte durante l'uso di lopinavir/ritonavir in una coorte ospedaliera composta da 22 pazienti affetti da COVID-19. In particolare, sono stati riportati 5 casi di aritmie ventricolari (17,9%) e 6

di disturbi della conduzione (21,4%), inclusi 5 casi di bradicardia e uno di blocco di branca [23]. Osborne et al. hanno, infine, fornito una valutazione sistematica e dinamica del rapporto rischio-beneficio di lopinavir/ritonavir riportando come uno dei rischi più gravi associati alla terapia il prolungamento dell'intervallo QT e il conseguente aumento del rischio di morte cardiaca improvvisa. Si dovrebbe, inoltre, considerare che questa associazione farmacologica possiede un'attività inibitoria sul citocromo P450 3A4 e non dovrebbe pertanto essere utilizzata in concomitanza con altri medicinali substrato di questo enzima come la cloroquina, che a sua volta può aumentare il rischio d'insorgenza di prolungamento del tratto QT [24]. Infatti, nel nostro studio è emerso che proprio l'idrossicloroquina e la cloroquina erano tra gli altri farmaci sospetti più segnalati.

Per il remdesivir, gli eventi cardiaci più segnalati sono stati bradicardia e arresto cardiaco. La cardiotoxicità del remdesivir è, tuttavia, poco descritta in letteratura e sono stati individuati pochi casi di eventi avversi cardiaci correlati a tale farmaco. In uno studio multicentrico randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo, Wang et al. hanno osservato come eventi avversi più comuni nel gruppo di pazienti trattati con il remdesivir costipazione, ipoalbuminemia, ipopotassiemia, anemia, trombocitopenia e aumento della bilirubina totale. Solo un caso di arresto cardiaco è stato segnalato in questo studio [25]. Barkas et al. hanno descritto il caso clinico di un uomo di 36 anni ricoverato in ospedale a causa di COVID-19 grave che ha sviluppato bradicardia sinusale dopo trattamento con remdesivir al terzo giorno di ospedalizzazione, evento che ha richiesto l'interruzione immediata della terapia con conseguente risoluzione della reazione [26]. La stessa scheda informativa relativa all'autorizzazione all'uso emergenziale del remdesivir stilata dalla *Food & Drug Administration* non riporta alcun caso di bradicardia sinusale [27]. Nello studio di Grein et al. è stata osservata fibrillazione atriale solo in due pazienti con COVID-19 (6%) trattati con remdesivir. Gli eventi avversi più comuni sono stati, invece, aumento degli enzimi epatici, diarrea, eruzione cutanea, insufficienza renale e ipotensione [28]. Da uno studio randomizzato e controllato sulla malattia da virus Ebola è, infine, emerso che un paziente trattato con remdesivir ha sviluppato ipotensione che ha causato arresto cardiaco [29]. Nel nostro studio, più del 52% dei casi (N = 145) erano correlati a remdesivir. I restanti casi riportavano come sospetti uno solo degli altri due farmaci (azitromicina, lopinavir/ritonavir) o le loro combinazioni. Il nostro risultato è in linea con il profilo di tollerabilità riportato nell'autorizzazione all'immissione in commercio concessa dall'EMA il 25 giugno 2020 per l'uso di remdesivir in pazienti adulti e adolescenti dai 12 anni di età affetti da polmonite da SARS-CoV-2 che richiedono ossigenoterapia [30].

Nella presente analisi, la maggior parte degli ICSR sono stati associati ad ADR in pazienti di sesso maschile con un'età media di 65 anni. Nel caso dell'azitromicina e del lopinavir/ritonavir, la percentuale più alta di reazioni avverse nei pazienti maschi era stata precedentemente riscontrata in uno studio di farmacovigilanza condotto dalla rete nazionale francese di farmacovigilanza. Questo studio si è basato sul contenuto delle segnalazioni presenti nel sistema di segnalazione spontanea francese inserite tra il 27 marzo e il 27 aprile 2020 ed ha mostrato un'età media dei pazienti pari a  $64,3 \pm 13,4$  (mediana 65 anni). Di questi, oltre i due terzi erano maschi (76,7%; 92 su 120 pazienti) [31]. Come già rilevato nello studio condotto da Li et al., è noto che la malattia COVID-19 abbia una prevalenza maggiore nei pazienti adulti di sesso maschile (60%) [32].

