

scientific reports



APRIRE

I 10 farmaci più frequentemente associati agli eventi avversi di miocardite e pericardite

Jaehyeong Cho^{1,2,15}, Hyesu Jo^{1,3,15}, Parco Jaeyu^{1,4,15}, Jeongseon Oh^{1,4}, Hyunjee Kim^{1,4}, Soeun Kim^{1,4}, Hayeon Lee^{1,5}, Yeona Jo^{1,4}, Jinyoung Jeong^{1,6}, Sooji Lee^{1,6}, Ho Geol Woo^{6,7}, Lee Smith^{8,9}, Guillermo F. López Sánchez¹⁰, SangYoul Rhee^{1,3,4,6,11}, Jee MyungYang^{12-e}, Dong KeonYon^{1,3,4,5,6,13,14}

La miocardite e la pericardite sono gestite con vari trattamenti, tuttavia studi e casi clinici precedenti indicano che alcune classi di farmaci possono aumentare il rischio di queste patologie cardiache infiammatorie. Questa ricerca mirava a identificare sistematicamente i principali farmaci più frequentemente associati a casi di miocardite e pericardite. Le analisi sono state condotte utilizzando il database globale dei singoli casi di sicurezza segnalati dal 1968 al 2024. Abbiamo identificato i farmaci più frequentemente segnalati nel rilevamento del segnale in caso di miocardite e pericardite, selezionando i 10 farmaci più frequentemente utilizzati in base al numero di casi registrati, escludendo quelli utilizzati nel trattamento delle patologie cardiache infiammatorie per evitare potenziali fattori confondenti. Due indicatori statistici, la componente informativa (IC) con IC_{025e} il reporting odds ratio (ROR) con intervallo di confidenza (IC) al 95% sono stati utilizzati per condurre l'analisi di disproporzionalità in questo studio. I seguenti cinque farmaci sono stati osservati in modo coerente sia con la miocardite che con la pericardite: clozapina, mesalazina, vaccino contro il vaiolo, vaccino antinfluenzale e vaccino mRNA per COVID-19. Gli altri farmaci principali differivano in base alla condizione, con nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, valproato e metronidazolo che apparivano più frequentemente per la miocardite e ribavirina, sulfasalazina, metotrexato, omalizumab ed eparina per la pericardite. Ciascuno di questi farmaci ha mostrato un segnale significativo nella miocardite (ROR, 83,22 [IC al 95%, 81,17-85,33]; IC, 3,96 [IC_{025} , 3,94]) e pericardite (42,16 [41,19-43,16]; 3,66 [3,64]). Sebbene i nostri risultati non abbiano consentito inferenze causali, evidenziano l'importanza del monitoraggio di possibili casi avversi di cardite quando si prescrivono questi farmaci. Sono incoraggiati ulteriori studi per indagare i meccanismi sottostanti, valutare i fattori di rischio individuali dei pazienti ed esplorare gli impatti a lungo termine associati a miocardite e pericardite in relazione al farmaco.

Parole chiave Miocardite, Pericardite, Farmacovigilanza

La miocardite e la pericardite sono condizioni infiammatorie del cuore, che colpiscono rispettivamente il miocardio e il pericardio.¹ Queste malattie sono spesso causate da infezioni, comunemente virali, risposte autoimmuni, tossine o reazioni di ipersensibilità ai farmaci.² Sebbene la miocardite e la pericardite siano relativamente rare, il loro impatto

¹Centro per la salute digitale, Istituto di ricerca in scienze mediche, Facoltà di medicina dell'Università Kyung Hee, Seul, Corea del Sud.²Dipartimento di Medicina, Facoltà di Medicina dell'Università CHA, Seongnam, Corea del Sud.³Dipartimento di Scienze Regolamentari, Università Kyung Hee, Seul, Corea del Sud.⁴Dipartimento di Medicina di Precisione, Facoltà di Medicina dell'Università Kyung Hee, Seul, Corea del Sud.⁵Dipartimento di Ingegneria Elettronica e della Convergenza delle Informazioni, Università Kyung Hee, Yongin, Corea del Sud.⁶Dipartimento di Medicina, Facoltà di Medicina dell'Università Kyung Hee, Seul, Corea del Sud.⁷Dipartimento di Neurologia, Centro Medico dell'Università Kyung Hee, Facoltà di Medicina dell'Università Kyung Hee, Seul, Corea del Sud.⁸Centro per la salute, le prestazioni e il benessere, Anglia Ruskin University, Cambridge, Regno Unito.⁹Dipartimento di Salute Pubblica, Facoltà di Medicina, Università Biruni, Istanbul, Turchia.

