



## Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2020-2021

# VARIAZIONE DEL PROFILO DI SICUREZZA DELL'AZITROMICINA DAL PERIODO PRE-COVID-19 AD OGGI

## Analysis of Azithromycin safety profile from the pre-Covid-19 period to present time

**Melinda Rosestolato, Mariafrancesca Giannuzzi**

Progetto di stage svolto presso GB Pharma srl - Pavia

### Keywords

COVID-19  
SARS-CoV-2  
Azithromycin  
Macrolides  
Hydroxychloroquine

### Abstract

**Background** Because of its immunomodulating and antiviral proprieties, azithromycin has been proposed as a potential treatment of COVID-19, despite the lack of high-quality evidence. The aim of this study was to analyze how azithromycin safety profile has changed from the pre-COVID-19 period to the present time focusing on the pharmacovigilance reports downloaded from EudraVigilance.

**Methods** We investigated all the Individual Case Safety Reports (ICSRs) received from January 2019 to December 2021 and containing azithromycin as a suspect drug. Among these, we tried to understand and explain how the prescription of azithromycin has changed, what were the most frequent Adverse Drug Reactions (ADRs), the median age of patients, the primary source qualification, the report type, the patient sex, the seriousness, and the outcome of the reports. We also analyzed concomitant drugs in order to understand if there has been any interaction between azithromycin and these drugs which could have increased the probability to develop ADRs.

**Results** The most common reaction groups reported in ICSRs were gastrointestinal disorders (522 reports in 2020 and 499 in 2021), general disorders and administration site conditions (501 in 2020, 771 in 2021), injury, poisoning and procedural complications (433 in 2020, 552 in 2021) and skin and subcutaneous tissue disorders (354 in 2020, 432 in 2021). Also, cardiac events (such as bradycardia, cardiac arrest, atrial fibrillation, electrocardiogram QT prolonged and QT syndrome) were very common.

**Conclusions** In the light of the intrinsic methodological limitations of this study and given the potential severity of the ADRs that came out, it is recommended to conduct further clinical studies to better assess the risk-benefit ratio of azithromycin in patients affected by COVID-19.

## Introduzione

A partire dall'11 marzo 2020 il mondo sta lottando per uscire da una grave situazione sanitaria: la pandemia da COVID-19.

Dall'inizio della pandemia ad oggi (dati aggiornati a febbraio 2022) sono stati registrati e confermati dall'OMS 430.257.564 casi di COVID-19 e un totale di 5.922.049

Corrispondenza: Melinda Rosestolato. E-mail: melinda.rosestolato@studenti.unimi.it

decessi. Di questi, 176.268.037 casi hanno riguardato la *European Economic Area* (EEA) [1].

Il nuovo coronavirus, soprannominato SARS-CoV-2, è stato rilevato per la prima volta in Cina nel 2019 ed è un ceppo correlato geneticamente al virus SARS-CoV-1 che provoca la Sindrome Respiratoria Acuta Grave (SARS) e la Sindrome Respiratoria Medio-orientale (MERS).

La sintomatologia legata all'infezione varia notevolmente; si parte dall'essenza di sintomi (soggetti asintomatici), alla presenza di sintomi lievi (febbre, tosse, mal di gola, debolezza, affaticamento e dolore muscolare), fino ai casi più gravi con insorgenza di polmonite, sindrome da distress respiratorio acuto (*Acute Respiratory Distress Syndrome*, ARDS) e altre complicazioni potenzialmente mortali.

Le situazioni cliniche più gravi sono dovute all'innescamento di una risposta immunitaria innata, associata all'aumento di CXCL10 e di altre citochine, che porta allo sviluppo della cosiddetta "tempesta citochinica" (*cytokine storm*). In questi pazienti si manifestano gravi sintomi quali dispnea, ipossia, infiltrazione polmonare, ARDS e danni a vari organi vitali (cuore, fegato, reni) che il più delle volte portano all'ospedalizzazione [2]. Alcuni di questi pazienti possono inoltre raggiungere lo stadio più critico e letale della malattia andando incontro a trombosi, danno endoteliale e disfunzioni multior-gano [3].

A livello più generale, si ricordano inoltre sintomi peculiari della malattia come l'improvvisa perdita dell'olfatto (anosmia) o una sua diminuzione (iposmia) e la perdita del gusto (ageusia) o una sua alterazione (disgeusia).

Sintomi meno specifici includono invece cefalea, brividi, mialgia, astenia, vomito e/o diarrea.

Come in ogni malattia, anche nel caso del COVID-19 ci sono soggetti più a rischio di altri; persone anziane (età superiore ai 60 anni), persone con patologie preesistenti come ipertensione arteriosa, problemi cardiaci, diabete, malattie respiratorie croniche, cancro e pazienti immunodepressi (per patologia congenita o acquisita, trapiantati o in trattamento con immunosoppressori) hanno maggiori probabilità di sviluppare forme gravi di malattia. Gli uomini di queste categorie sembrano avere inoltre un rischio più alto rispetto alle donne [4].

L'urgente necessità di contenere la pandemia, l'iniziale assenza di vaccini e la mancanza di specifiche terapie per il trattamento dei pazienti con COVID-19 (in particolare i casi gravi per i quali le terapie di supporto non erano sufficienti), hanno spinto fin dal 2020 ad utilizzare *off-label* medicinali già presenti sul mercato. Tra questi, hanno riscosso particolare successo gli antibiotici (specialmente l'azitromicina), anche per il fatto che spesso nelle infezioni virali i pazienti più gravi sono a maggior rischio di sviluppare infezioni secondarie con conseguenze fatali [5].

Una meta-analisi del 2020 [6] ha però stimato che, nonostante solo il 7% dei pazienti con COVID-19 presentasse un'infezione batterica (con livello massimo dell'8,1% nei casi più critici), il 70% dei pazienti con COVID-19 veniva comunque trattato con antibiotici. Alla luce di quanto esposto, nonostante AIFA non ne abbia mai approvato l'uso per il trattamento dell'infezione da COVID-19, i consumi di azitromicina sono aumentati esponenzialmente, sia a livello territoriale che, soprattutto, a livello ospedaliero, fino ad arrivare alla sua carenza sul mercato nel 2021 [7].

L'azitromicina (comprese da 500 mg o polvere per sospensione orale 200 mg/5 mL) è un antibiotico appartenente alla famiglia dei macrolidi, autorizzato per il trattamento di infezioni delle alte e basse vie respiratorie, infezioni odontostomatologiche, infezioni della cute e dei tessuti molli, uretriti non gonococciche ed ulcere molli. La posologia è di 500 mg/die per 3 giorni consecutivi o 500 mg il primo giorno e 250 mg per i 4 giorni successivi.