Le principali indicazioni terapeutiche riportate per i tre farmaci oggetto del presente studio sono state: "Infezione da Coronavirus", "Polmonite COVID-19" e "COVID-19". Questi dati non risultano sorprendenti considerando che sono stati esclusi tutti gli ICSR in cui l'indicazione terapeutica non era "COVID-19" o simile. È, tuttavia, importante notare che in 58 ICSR l'indicazione terapeutica riportava termini simili a "COVID-19". Con l'occasione, sottolineiamo quanto sia essenziale una corretta codifica in farmacovigilanza per ottenere dati di qualità, come è stato più volte evidenziato anche dagli enti regolatori. A tal proposito, il 30 ottobre 2020 l'EMA ha fornito linee guida specifiche circa la codifica dell'indicazione terapeutica da riportare nelle schede relative a casi clinici COVID-19 utilizzando i LLT del MedDRA [33].

Nella presente analisi è stato riscontrato che la maggior parte dei casi era classificato

come grave e che circa il 38% degli ICSR conteneva un esito fatale. In letteratura, uno studio di coorte ha rilevato che al trattamento con l'azitromicina è associato un rischio più elevato di morte cardiovascolare, morte non cardiovascolare e morte da tutte le cause rispetto allo stesso rischio associato al trattamento con amoxicillina entro 5 giorni dall'inizio della terapia [34].

È stato, inoltre, osservato che la maggior parte degli ICSR sono stati segnalati da operatori sanitari (HCP, *healthcare professionals*). Questo è in linea con i risultati di altri studi [35, 36] e potrebbe rappresentare una conseguenza della nuova legislazione di farmacovigilanza che ha ulteriormente aumentato il coinvolgimento degli stessi nelle attività di farmacovigilanza [37-39]. Potrebbe però dipendere anche dall'elevata percentuale di ospedalizzazione all'interno della popolazione di pazienti COVID-19, i quali sono stati maggiormente coinvolti nella somministrazione delle terapie nonché nel monitoraggio di eventuali ADR. Una valida spiegazione di tale dato potrebbe risiedere anche nella necessità di gestire il trattamento dei pazienti COVID-19 in un ambiente specializzato come l'ospedale, dove medici e infermieri non solo si occupano della gestione delle terapie, ma anche degli eventuali eventi avversi.

Sebbene siano noti i potenziali effetti avversi cardiaci di azitromicina, lopinavir/ritonavir e remdesivir, si dovrebbe anche considerare il danno cardiovascolare causato dall'infezione da SARS-CoV-2 che, legando i recettori ACE2 cardiaci e penetrando nelle cellule cardiache, provoca infiammazione, fibrosi, ossidazione e vasocostrizione [40].

Negli ICSR analizzati, la durata mediana della terapia oscillava dai 3 ai 12 giorni. Diverse ragioni potrebbero spiegare questo dato. Tra queste, la sospensione del farmaco come azione intrapresa dopo il verificarsi di ADR cardiache, la gravità della malattia (il numero più alto di decessi si è verificato entro i primi 12 giorni di degenza ospedaliera [41, 42]) e infine l'impossibilità di effettuare il follow-up.

### Punti di forza e limitazioni

È stata effettuata un'analisi descrittiva dei dati derivanti dal sistema di segnalazione spontanea europeo. Il database EV consente la gestione e l'analisi delle informazioni su sospette ADR per medicinali autorizzati nell'EEA. Il sistema di segnalazione spontanea rappresenta uno strumento utile ed economico per la raccolta e l'analisi dei dati di sicurezza dei farmaci. Costituisce, inoltre, una risorsa fondamentale per ottenere una migliore caratterizzazione dei profili di sicurezza dei farmaci, soprattutto per quelli di più recente autorizzazione. È chiaro che utilizzando i dati del sistema di segnalazione spontanea specifiche ADR non rilevabili durante la fase di *pre-marketing*, comprese quelle rare e gravi, possono essere più facilmente identificate. Inoltre, il sistema di segnalazione spontanea include anche ICSR relativi alla cosiddetta "popolazione fragile", che di solito è esclusa dagli studi clinici pre-commercializzazione.