¹⁰Divisione di Medicina Preventiva e Salute Pubblica, Dipartimento di Scienze della Salute Pubblica, Facoltà di Medicina, Università di Murcia, Murcia, Spagna.¹¹Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Facoltà di Medicina dell'Università Kyung Hee, Seul, Corea del Sud.¹²Dipartimento di Oftalmologia, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Repubblica di Corea.¹³Dipartimento di Pediatria, Centro Medico dell'Università Kyung Hee, Facoltà di Medicina dell'Università Kyung Hee, Seul, Corea del Sud.

¹⁴Dipartimento di Pediatria, Kyung Hee University College of Medicine, 23 Kyungheeda-ro, Dongdaemun-gu, Seoul 02447, Corea del Sud.¹⁵Jaehyeong Cho, Hyesu Jo e Jaeyu Park hanno contribuito in egual misura a questo lavoro.-e-mail: jeemang87@gmail.com ; yonkkang@gmail.com

sulla salute possono essere profondi, spaziando da sintomi lievi a gravi complicazioni, tra cui insufficienza cardiaca, aritmie e persino morte cardiaca improvvisa.³ È difficile stimare con precisione l'impatto globale di queste condizioni, ma sono riconosciute come fattori che contribuiscono in modo significativo alla morbilità cardiovascolare, soprattutto tra i giovani adulti.⁴ I recenti progressi nelle tecniche diagnostiche hanno consentito una migliore individuazione e comprensione di queste malattie. Tuttavia, continuano a rappresentare una sfida clinica a causa delle loro diverse eziologie e del potenziale rischio di esiti potenzialmente fatali.⁵

Per gestire la miocardite e la pericardite vengono impiegati vari trattamenti, tra cui farmaci antinfiammatori, immunosoppressori e, in alcuni casi, farmaci antivirali.⁵ Tuttavia, paradossalmente, alcuni farmaci sono stati implicati come fattori scatenanti di miocardite e pericardite. Studi precedenti hanno riportato che specifiche classi di farmaci, tra cui immunosoppressori, farmaci biologici e vaccini, possono essere associate a un aumentato rischio di eventi cardiaci infiammatori.⁶⁻⁸ Questi risultati sottolineano l'importanza di una farmacovigilanza meticolosa per monitorare i potenziali rischi cardiaci associati a farmaci ampiamente utilizzati. Sebbene studi precedenti abbiano indagato classi di farmaci, un'analisi completa incentrata sui farmaci più frequentemente correlati a queste specifiche condizioni cardiache è stata limitata.⁹

Questo studio si proponeva di identificare i 10 farmaci più frequentemente associati a segnalazioni di miocardite e pericardite in un database globale di farmacovigilanza, per supportare il processo decisionale clinico e migliorare le strategie di monitoraggio per potenziali eventi avversi cardiaci.

Metodi

Fonti dei dati

La fonte primaria di dati per questo studio è il database globale di farmacovigilanza, il più grande archivio al mondo di segnalazioni di casi individuali di sicurezza (ICSR)^{10,11} Fin dalla sua creazione, il database ha raccolto oltre 35 milioni di segnalazioni da oltre 140 paesi, rendendolo una risorsa preziosa per la farmacovigilanza globale e l'analisi della sicurezza dei farmaci. I Comitati di Revisione Istituzionale dell'Università di Kyung Hee hanno approvato l'utilizzo di dati riservati e trattati elettronicamente. Il consenso informato è stato revocato, poiché il nostro database non contiene informazioni personali identificabili.