La proprietà antibatterica dei macrolidi deriva dalla loro interazione con il ribosoma batterico e la conseguente inibizione della sintesi proteica.

L'aumento del consumo di macrolidi può essere spiegato dal fatto che, nelle prime fasi dell'epidemia, alcune evidenze riportavano la capacità dell'azitromicina di modulare la risposta infiammatoria in pazienti con malattie polmonari infiammatorie e di inibire la replicazione dei batteri patogeni, ipotizzando, di conseguenza, la sua utilità nel trattamento di pazienti adulti con COVID-19.

Il 9 aprile 2020 AIFA ha reso pubblica la scheda informativa dell'azitromicina, poi aggiornata il 5 maggio 2020, in cui, dopo attenta valutazione delle evidenze disponibili, ha stabilito che l'uso di tale antibiotico, da solo o in associazione ad altri farmaci, per indicazioni diverse da quelle registrate, debba essere considerato esclusivamente nell'ambito di studi clinici randomizzati o in caso di eventuali sovrapposizioni batteriche [8].

A conferma di tali raccomandazioni, va inoltre ricordato che l'azitromicina si associa ad un aumentato rischio di sviluppare aritmie potenzialmente fatali dovute al prolungamento dell'intervallo QT, inclusa torsione di punta (TdP) [9], e diversi studi hanno proprio dimostrato tale associazione [10-12].

Nella valutazione rischio-beneficio dell'azitromicina, il rischio di prolungamento dell'intervallo QT può essere causato anche da potenziali interazioni farmacodinamiche con altri farmaci comunemente utilizzati, quali idrossiclorochina [13-17], antiaritmici (amiodarone), antibatterici fluorochinolonici (levofloxacina) e antidepressivi (citalopram) [18].

Con il comunicato n. 682 “*No effective antibiotics against COVID-19*” datato 13 gennaio 2022, AIFA ha ulteriormente ribadito la sua posizione nei confronti dell'azitromicina.

Nonostante le precedenti Note informative, si è giunti ad una carenza di azitromicina sul mercato italiano dovuta proprio al suo utilizzo eccessivo e improprio per il COVID-19.

AIFA ha voluto quindi ulteriormente precisare che nessun antibiotico è approvato, né tantomeno raccomandato, per il trattamento del COVID-19 e ha richiamato tutti i prescrittori e i cittadini alla responsabilità di usare le terapie antibiotiche solo ove indicato (per scongiurare anche il problema della resistenza antibiotica) [19].

Alla luce di quanto emerso, l'obiettivo di questo studio era di analizzare come sono variati il profilo di sicurezza dell'azitromicina e il suo utilizzo tra gennaio 2019 e dicembre 2021, ovvero dal periodo pre-COVID ad oggi. A questo scopo, lo studio si è basato sulle segnalazioni di farmacovigilanza scaricate dal database europeo di farmacovigilanza EudraVigilance.

## Metodi

### Fonte Dei Dati

EudraVigilance (EV) è la banca dati europea per la gestione e l'analisi delle sospette reazioni avverse (*Adverse Drug Reaction*, ADR) ai medicinali, sia quelli già autorizzati che quelli in sperimentazione clinica all'interno della EEA.

Le schede di segnalazione (*Individual Case Safety Report*, ICSR) vengono trasmesse per via elettronica ad EV dalle autorità regolatorie nazionali, dalle aziende farmaceutiche titolari di AIC e dagli sponsor degli studi clinici.

Tutti i dati sono inoltre accessibili pubblicamente dal sito web dell'EMA ([www.adrreports.eu](http://www.adrreports.eu)).

### Selezione degli ICSR

Ai fini del presente studio sono stati considerati tutti gli ICSR in cui l'azitromicina figurava come farmaco sospetto. Utilizzando poi la funzione “*line listing*” di EV, è stato scaricato il listato dei casi per il 2019, il 2020 e il 2021.

In questa prima fase di screening non c'è stata una selezione dei casi per SOC (*System Organ Class*) o PT (*Preferred Term*) poiché lo scopo dell'analisi era di valutare tutte le ADR emerse a seguito della somministrazione di azitromicina.

Si ricorda che il SOC e il PT rientrano nei livelli di classificazione del Dizionario Medico per le Attività Regolatorie (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA).

La terminologia MedDRA è stata sviluppata dall'ICH (*International Council for Harmonisation of Technical requirements for Pharmaceuticals for Human Use*) e si compone di una serie di termini altamente specifici aventi lo scopo di favorire lo scambio di informazioni nell'ambito della regolamentazione internazionale per prodotti medicali usati da soggetti umani. Il dizionario è strutturato in 5 livelli gerarchici: *Lower Level Term* (LLT), *Preferred Term* (PT), *High Level Term* (HLT), *High Level Group Term* (HLGT) e SOC.

Infine, tramite selezione *case-by-case*, sono stati inclusi nella valutazione tutti gli ICSR in cui l'indicazione terapeutica riportata era "COVID-19" o simile.

### Analisi dei dati

Ciascun ICSR è strutturato in specifiche sezioni che, analizzate e confrontate anno per anno, hanno permesso di elaborare i risultati finali.

In tutti gli ICSR sono state riportate informazioni sulle caratteristiche del paziente (età e sesso), evento avverso (ADR, esito e gravità), farmaci sospetti ed eventuali farmaci concomitanti, indicazioni terapeutiche, qualifica della fonte primaria, paese di provenienza della segnalazione.

Ricordiamo che il database di EMA riporta le segnalazioni gravi/non gravi provenienti dall'EEA e le segnalazioni gravi provenienti dai paesi non-EEA.

In conformità con le linee guida ICH E2D, un caso è definito "grave" se è classificato come pericolo di vita o causa di morte per il paziente, se ha richiesto o prolungato un ricovero ospedaliero, se ha provocato una disabilità/incapacità persistente o significativa, un'anomalia o difetto congenito o se ha provocato altre condizioni clinicamente rilevanti.

Poiché nel 2019 non eravamo ancora in una situazione pandemica, l'analisi dei dati è stata fatta inizialmente considerando tutte le segnalazioni pervenute nel 2019, come controllo.

Con l'avvento del COVID-19 sono state considerate per il 2020 e il 2021 inizialmente tutte le segnalazioni pervenute, poi solamente quelle che riportavano l'indicazione terapeutica COVID-19 o simile.

L'esito delle ADR può essere classificato come "guarito/risolto", "in guarigione/in risoluzione", "non guarito/non risolto", "fatale" o "non noto". L'esito con il livello di risoluzione più grave è stato scelto come criterio quando l'ICSR riportava due o più ADR con differenti esiti.