D'altra parte, il sistema di segnalazione spontanea porta con sé alcuni limiti intrinseci, rappresentati principalmente dall'*under-reporting* e dalla spesso scarsa qualità delle informazioni presenti nei singoli ICSR. Poiché tali limiti non possono essere eliminati, si è consapevoli che il reale profilo di sicurezza cardiaca di questi tre farmaci necessita di essere confermato da risultati ottenuti da studi *ad hoc*. Infatti, qualsiasi risultato che emerge da studi di farmacovigilanza non va mai considerato come conclusivo, ma va sempre approfondito e validato attraverso la conduzione di disegni di studio specifici. Inoltre, come riportato nei risultati, oltre il 31% degli ICSR oggetto di interesse conteneva farmaci concomitanti le cui indicazioni terapeutiche erano per lo più malattie cardiovascolari. Il ruolo di condizioni preesistenti cardiovascolari nella comparsa di reazioni avverse cardiache dovrebbe pertanto essere preso in considerazione nella valutazione complessiva dei risultati di questo studio.

### Conclusione

È stata condotta un'analisi descrittiva dei dati provenienti dagli ICSR (riportanti un totale di 396 ADR cardiache) relativi ad azitromicina, lopinavir/ritonavir e remdesivir riportati come farmaci sospetti all'interno delle schede stesse e ADR cardiache. La maggior parte di questi ICSR hanno indicato il remdesivir come farmaco sospetto. L'età mediana dei pazienti che hanno manifestato ADR cardiache è stata di 65 anni

e la maggior parte delle ICSR ha riguardato pazienti maschi. Le ADR cardiache sono state gravi in oltre il 97,5% dei casi e il loro esito è stato fatale nel 38% dei casi. Gli eventi avversi cardiaci più segnalati sono stati bradicardia, arresto cardiaco, prolungamento dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma, fibrillazione atriale e sindrome del QT lungo. Nonostante il rischio di ADR cardiache, l'uso di remdesivir è ancora raccomandato per il trattamento della COVID-19, specialmente per le forme gravi della malattia. L'uso dell'azitromicina è stato, invece, limitato ai soli pazienti con concomitante infezione batterica al fine di evitare l'insorgere di resistenza agli antibiotici. In conclusione, dati i limiti metodologici intrinseci di questo studio e considerata la potenziale gravità delle ADR cardiache indotte dai farmaci presi in esame, nonché il recente utilizzo di questi medicinali per il trattamento della COVID-19, si ritiene che la conduzione di ulteriori studi clinici su questo argomento possa rivelarsi utile non solo per stimare meglio l'impatto di queste terapie sulla sicurezza cardiaca, ma anche per offrire una valutazione del profilo rischio-beneficio quando le stesse sono utilizzate nei pazienti affetti da COVID-19.