Selezione dei casi

Per questa analisi, abbiamo identificato le segnalazioni di miocardite e pericardite effettuando una ricerca nel database globale di farmacovigilanza per tutti gli ICSR, utilizzando il Dizionario Medico per le Attività Regolatorie (MedDRA) versione 26.0. Sono state incluse solo le segnalazioni in cui un farmaco era classificato come "sospetto" o "interagente" con miocardite o pericardite come effetto avverso (Tabella S1). Per ridurre l'errore di indicazione, sono stati esclusi i farmaci classificati nel sistema cardiovascolare (codice ATC CXXX; ad esempio, beta-bloccanti, bloccanti dei canali del calcio e diuretici), immunosoppressori (codice ATC L04XX; ad esempio, inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa, inibitori dell'interleuchina e inibitori della calcineurina) e corticosteroidi sistemicici (codice ATC H02AX; ad esempio, glucocorticoidi), poiché questi agenti sono spesso utilizzati nel trattamento di condizioni cardiache infiammatorie.¹²⁻¹⁴ Nello specifico, la colchicina (codice ATC M04AC) è stata esclusa dall'analisi della pericardite a causa del suo uso comune nella gestione di questa condizione.¹⁵ Abbiamo quindi identificato i farmaci più frequentemente segnalati in caso di miocardite e pericardite, estraendo i primi 10 farmaci in base al numero di casi registrati, per prevenire la combinazione. Inoltre, per ridurre al minimo il bias derivante dalla co-prescrizione di farmaci, abbiamo condotto la nostra analisi concentrando i dati esclusivamente sui farmaci segnalati come prescritti individualmente.

Raccolta dati

Questo studio ha utilizzato le ICSR inviate da diverse fonti, tra cui centri nazionali di farmacovigilanza, operatori sanitari, aziende farmaceutiche e pazienti. I dati riportati includevano diversi fattori chiave: dati demografici dei pazienti (fasce d'età: 0-17, 18-44, 45-64, 65-74, ≥ 75 anni e non noti) e sesso, dati organizzativi (anni di segnalazione: 1968-1979, 1980-1989, 1990-1999, 2000-2009, 2010-2019 e 2020-2024; aree geografiche di segnalazione: Africa, Americhe, Sud-est asiatico, Europa, Mediterraneo orientale e Pacifico occidentale; e tipologia di segnalante: operatori sanitari, non operatori sanitari e non noti), informazioni relative al farmaco (classe di farmaco) e dati sulle reazioni avverse al farmaco (tempo di insorgenza [TTO] ed esiti: guarito, non guarito, fatale e non noto).¹⁰

Analisi statistica

Questa analisi ha utilizzato un approccio report-non-report per rilevare il segnale di miocardite e pericardite con i 10 farmaci più frequentemente segnalati utilizzando l'analisi di disproporzionalità. Per l'analisi di disproporzionalità, abbiamo utilizzato due indicatori chiave: la componente informativa (IC) e il reporting odds ratio (ROR). L'IC è stato calcolato utilizzando un approccio bayesiano, confrontando le ADR con tutti gli altri farmaci nel database. L'IC₀₂₅ il valore rappresenta il limite inferiore di un intervallo di credibilità del 95% per l'IC e un IC positivo₀₂₅ valore (IC₀₂₅ > 0,00) è considerato statisticamente significativo. Il ROR è stato derivato da un'analisi della tabella di contingenza e si stabilisce un'individuazione di un segnale significativo tra eventi avversi e un farmaco quando sia il ROR che il suo intervallo di confidenza (CI) inferiore al 95% sono maggiori di 1,00. Un valore p bilaterale < 0,05 è stato considerato statisticamente significativo e tutte le analisi sono state eseguite utilizzando SAS (versione 9.4; SAS Inc., Cary, NC, USA).

Risultati

Analisi complessiva

Tra il 1968 e il 2024, il database globale di farmacovigilanza ha identificato oltre 35 milioni di ICSR, con conseguenti 8.293.350 segnalazioni di miocardite e 8.631.131 segnalazioni di pericardite (Fico. 1). Per l'analisi, abbiamo selezionato i 10 farmaci più frequentemente segnalati associati a ciascuna condizione, risultando in 35.017 segnalazioni di miocardite e 24.959 segnalazioni di pericardite (Tabella 1). La maggior parte delle segnalazioni si è verificata nei maschi, con il 66,84% per miocardite e il 53,38% per la pericardite. La fascia di età 18-44 anni rappresentava il 44,34% delle segnalazioni di miocardite e il 39,88%