### Conformità degli standard etici

Gli ICSR derivano da un sistema di segnalazione spontanea, sono anonimi e i dati in essi riportati sono stati elaborati nel rispetto degli standard etici. Per questo motivo non è stata necessaria alcuna ulteriore misura di protezione dei dati.

## Risultati

Durante l'epoca "pre-COVID-19" sono state riportate a EV 1801 segnalazioni aventi l'azitromicina come farmaco sospetto, da solo o in associazione ad altri farmaci.

La **Tabella 1** riporta dettagliatamente le caratteristiche degli ICSR raccolti nel 2019. Di questi, l'81% deriva da segnalazioni spontanee, mentre l'8,9% e l'8,5% sono rispettivamente casi di letteratura e report provenienti da studi clinici. Solamente nello 0,2% dei casi non è stato specificato il tipo di report.

Interessante è anche notare la prevalenza di segnalazioni provenienti da Operatori sanitari (69,3%), mentre solo il 30,7% provengono da operatori non sanitari (come ad esempio i consumatori).

Tra i soggetti coinvolti nelle segnalazioni, la fascia 18-64 anni è quella più frequente con il 41,9% degli ICSR, seguita dagli anziani 65-85 anni (16,3%) e dai bambini 3-11 anni (9,3%). Altre fasce d'età includono 0-1 mesi (0,5%), 2 mesi-2 anni (5,8%), 12-17 anni (4,5%), >85 anni (2,2%), mentre in ben 347 casi (19,3%) l'età del paziente non è stata specificata.

Per quanto riguarda il sesso, i soggetti più interessati dalle ADR sono state le donne (60,1%), mentre gli uomini rappresentavano circa la metà (35,5%), con il 19,3% di ICSR senza informazioni sul sesso.

La maggior parte degli ICSR sono stati classificati come gravi (57,5%), i casi non gravi (che includono anche ICSR in cui la severità non è stata precisata) sono stati invece il 42,5%.

Per quanto riguarda l'esito, purtroppo nel 36% degli ICSR non è stato riportato o è stato segnalato come "non noto" (in questi casi sarebbe stato opportuno un follow-up per richiedere maggiori informazioni). Il 30,8% dei casi ha avuto esito 'guarito/risolto', il 19,6% 'in guarigione/risolto', il 10,7% 'non guarito/non risolto' ed il 2,8% ha avuto

purtroppo 'esito fatale'.

**Tabella 1** Caratteristiche degli ICSR, anno 2019.

	Livelli di classificazione	2019	
		N	%
ICSR	Totale	1801	---
	Indicazione COVID-19	---	---
	Azitromicina + idrossiclorochina/clorochina	---	---
Tipologia di report	Spontaneo	1475	81,9
	Letteratura	161	8,9
	Studi clinici	154	8,5
	Altro	8	0,5
	Non specificato	3	0,2
Fonte primaria	Operatori sanitari	1248	69,3
	Operatori non sanitari	553	30,7
	Non specificato	1	0,1
Paese di provenienza della fonte primaria	EEA	1043	57,9
	Non-EEA	758	42,1
Età	0-1 mese	10	0,5
	2 mesi-2 anni	105	5,8
	3-11 anni	168	9,3
	12-17 anni	82	4,5
	18-64 anni	755	41,9
	65-84 anni	294	16,3
	≥85 anni	40	2,2
	Non specificato	347	19,3
Sesso	Donne	1082	60,1
	Uomini	639	35,5
	Non specificato	81	4,5
Severità	Grave	1036	57,5
	Non- grave	765	42,5
Esito	Guarito/risolto	555	30,8
	In guarigione/in risoluzione	353	19,6
	Non guarito/non risolto	193	10,7
	Fatale	51	2,8
	Non noto/NA	649	36,0

Con l'arrivo del COVID-19 l'utilizzo dell'azitromicina è aumentato notevolmente e questo è confermato anche dall'aumento del numero di segnalazioni pervenute alla rete di farmacovigilanza a partire dal 2020.

Nel 2020 sono stati infatti registrati un totale di 2155 ICSR, di cui 392 (18%) legati a prescrizioni per il trattamento del COVID-19. Nel 2021 i casi sono stati invece 2179, di cui 309 (14%) legati a prescrizioni per COVID-19.

Da notare inoltre che ben il 26,9% dei 2155 ICSR registrati nel 2020 riportava l'utilizzo di azitromicina in associazione all'idrossiclorochina (o semplicemente alla clorochina).

La stessa interazione è osservabile anche nel 2021 dove, a fronte di 2179 ICSR, il 9,1% ha coinvolto l'associazione azitromicina-idrossiclorochina (o clorochina). La diminuzione percentuale rispetto al 2020 si associa con molta probabilità al successo ottenuto dalle raccomandazioni di AIFA riguardo al trattamento del COVID-19.

Le caratteristiche degli ICSR del 2020 e 2021 sono riportate nella **Tabella 2**.

**Tabella 2** Caratteristiche degli ICSR, anni 2020 e 2021.

	Livelli di classificazione	2020		2021	
		N	%	N	%
ICSR	Totale	2155	---	2179	---
	Indicazione COVID-19	392	18,1	309	14,1
	Azitromicina + idrossiclorochina/clorochina	580	26,9	198	9,1
Tipologia di report	Spontaneo	1556	72,2	1528	70,1
	Letteratura	337	15,6	391	17,9
	Da studi clinici	242	11,2	187	8,5
	Altro	15	0,7	67	3,1
	Non specificato	6	0,2	7	0,3
Fonte primaria	Operatori sanitari	1592	73,8	1340	61,4
	Operatori non sanitari	561	26,0	838	38,4
	Non specificato	2	0,1	2	0,1
Paese di provenienza della fonte primaria	EEA	1379	63,9	852	39,1
	Non-EEA	774	35,9	1326	60,8
Età	0-1 mese	12	0,5	12	0,5
	2 mesi-2 anni	55	2,5	110	5,0
	3-11 anni	113	5,2	204	9,3
	12-17 anni	41	1,9	56	2,5
	18-64 anni	1052	4,8	858	39,3
	65-85 anni	538	24,9	426	19,5
	≥85 anni	67	3,1	64	2,9
	Non specificato	277	12,8	449	20,6
Genere	Donne	1093	50,7	1368	62,7
	Uomini	990	45,9	762	34,9
	Non specificato	72	3,3	49	2,2
Severità	Grave	1404	65,1	1597	73,2
	Non- grave	751	34,8	582	26,7
Esito	Guarito/risolto	743	34,4	548	25,1
	In guarigione/in risoluzione	422	19,5	374	17,1
	Non guarito/non risolto	214	9,9	231	10,6
	Fatale	90	4,1	68	3,1
	Non noto/NA	686	31,8	958	43,9

Come nel 2019, anche nel 2020 e nel 2021 la maggior parte dei casi sono stati spontanei (rispettivamente il 72,2% e il 70,1%). La fonte primaria è stata rappresentata da operatori sanitari nel 73,8% dei casi del 2020 e nel 61,4% dei casi del 2021. Relativamente all'età dei pazienti, la percentuale maggiore è nell'intervallo 18-64 anni (48,8% nel 2020, 39,3% nel 2021). Le donne si confermano ancora una volta il sesso maggiormente colpito da ADR registrando il 50,7% nel 2020 (45,9% uomini) e il 62,7% nel 2021 (34,9%).