## References

- [1] European Centre for Disease Prevention and Control. An agency of the European Union <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>. Last access: 17 February, 2021
- [2] Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med.* 2020 Aug; 288(2): 192-206. doi: 10.1111/joim.13091. Epub 2020 May 13. PMID: 32348588; PMCID: PMC7267177.
- [3] Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res.* 2020 Aug 1; 116(10): 1666-1687. doi: 10.1093/cvr/cvaa106. PMID: 32352535; PMCID: PMC7197627.
- [4] Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020 Mar 13; 7(1): 11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0. PMID: 32169119; PMCID: PMC7068984.
- [5] Nadkarni, G.N., Lala, A., Bagiella, E., Chang, H.L., et al. Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 76: 1815–1826.
- [6] Pani A, Lauriola M, Romandini A, Scaglione F, et al. Macrolides and viral infections: focus on azithromycin in COVID-19 pathology. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Aug; 56(2): 1 06053. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106053. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32534189; PMCID: PMC7286256.
- [7] Diana G, Strollo R, Diana D, Strollo M, et al. Cardiac safety and potential efficacy: two reasons for considering minocycline in place of azithromycin in COVID-19 management. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020 May 7: pvaa049. Epub ahead of print.
- [8] Mosholder AD, Mathew J, Alexander JJ, Smith H, et al. Cardiovascular risks with Azithromycin and other antibacterial drugs. *The New England Journal of Medicine.* 2013; 368(18): 1665–1668.
- [9] Yu T, Niu T. Giant inverted T waves and substantial QT interval prolongation induced by azithromycin in an elderly woman with renal insufficiency. *Can Fam Physician.* 2014; 60(11): 1012-1015.
- [10] Ohara H, Nakamura Y, Watanabe Y, Cao X, et al. Azithromycin Can Prolong QT Interval and Suppress Ventricular Contraction, but Will Not Induce Torsade de Pointes. *Cardiovasc Toxicol.* 2015 Jul; 15(3): 232-40. doi: 10.1007/s12012-014-9289-4. PMID: 25367413.
- [11] Dunker A, Kolanczyk DM, Maendel CM, Patel AR, et al. Impact of the FDA Warning for Azithromycin and Risk for QT Prolongation on Utilization at an Academic Medical Center. *Hosp Pharm.* 2016 Nov; 51(10): 830-833. doi: 10.1310/hpj5110-830. PMID: 27928188; PMCID: PMC5135431.
- [12] Scavone C, Brusco S, Bertini M, Sportiello L, et al. Current pharmacological treatments for COVID-19: What's next? *Br J Pharmacol.* 2020 Nov; 177(21): 4813-4824. doi: 10.1111/bph.15072. Epub 2020 May 15. PMID: 32329520; PMCID: PMC7264618.
- [13] Arabi et al., 2018; Arabi et al. 2020; Dayer, Taleb-Gassabi, & Dayer, 2017.
- [14] Fresse A, Viard D, Romani S, Gérard A, et al. French Network of Pharmacovigilance Centers. Spontaneous reported cardiotoxicity induced by lopinavir/ritonavir in COVID-19. An alleged past-resolved problem. *Int J Cardiol.* 2021 Feb 1; 324: 255-260. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.10.028. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33075384; PMCID: PMC7566676.
- [15] Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, et al. Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020 Nov 5; 383(19): 1813-1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. Epub 2020 Oct 8. PMID: 32445440; PMCID: PMC7262788.
- [16] World Health Organization WHO recommends against the use of Remdesivir in COVID-19 patients. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-recommends-against-the-use-of-Remdesivir-in-covid-19-patients>
- [17] Aggarwal G, Henry BM, Aggarwal S, Bangalore S. Cardiovascular Safety of Potential Drugs for the Treatment of Coronavirus Disease 2019. *Am J Cardiol.* 2020 Aug 1; 128: 147-150. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.04.054. Epub 2020 May 16. PMID: 32425199; PMCID: PMC7228893.
- [18] Naksuk N, Lazar S, Peeraphatdit TB. Cardiac safety of off-label COVID-19 drug therapy: a review and proposed monitoring protocol. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2020 Apr; 9(3): 215-221. doi: 10.1177/2048872620922784. Epub 2020 May 6. PMID: 32372695; PMCID: PMC7235441.
- [19] Milberg P, Eckardt L, Bruns HJ, Biertz J, et al. Divergent proarrhythmic potential of macrolide antibiotics despite similar QT prolongation: fast phase 3 repolarization prevents early afterdepolarizations and torsade de pointes. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002 Oct; 303(1): 218-25. doi: 10.1124/jpet.102.037911. PMID: 12235254.
- [20] Kezerashvili A, Khattak H, Barsky A, Nazari R, et al. 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 Apr; 18(3): 243-246. doi: 10.1007/s10840-007-9124-y. Epub 2007 Jun 2. PMID: 17546486.
- [21] Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020 Sep 1; 5(9): 1036-1041. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1834. Erratum in: *JAMA Cardiol.* 2020 Sep 1; 5(9): 1071. PMID: 32936252; PMCID: PMC7195692.
- [22] Kikuchi Y, Genka I, Ishizaki A, Sunagawa K, et al. Serious bradyarrhythmia that was possibly induced by lopinavir-ritonavir in 2 patients with

- acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis*. 2002 Aug 15; 35(4): 488-90. doi: 10.1086/341975. Epub 2002 Jul 17. PMID: 12145735.
- [23] Fresse A, Viard D, Romani S, Gérard A, et al. Spontaneous reported cardiotoxicity induced by lopinavir/ritonavir in COVID-19. An alleged past-resolved problem. *Int J Cardiol*. 2021 Feb 1; 324: 255-260. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.10.028. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33075384; PMCID: PMC7566676.
- [24] Osborne, V., Davies, M., Lane, S. et al. Lopinavir-Ritonavir in the Treatment of COVID-19: A Dynamic Systematic Benefit-Risk Assessment. *Drug Saf* 2020; 43, 809–821. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00966-9>
- [25] Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020 May 16; 395(10236): 1569-1578. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9. Epub 2020 Apr 29. Erratum in: *Lancet*. 2020 May 30;395(10238):1694. PMID: 32423584; PMCID: PMC7190303.
- [26] Barkas F, Styla C-P, Bechlioulis A, Millionis H, et al. Sinus Bradycardia Associated with Remdesivir Treatment in COVID-19: A Case Report and Literature Review *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2021; 8(2):18. <https://doi.org/10.3390/jcdd8020018>
- [27] U.S. Food and Drug Administration (FDA). Factsheet for healthcare providers. Emergency use authorization of veclury in COVID-19. Available online: <https://www.fda.gov/media/137566> (accessed on 8 January 2021).
- [28] Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, Feldt T, Green G, Green ML, Lescure F, Nicastrì E, Oda R, Yo K, Quiros-Roldan E, Studemeister A, Redinski J, Ahmed S, Bernett J, Chelliah D, Chen D, Flanigan T. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *The New England journal of medicine*. 2020; 382(24): 2327–2336. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>
- [29] Sabue Mulangu MD, Lori E. Dodd, et al for the PALM Consortium Study Team\*. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med* 2019; 381: 2293-2303 December 12, 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1910993
- [30] First COVID-19 treatment recommended for EU authorisation. 26/05/2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-treatment-recommended-eu-authorisation>.
- [31] Gérard A, Romani S, Fresse A, Viard D, et al. French Network of Pharmacovigilance Centers. “Off-label” use of hydroxychloroquine, azithromycin, Lopinavir/Ritonavir and chloroquine in COVID-19: A survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers. *Therapie*. 2020 Jul-Aug; 75(4): 371-379. doi: 10.1016/j.therap.2020.05.002. Epub 2020 May 7. PMID: 32418730; PMCID: PMC7204701.
- [32] Li LQ, Huang T, Wang YQ, Wang ZP, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Jun; 92(6): 577-583. doi: 10.1002/jmv.25757. Epub 2020 Mar 23. PMID: 32162702; PMCID: PMC7228329.
- [33] EMA Detailed guidance on ICSRs in the context of COVID-19. Validity and coding of ICSRs. 30 October 2020 EMA/174312/2020. Data Analytics and Methods Taskforce
- [34] Zaroff, Jonathan G, et al. “Association of Azithromycin Use With Cardiovascular Mortality.” *JAMA network open* vol. 3,6 e208199. 1 Jun. 2020, doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8199
- [35] Güner MD, Ekmekci PE. Healthcare professionals' pharmacovigilance knowledge and adverse drug reaction reporting behavior and factors determining the reporting rates. *J Drug Assess*. 2019 Jan 5; 8(1): 13-20. doi: 10.1080/21556660.2019.1566137. PMID: 30729064; PMCID: PMC6352929.
- [36] Kassa Alemu B, Biru TT. Health Care Professionals' Knowledge, Attitude, and Practice towards Adverse Drug Reaction Reporting and Associated Factors at Selected Public Hospitals in Northeast Ethiopia: A Cross-Sectional Study. *Biomed Res Int*. 2019 Nov 30; 2019: 8690546. doi: 10.1155/2019/8690546. PMID: 31886262; PMCID: PMC6914996.
- [37] Santoro A, Genov G, Spooner A, Raine J, et al. Promoting and Protecting Public Health: How the European Union Pharmacovigilance System Works. *Drug Saf*. 2017 Oct; 40(10): 855-869. doi: 10.1007/s40264-017-0572-8. PMID: 28735357; PMCID: PMC5606958.
- [38] Mazzitello C, Esposito S, De Francesco AE, Capuano A, et al. Pharmacovigilance in Italy: An overview. *J Pharmacol Pharmacother*. 2013 Dec; 4 (Suppl. 1): S20-8. doi: 10.4103/0976-500X.120942. PMID: 24347976; PMCID: PMC3853663.
- [39] European Medicine Agency. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-vi-management-reporting-adverse-reactions\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-vi-management-reporting-adverse-reactions_en.pdf) [Internet]. 2012 [cited 2020 Jul 30]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-vi-management-reporting-adverse-reactions\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-vi-management-reporting-adverse-reactions_en.pdf)
- [40] Wu L, O’Kane AM, Peng H, Bi Y, et al. SARS-CoV-2 and cardiovascular complications: From molecular mechanisms to pharmaceutical management. *Biochem Pharmacol*. 2020 Aug; 178: 114114. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114114. Epub 2020 Jun 21. PMID: 32579957; PMCID: PMC7306106.
- [41] Bellan M, Patti G, Hayden E, et al. Fatality rate and predictors of mortality in an Italian cohort of hospitalized COVID-19 patients. *Sci Rep* 10, 20731 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77698-4>
- [42] Epicentro (ISS) COVID-19 Surveillance Group: Palmieri L, Agazio E, Andrianou X. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy ((the median time between the date of hospitalization and the date of death was 6 days).