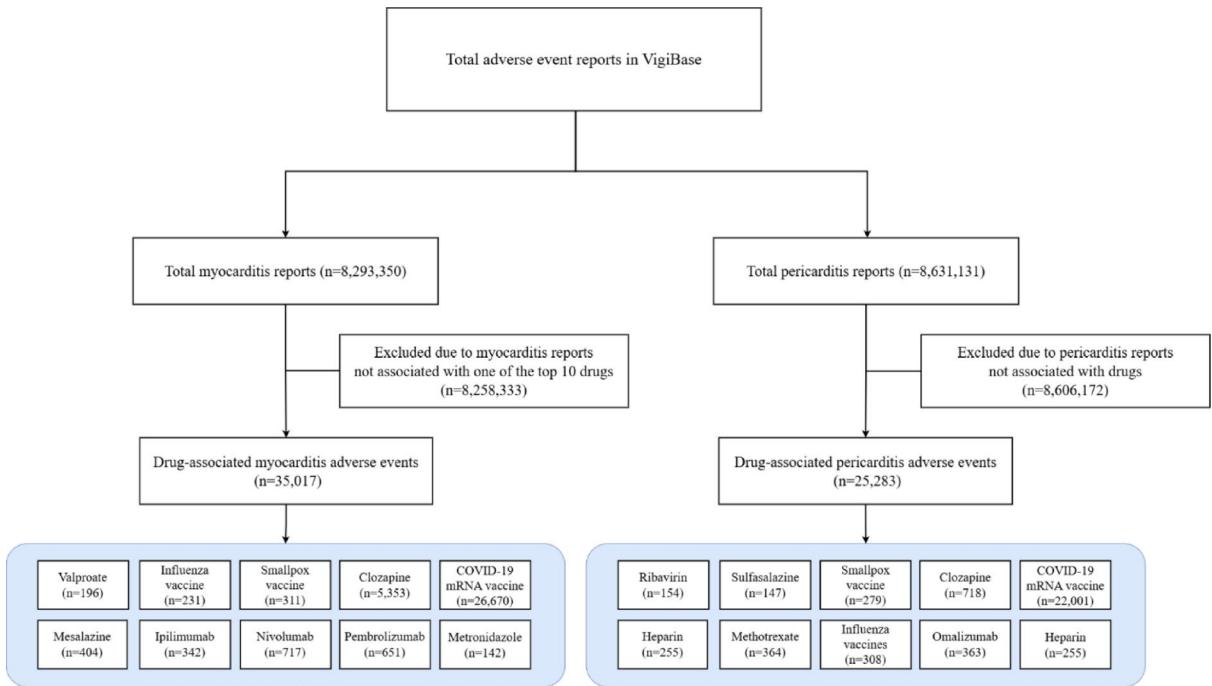


Figura 1 Il diagramma di flusso illustra il processo di selezione per gli eventi di miocardite e pericardite associati ai farmaci.

delle segnalazioni di pericardite. Circa la metà delle segnalazioni è stata registrata nelle Americhe (51,59% per la miocardite e 48,92% per la pericardite), seguita dall'Europa (rispettivamente 33,89% e 34,64%) e dalla regione del Pacifico occidentale (rispettivamente 14,22% e 16,23%). **S1ES2** illustrano i dati cumulativi nel tempo, che mostrano un aumento costante di miocardite e pericardite negli ultimi cinque decenni. In particolare, si è registrato un forte aumento nel 2021, in concomitanza con l'introduzione dei vaccini a mRNA contro il COVID-19 e con l'insorgenza di infezioni acute da SARS-CoV-2.

Distribuzione proporzionale e analisi stratificata di miocardite e pericardite associate ai 10 farmaci più utilizzati