Essendo in piena situazione pandemica non sorprende che la severità dei casi sia stata nettamente a favore dei casi gravi: 65,1% nel 2020, 73,2% nel 2021. I casi non-gravi sono stati invece il 34,8% nel 2020 e il 26,7% nel 2021.

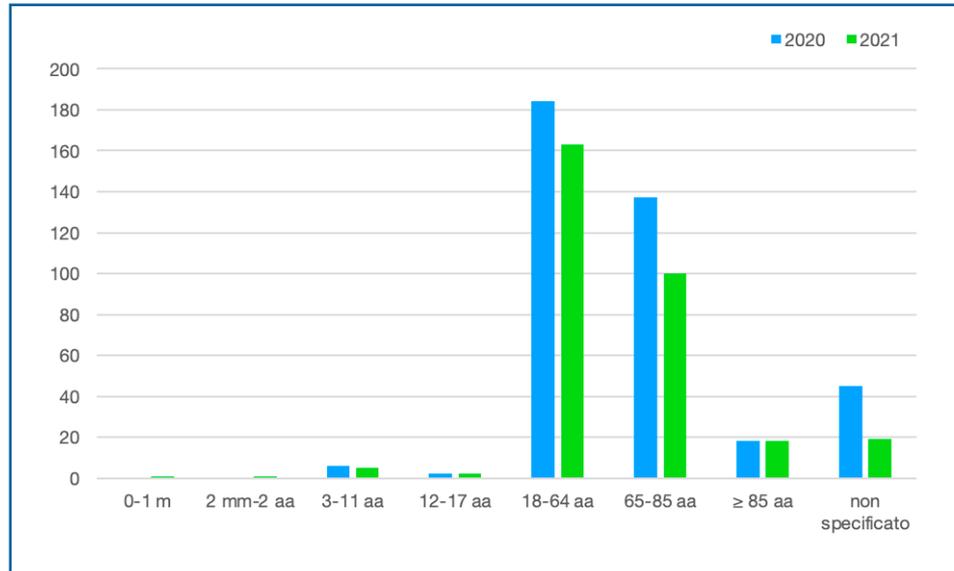
Riguardo agli esiti, nel 2020 si sono raggiunti valori numerici molto simili per i casi guariti/risolti, 743 ICSR, e i casi non noti/NA, 686 ICSR, (34,4% vs 31,8%). Nel 2021 i casi non noti sono stati invece nettamente superiori ai guariti/risolti (958 vs 548 ICSR), raggiungendo una percentuale pari al 43,9%.

Dopo una valutazione generale degli ICSR, sono stati analizzati i casi in cui l'azitromicina viene utilizzata con indicazione terapeutica specifica "COVID-19" o similare.

La fascia d'età maggiormente colpita è stata quella 18-64 anni (184 ICSRs nel 2020, 163 nel 2021) seguita da quella 65-85 anni (137 ICSRs nel 2020, 100 nel 2021)

**Figura 1.**

**Figura 1** Analisi per fasce d'età maggiormente coinvolte nelle segnalazioni di ADR del 2020 e del 2021.



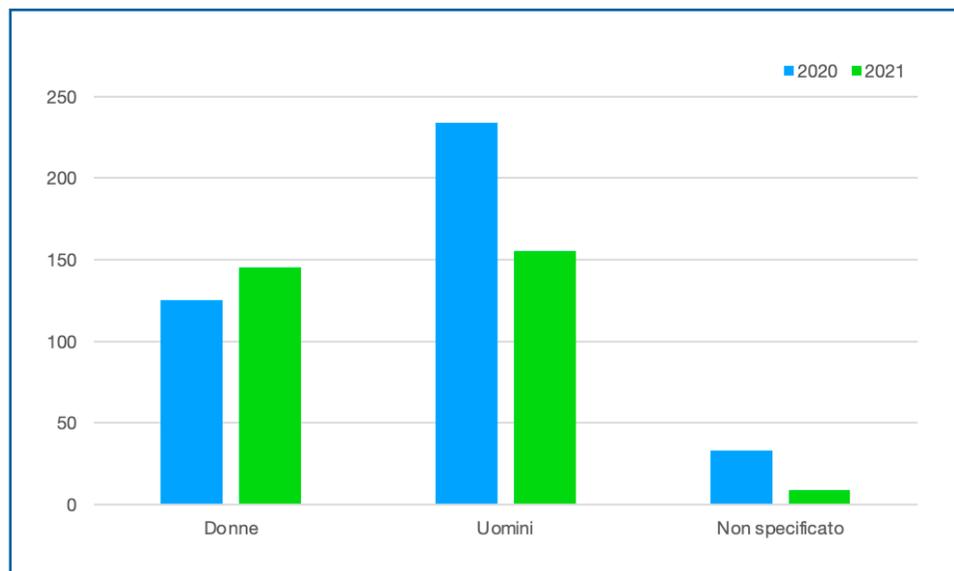
La **Figura 2** evidenzia invece il sesso del paziente; è interessante vedere come, a differenza dei casi totali che riportavano una maggioranza di soggetti coinvolti di sesso femminile, filtrando per indicazione “COVID-19” l’attenzione si sposti sugli uomini. Di 392 casi del 2020 ben 234 hanno coinvolto uomini (59,7%). Nel 2021 la differenza tra uomini e donne non è così marcata, ma si osserva comunque una maggioranza di uomini (155 su 309 casi totali, ovvero circa il 50%).

La maggior parte delle segnalazioni provengono da operatori sanitari; 372 nel 2020, 278 nel 2021 (**Figura 3**).

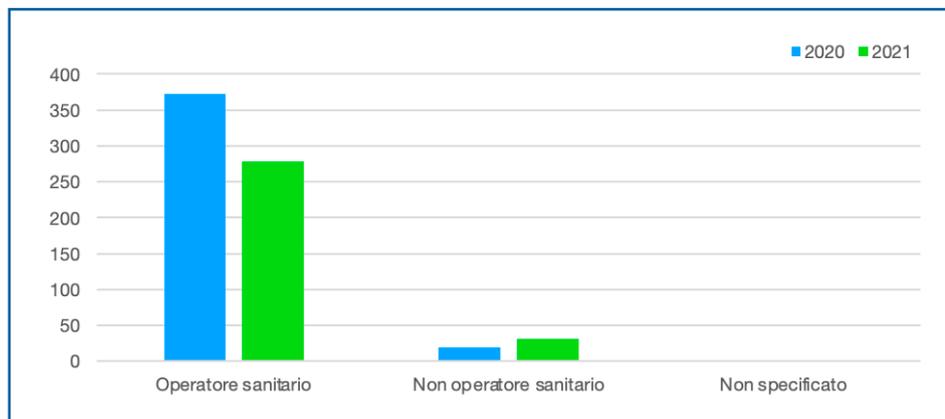
Nel 2020 163 casi sono stati spontanei, 159 di letteratura, 68 provenienti da studi clinici, 2 “altro”; nel 2021 ci sono stati invece 98 casi spontanei, 184 di letteratura, 23 provenienti da studi clinici e 3 “altro” (**Figura 4**).

Considerando sempre gli ICSR del 2020 e del 2021 con indicazione specifica “COVID-19” o simile, lo studio ha considerato anche le *Special Situations* emerse. Come indicato nelle GVP VI.B.6, con *Special Situations* si intendono tutte quelle indicazioni

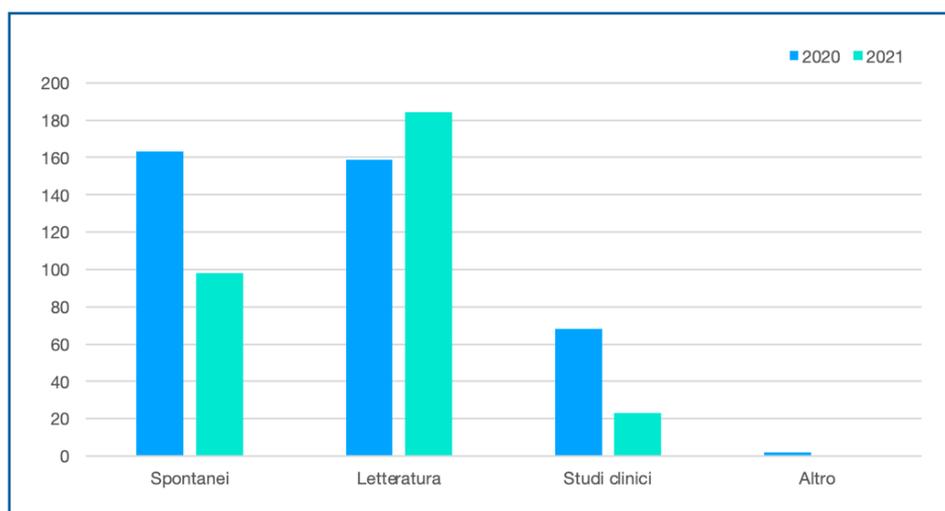
**Figura 2** Analisi per sesso dei pazienti coinvolti nelle segnalazioni di ADR del 2020 e 2021.



**Figura 3** Analisi per fonte primaria delle segnalazioni di ADR del 2020 e del 2021.



**Figura 4** Analisi per tipologia di report delle segnalazioni di ADR del 2020 e del 2021.



particolari, quali utilizzo *off-label*, overdose, abuso, misuso, *medication error*, esposizione professionale, mancanza di efficacia, utilizzo in età pediatrica o nella popolazione anziana, utilizzo in gravidanza/allattamento.

Avendo già precedentemente valutato che il farmaco è stato utilizzato sia nei bambini che in soggetti anziani, in questa specifica analisi sono stati presi in considerazione le situazioni di overdose, abuso, misuso, *off-label* e *medication error* (**Tabella 3**).

**Tabella 3** *Special Situation* COVID-ICSR, anni 2020-2021.

Special Situation	2020	2021
Overdose	0	0
Abuso	0	0
Misuso	0	0
<i>Off-label</i>	25	32
<i>Medication error</i>	0	1

Obiettivo di questo studio era anche di valutare la tipologia di reazioni scatenate dall'assunzione di azitromicina, da sola o in associazione, durante il periodo pandemico.

Per completezza di risultati, per questa analisi sono stati considerati tutti gli ICSR inseriti in EV negli anni 2020 e 2021.

La **Tabella 4** riporta quanti casi sono pervenuti per ciascuna SOC (*System Organ Class*), suddivisi per anno.

**Tabella 4** Analisi per SOC degli ICSR pervenuti nel 2020 e nel 2021.

SOC	2020	2021
Patologie gastrointestinali	522	499
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	501	771
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	433	552
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	354	432
Esami diagnostici	360	303
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	227	322
Patologie del Sistema nervoso	215	234
Infezioni ed infestazioni	208	261
Patologie epatobiliari	204	84
Patologie cardiache	188	131
Patologie del Sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	105	144
Patologie dell'occhio	99	288
Patologie del Sistema emolinfopoietico	92	83
Disturbi psichiatrici	90	134
Disturbi del Sistema immunitario	86	164
Patologie vascolari	85	92
Patologie dell'orecchio e del labirinto	71	53
Disturbi del metabolismo	70	89
Patologie renali e urinarie	59	72
Procedure mediche e chirurgiche	29	25
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	23	23
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)	22	47
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	22	24
Problemi di prodotto	14	9
Circostanze sociali	11	59
Patologie endocrine	9	6
Patologie congenite, familiari e genetiche	6	12

Tra i casi del 2020 e del 2021 sono state anche individuate i 30 PT più segnalati, i quali sono stati riportati in **Tabella 5**.

Il PT più segnalato nel 2020 è stato il prolungamento dell'intervallo QT dell'ECG (8,6%), seguito da rash, nausea e dolore addominale (circa 7% ciascuno).

Nel 2021, probabilmente anche a seguito delle raccomandazioni di AIFA, il numero di segnalazioni per prolungamento del tratto QT dell'ECG è nettamente diminuito (2,3%). Il PT più segnalato è stato la dispnea (11,5%), seguito poi da rash (10,9%) e asma (9,8%).

**Tabella 5** Analisi per i PT maggiormente segnalati negli anni 2020-2021.

PT	2020		2021	
	N	%	N	%
Prolungamento dell'intervallo QT all'ECG	186	8,6	50	2,3
Dolore addominale	154	7,1	152	7,1
Nausea	151	7,0	147	6,8
Rash	151	7,0	234	10,9
Dispnea	125	5,8	247	11,5
Prurito	119	5,5	134	6,2
Vomito	109	5,1	110	5,1
Morte	92	4,3	73	3,4
Asma	76	3,5	212	9,8

&gt;&gt;&gt; Segue

>>> *Continua*

PT	2020		2021	
	N	%	N	%
Interazione farmacologica	76	3,5	88	4,1
Orticaria	72	3,3	75	3,5
Astenia	54	2,5	38	1,8
Tachicardia	44	2,0	28	1,3
Artralgia	32	1,5	34	1,6
Ansia	30	1,4	26	1,2
Bradycardia	27	1,3	11	0,5
Sindrome del QT lungo	27	1,3	6	0,3
Danno renale acuto	25	1,2	25	1,2
Mialgia	24	1,1	21	1,0
Aritmia	23	1,1	15	0,7
Fibrillazione atriale	21	1,0	21	1,0
Arresto cardiaco	15	0,7	14	0,6
Sensazione di bruciore	13	0,6	21	1,0
Anosmia	12	0,6	11	0,5
Farmaco inefficace per un'indicazione non approvata	12	0,6	19	0,9
Agitazione	9	0,4	4	0,2
Pustolosi esantematica acuta generalizzata	9	0,4	10	0,5
Sindrome da distress respiratorio acuto	9	0,4	11	0,5
Angioedema	8	0,4	14	0,6
Ageusia	6	0,3	9	0,4

I farmaci più frequentemente riportati in associazione ad azitromicina per il trattamento del COVID-19 sono mostrati in **Tabella 6**. Tra essi compaiono in particolare modo i farmaci antimalarici cloroquina e idrossicloroquina, gli antibiotici, i FANS e i corticosteroidi.

**Tabella 6** Altri farmaci riportati nella segnalazione con indicazione COVID-19.

Farmaci concomitanti	2020		2021	
	N	%	N	%
<b>Farmaci antimalarici</b>				
Idrossicloroquina	289	73,7	142	46,0
Cloroquina	8	2,0	14	4,5
<b>Antibiotici</b>				
<i>Aminoglicosidi</i>				
Amikacina	1	0,3	0	0
<i>Cefalosporine</i>				
Cefditoren	1	0,3	2	0,6
Cefepima	1	0,3	3	1,0
Ceftarolina	1	0,3	1	0,3
Ceftriaxone	82	20,9	64	20,7
Cilastatina + Imipenem	1	0,3	1	0,3
<i>Fluorochinoloni</i>				
Ciprofloxacina	3	0,8	1	0,3
Levofloxacina	10	2,6	11	3,6
Moxifloxacina	1	0,3	0	0
<i>Antibiotici glicopeptidici</i>				

>>> *Segue*

>>> *Continua*

Farmaci concomitanti	2020		2021	
	N	%	N	%
Teicoplanina	5	1,3	0	0
Vancomicina	7	1,8	2	0,6
<i>Antibiotici carbapenemi</i>				
Meropenem	16	4,1	5	1,6
Ertapenem	1	0,3	1	0,3
<i>Macrolidi</i>				
Claritromicina	4	1,0	2	0,6
Spiramicina	1	0,3	0	0
<i>Monobattami</i>				
Aztreonam	1	0,3	0	0
<i>Antibiotici Beta-lattamici</i>				
Amoxicillina + acido clavulanico	8	2,0	11	3,6
Ampicillina	1	0,3	2	0,6
Ceftazidima	1	0,3	1	0,3
Cefuroxima	1	0,3	0	0
Cefotaxima	4	1,0	1	0,3
Piperacillina	2	0,5	0	0
Piperacillin a + Tazobactam	10	2,6	16	5,2
<i>Ossazolidinoni</i>				
Linezolid	3	0,8	5	1,6
<i>Tetracicline di II generazione</i>				
Doxiciclina	4	1,0	0	0
<b>FANS (antinfiammatori non steroidei)</b>				
Dexketoprofene	1	0,3	0	0
Ketoprofene	1	0,3	0	0
Ibuprofene	1	0,3	0	0
Metamizolo	2	0,5	0	0
Metamizolo + Pitofenone + Fenpiverinio	1	0,3	0	0
Paracetamolo	9	2,3	13	4,2
<b>Corticosteroidi</b>				
Budesonide	1	0,3	0	0
Prednisone	4	1,0	7	2,3
Non specificato	1	0,3	1	0,3
<b>Glucocorticoidi</b>				
Metilprednisolone	23	5,9	23	7,4
Betametasone	3	0,8	3	1,0
Idrocortisone	3	0,8	1	0,3
Desametasone	9	2,3	26	8,4
Prednisolone	1	0,3	3	1,0
<b>Anticoagulanti</b>				
Rivaroxaban	1	0,3	1	0,3
Bivalirudina	3	0,8	0	0
Enoxaparina	28	7,1	32	10,4
Eparina	5	1,3	1	0,3
Nadroparina	2	0,5	2	0,6
Tinzaparina	2	0,5	0	0
<b>Anestetici</b>				
Midazolam	4	1,0	4	1,3
Propofol	9	2,3	5	1,6

>>> *Segue*

>>> *Continua*

Farmaci concomitanti	2020		2021	
	N	%	N	%
<b>Immunosoppressori</b>				
Anakinra	11	2,8	3	1,0
Micofenolato mofetile	1	0,3	3	1,0
Tacrolimus	1	0,3	3	1,0
Tocilizumab	38	9,7	29	9,4
<b>Oppioidi</b>				
destrometorfano	2	0,5	0	0
Fentanil	6	1,5	2	0,6
Remifentanil	1	0,3	1	0,3
<b>Diuretici</b>				
Idroclorotiazide	1	0,3	0	0
Furosemide	7	1,8	7	2,3
<b>Agonisti del recettore alfa-2</b>				
Clonidina	2	0,5	0	0
Dexmedetomidina	5	1,3	2	0,6
<b>Farmaci antiulcera</b>				
<i>Antagonisti dei recettori istaminergici H<sub>2</sub></i>				
Famotidina	2	0,5	1	0,3
<i>PPI (Inibitori di pompa protonica)</i>				
Esomeprazolo	3	0,8	1	0,3
Pantoprazolo	4	1,0	6	1,9
Omeprazolo	3	0,8	8	2,6
<b>Antiarritmici di classe III</b>				
Amiodarone	7	1,8	2	0,6
Dronedarone	1	0,3	0	0
<b>Miorilassanti</b>				
Atracurio besilato	1	0,3	0	0
Cisatracurio	5	1,3	2	0,6
<b>Beta-bloccanti</b>				
Bisoprololo	5	1,3	2	0,6
Metoprololo	1	0,3	0	0
Propranololo	1	0,3	0	0
Sotalolo	1	0,3	0	0
<b>Farmaci antiemetici</b>				
Domperidone	1	0,3	0	0
Metoclopramide	1	0,3	0	0
Ondansetron	1	0,3	0	0
<b>Farmaci antivirali</b>				
Darunavir	2	0,5	13	4,2
Darunavir, cobicistat	5	1,3	6	1,9
Entecavir	1	0,3	0	0
Favipiravir	5	1,3	6	1,9
Lopinavir	3	0,8	0	0
Lopinavir, ritonavir	114	29,1	49	15,9
Oseltamivir	13	3,3	10	3,2
Remdesivir	13	3,3	21	6,8
Ritonavir	3	0,8	0	0
Umifenovir	1	0,3	1	0,3

>>> *Segue*

>>> *Continua*

Farmaci concomitanti	2020		2021	
	N	%	N	%
<b>Antidepressivi</b>				
Agomelatina	1	0,3	0	0
Doxepina	2	0,5	0	0
Fluoxetina	1	0,3	0	0
Mirtazapina	1	0,3	1	0,3
Paroxetina	1	0,3	0	0
Venlafaxina	1	0,3	0	0
<b>Antipsicotici</b>				
Levopromazina	1	0,3	0	0
Quetiapina	1	0,3	3	1,0
Zuclopentixolo	1	0,3	3	1,0
<b>Agonisti adrenergici</b>				
Epinefrina	1	0,3	2	0,6
Norepinefrina	11	2,8	7	2,3
<b>Farmaci antiepilettici</b>				
Gabapentin	0	0	1	0,3
Levetiracetam	0	0	1	0,3
<b>Integratori</b>				
Calcio gluconato	2	0,5	0	0
Acido ascorbico	9	2,3	4	1,3
Zinco gluconato	3	0,8	1	0,3
<b>Vasodilatatori</b>				
Ossido nitrico	2	0,5	1	0,3
Treprostnil	1	0,3	0	0
<b>Farmaci antifungini</b>				
Fluconazolo	2	0,5	2	0,6
Micafungin	1	0,3	0	0
<b>Antiaggreganti piastrinici</b>				
Acido acetilsalicilico	3	0,8	2	0,6
Esoprostenolo	1	0,3	0	0
<b>Psicostimolanti</b>				
Citicolina	2	0,5	0	0
<b>Oppioidi agonisti</b>				
Codeina	1	0,3	1	0,3
<b>Mucolitici</b>				
Ambroxolo	1	0,3	0	0
Bromexina	2	0,5	0	0
<b>Antagonisti dei recettori alfa-adrenergici</b>				
Tamsulosina	0	0	1	0,3
<b>Antagonisti dei recettori dell'angiotensina II</b>				
Valsartan	1	0,3	0	0
<b>Ormoni antidiuretici</b>				
Vasopressina	2	0,5	0	0
<b>Agonisti dei recettori Beta2-adrenergici</b>				
Formoterolo + budesonide	1	0,3	0	0
Formoterolo + ipratropio bromuro	1	0,3	0	0
Indacaterolo + glicopirronio bromuro	1	0,3	1	0,3
Salbutamolo	2	0,5	2	0,6

>>> *Segue*

>>> *Continua*

Farmaci concomitanti	2020		2021	
	N	%	N	%
<b>Antagonisti recettori muscarinici</b>				
Tiotropio	1	0,3	0	0
<b>Statine</b>				
Atorvastatina	4	1,0	0	0
<b>Trombolitici</b>				
Tenecteplase	1	0,3	0	0
<b>Farmaci antitumorali</b>				
Interferone alfa	1	0,3	1	0,3
Interferone beta	13	3,3	0	0
Interferone (non specificato)	1	0,3	0	0
Sunitinib	2	0,5	0	0
<b>Farmaci antireumatici</b>				
Tofacitinib	1	0,3	2	0,6
<b>Antielmintici</b>				
Ivermectina	1	0,3	2	0,6
<b>Anticorpi monoclonali</b>				
Adalimumab	2	0,5	4	1,3
Basiliximab	1	0,3	0	0
Olokizumab	1	0,3	0	0
Sarilumab	7	1,8	3	1,0
Secukinumab	1	0,3	1	0,3

## Discussione

La pandemia da COVID-19 ha messo a dura prova il sistema sanitario mondiale. Mai come in questo periodo le agenzie regolatorie hanno dovuto lavorare per mettere a punto indicazioni terapeutiche e modalità di intervento adeguate al trattamento dei pazienti affetti da COVID-19.

Il presente studio si è proposto di indagare il profilo di sicurezza dell'azitromicina focalizzandosi prima su un'analisi generale degli ICSR ricevuti in periodo pre-COVID (2019) e durante la pandemia (2020 e 2021), poi su un'analisi più specifica dei casi 2020-2021 che riportavano come indicazione terapeutica "COVID-19" o simile.

Nel 2019 le segnalazioni sono state pari a 1801. Successivamente il COVID ha portato ad un notevole incremento nel numero di segnalazioni arrivando a 2155 casi nel 2020 e 2179 nel 2021.

Si tratta principalmente di segnalazioni spontanee e la maggior parte di queste provengono da operatori sanitari; la motivazione risiede probabilmente nel fatto che i medici, e più in generale il personale sanitario, si trovano quotidianamente di fronte a svariate situazioni cliniche e hanno quindi molti casi da poter segnalare all'Autorità Competente. Dall'altro lato però la farmacovigilanza è ancora un mondo distante dai cittadini che quindi non sono stimolati (o non ne sono a conoscenza) della possibilità di segnalare autonomamente eventuali reazioni avverse ai medicinali che assumono. L'aumento dei casi di azitromicina è dovuto anche alle prime evidenze che sembravano incentivare l'utilizzo *off-label* di azitromicina per il trattamento del COVID-19.

Dei 2155 ICSR del 2020 il 18% è rappresentato da casi COVID trattati con azitromicina, mentre nel 2021 c'è stato il 14% di casi COVID trattati con azitromicina a fronte di un totale di 2179 ICSR.

Resta comunque il fatto che, come anche ribadito da AIFA nell'ultima Nota informativa pubblicata a gennaio 2022, attualmente nessun antibiotico è efficace nel trattamento del COVID-19.

Per un'analisi completa del profilo di sicurezza della molecola sono poi state analizzate le SOC principalmente coinvolte negli eventi avversi segnalativi negli ICSR con indicazione COVID-19. Tra le SOC maggiormente segnalate ci sono le patologie gastroin-

testinali (522 segnalazioni nel 2020 e 499 nel 2021), patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione (501 nel 2020, 771 nel 2021), traumatismi, intossicazioni e complicazioni di procedura (433 nel 2020, 552 nel 2021) ed infine patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (354 nel 2020, 432 nel 2021).

Di particolare rilevanza sono anche gli eventi avversi cardiaci tra cui molto segnalati sono stati la bradicardia, l'arresto cardiaco, la fibrillazione atriale, ma soprattutto il prolungamento dell'intervallo QT dell'ECG e la sindrome del QT lungo. Come detto anche inizialmente, la sindrome del QT lungo ed il prolungamento dell'intervallo QT dell'ECG sono proprio ADR specifiche dell'azitromicina.

In letteratura, lo studio preclinico di Milberg et al. nel 2002 ha descritto l'associazione tra macrolidi e l'incremento dell'incidenza di eventi avversi come l'aumento dell'intervallo QT, l'aumento della durata del potenziale d'azione monofasico, l'effetto iniziale della post-depolarizzazione precoce (EAD) o l'effetto della TdP [20].

Un altro studio presentato da Kezerashvili et al. nel 2007 ha illustrato invece l'insorgenza di prolungamento dell'intervallo QT e di TdP dopo trattamento con azitromicina in una donna di 55 anni che non presentava fattori di rischio predisponenti [21].

In ultimo, la cardiotoxicità legata all'azitromicina è stata descritta anche da un recente studio di coorte su 90 pazienti ospedalizzati per COVID-19. Tale studio ha evidenziato un aumentato rischio del prolungamento dell'intervallo QT nei pazienti che avevano assunto azitromicina e idrossiclorochina rispetto a quelli che avevano assunto solamente azitromicina [22].

A tal proposito, bisogna evidenziare che, proprio tra i farmaci sospetti più segnalati in associazione all'azitromicina ci sono l'idrossiclorochina (73,7% nel 2020, 46% nel 2021), e gli antivirali lopinavir/rinonavir (29,1% nel 2020, 15,9% nel 2021).

Tra i soggetti più colpiti da COVID-19 ci sono stati anche molti soggetti immunodepressi, già precedentemente in terapia con immunosoppressori; un'altra associazione frequentemente causa di ADR è stata infatti quella tra azitromicina e tocilizumab (9,7% nel 2020, 9,4% nel 2021).

Altro farmaco sospetto particolarmente segnalato è stato il ceftriaxone con una percentuale di segnalazione del 20,9% nel 2020 e del 20,7% nel 2021.

## Punti di forza e limitazioni

Lo studio effettuato rappresenta un'analisi descrittiva dei dati derivanti dal sistema di segnalazione spontanea europeo. EV consente la gestione e l'analisi delle informazioni sulle sospette ADR per i medicinali autorizzati nella EEA. Il sistema di segnalazione spontanea rappresenta uno strumento utile ed economico per la raccolta dei dati di sicurezza dei farmaci; esso permette di meglio caratterizzare il profilo di sicurezza dei farmaci facendo spesso emergere ADR che non erano state rilevate durante la fase *pre-marketing*.

Dall'altra parte però il sistema di segnalazione spontanea ha due limiti intrinseci, ossia la sottosegnalazione e la scarsa qualità delle informazioni presenti negli ICSR.

È chiaro che questi limiti non possono essere eliminati e non ci consentono di ottenere un reale e completo profilo di sicurezza per l'azitromicina (molecola oggetto di tale studio).

Proprio per questo motivo si ritengono fondamentali ulteriori studi *ad hoc* che possano confermare eventuali segnali emersi dall'analisi dei database di farmacovigilanza.

## Conclusioni

Ad oggi l'utilizzo di azitromicina è stato limitato ai soli pazienti con concomitante infezione batterica al fine di evitare l'insorgenza di resistenza antibiotica.

Alla luce dei limiti metodologici intrinseci di questo studio e data la potenziale gravità delle ADR emerse, si ritiene fondamentale la conduzione di nuovi studi clinici sull'argomento che possano permettere una migliore valutazione del rapporto rischio-beneficio del farmaco nei pazienti affetti da COVID-19.

## Bibliografia

- [1] World Health Organization, <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Ultimo accesso: 26 febbraio 2022
- [2] 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; 7(1): 11.
- [3] Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, Chang HL, et al. Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 76 :1815-1826.
- [4] Ministero della Salute, <https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioFaqNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=257>. Ultimo accesso: 26 febbraio 2022.
- [5] Zhou F, Mi S, Luo S, Wang Y, et al. Risk Factors for Mortality in 220 Patients With COVID-19 in Wuhan, China: A Single-Center, Retrospective Study. *Ear, Nose & Throat Journal.* 2021; 100: 140S-147S.
- [6] Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung S, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID19: a living rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection* 2020; 26: 1622-1629.
- [7] AIFA. L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto nazionale anno 2019. <https://www.aifa.gov.it/-/l-uso-degli-antibiotici-in-italia-rapporto-nazionale-anno-2019>. Ultimo accesso: 26 febbraio 2022.
- [8] AIFA. COVID-19 - Aggiornamento scheda informativa AIFA su azitromicina, <https://www.aifa.gov.it/-/covid-19-aggiornamento-scheda-informativa-aifa-su-azitromicina>. Ultimo accesso: 26 febbraio 2022.
- [9] Diana G, Strollo R, Diana D, Strollo M, Galassi AR, Crea F. Cardiac safety and potential efficacy: two reasons for considering minocycline in place of azithromycin in COVID-19 management. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021; 7 (3): e53-e54.
- [10] Mosholder AD, Mathew J, Alexander JJ, Smith H, et al. Cardiovascular risk with Azithromycin and other antibacterial drugs. *The New England Journal of Medicine.* 2013; 368 (18): 1665-1668.
- [11] 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.
- [12] 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; 15(3): 232-40.
- [13] Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 56(1): 105949.
- [14] Molina JM, Delaugerre C, Goff JL, Mela-Lima B, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 Infection. *Medecine et Maladies Infectieuses* 2020; 50: 382-387.
- [15] Chorin E, Dai M, Shulman E, Wadhvani L, et al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Nat Med.* 2020; 26(6): 808-809.
- [16] Sarayani A, Cicali B, Henriksen CH, Brown JD, Safety signals for QT prolongation or Torsades de Pointes associated with azithromycin with or without chloroquine or hydroxychloroquine. *Research in Social & Administrative Pharmacy* 2021; 17: 483-486.
- [17] 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; 5(9): 1036-1041.
- [18] Liverpool Drug Interaction group. <https://www.covid19-druginteractions.org/> Ultimo accesso: 26 febbraio 2022.
- [19] Comunicato AIFA 682 [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1621225/Comunicato\\_AIFA\\_682.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1621225/Comunicato_AIFA_682.pdf). Ultimo accesso: 26 febbraio 2022.
- [20] 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; 303(1): 218-25.
- [21] 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; 18(3): 243-246.
- [22] 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; 5(9): 1036-1041.