Figura 2 illustra la distribuzione proporzionale dei 10 farmaci più frequentemente segnalati associati a miocardite e pericardite. Tra questi, cinque farmaci sono stati identificati come comunemente associati a entrambe le condizioni: clozapina, mesalazina, vaccino contro il vaiolo, l'influenza e mRNA per il COVID-19. Tuttavia, i restanti cinque farmaci differivano per ciascuna condizione, con nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, valproato e metronidazolo identificati nei casi di miocardite e ribavirina, sulfasalazina, metotrexato, omalizumab ed epatina nei casi di pericardite. In tutte le fasce d'età e i sessi, è stato osservato un significativo rilevamento del segnale per entrambi i sottotipi di cardite. In particolare, i valori di IC più elevati sono stati riscontrati nella fascia d'età compresa tra 0 e 17 anni (miocardite: IC, 4,57; IC 025, 4,51 e pericardite: IC, 4,33; IC 025, 4,23), indicando un significativo rilevamento del segnale per entrambe le condizioni in individui più giovani. Per la miocardite, i maschi hanno mostrato un ROR più elevato (105,12; IC al 95%, 101,71-108,65) rispetto alle femmine (ROR, 59,11; IC al 95%, 56,86-61,45), coerente con un maggior numero di segnalazioni nei maschi (23.407/35.017 segnalazioni; 66,84%). Al contrario, la pericardite ha mostrato differenze meno pronunciate tra i maschi (ROR, 48,12; IC al 95%, da 46,56 a 49,73) e le femmine (ROR, 37,32; IC al 95%, da 36,10 a 38,58), in linea con un numero relativamente simile di segnalazioni nei maschi (13.500/24.959; 54,09%) (Tabelle S2ES3). Un'analisi di sensibilità che esclude i rapporti sul vaccino COVID-19 ha mostrato modelli coerenti nelle analisi dei sottogruppi di miocardite e pericardite associate ai farmaci (tabelle S4ES5). Allo stesso modo, quando limitata ai report presentati esclusivamente da professionisti sanitari, l'analisi di sensibilità ha rivelato modelli coerenti nei sottogruppi (tabelle S6ES7).

Analisi di sproporzionalità della miocardite e della pericardite associate ai 10 farmaci più utilizzati

Tra i farmaci identificati, il vaccino mRNA contro il COVID-19 ha rappresentato la percentuale maggiore di miocardite (76,16%; 26.670/35.017), seguito dalla clozapina (15,29%; 5.353/35.017). Analogamente, nella segnalazione di pericardite, il vaccino mRNA contro il COVID-19 ha rappresentato anche la percentuale più alta di segnalazioni (88,15%; 22.001/24.959). Tuttavia, a differenza della miocardite, nessun altro farmaco ha rappresentato più del 10% delle segnalazioni totali di pericardite, con la clozapina al secondo posto (2,88%; 718/24.959). Con l'analisi di disproporzionalità, tutti i farmaci, ad eccezione del metronidazolo, hanno mostrato un segnale significativo per la miocardite, mentre tutti e 10 i farmaci hanno mostrato un segnale significativo per la pericardite. (Fichi. 3E4) Tra i report, il vaccino contro il vaiolo ha mostrato il ROR più elevato sia per la miocardite (103,62 [95% CI, 92,53-116,05]) che per la pericardite (111,93 [99,34-126,13]). Al contrario, mentre il vaccino mRNA COVID-19 ha contribuito al maggior numero di entrambi i report di cardite, ha mostrato ROR relativamente più bassi per la miocardite (38,30 [37,34-39,29]) e la pericardite (55,95 [54,16-57,80]). In particolare, nonostante il numero maggiore di report con il vaccino mRNA COVID-19, il più alto

Variabili		Miocardite, numero (%)	Pericardite, numero (%)
Segnalazione regionale	Regione africana	30 (0,09)	18 (0,07)
	Regione delle Americhe	18.067 (51,59)	12.211 (48,92)
	Regione del Sud-est asiatico	44 (0,13)	7 (0,03)
	Regione europea	11.869 (33,89)	8.645 (34,64)
	Regione del Mediterraneo orientale	28 (0,08)	26 (0,10)
	Regione del Pacifico occidentale	4.979 (14,22)	4.052 (16,23)
Anno di riferimento	1968–1979	0 (0)	5 (0,02)
	1980–1989	3 (0,01)	24 (0,10)
	1990–1999	88 (0,25)	99 (0,40)
	2000–2009	705 (2,01)	340 (1,36)
	2010–2019	3.651 (10,43)	1.933 (7,74)
	2020–2024	30.570 (87,3)	22.558 (90,38)
Qualifica di reporter	Professionista sanitario	23.241 (66,37)	14.251 (57,10)
	Professionista non sanitario	11.776 (33,63)	10.708 (42,90)
Sesso	Maschio	23.407 (66,84)	13.324 (53,38)
	Femmina	11.118 (31,75)	11.433 (45,81)
	Sconosciuto	492 (1,41)	202 (0,81)
Età, anni	da 0 a 17	2921 (8,34)	1.058 (4,24)
	18 a 44	15.526 (44,34)	9.954 (39,88)
	da 45 a 64	5.885 (16,81)	5.797 (23,23)
	da 65 a 74	1.642 (4,69)	1.357 (5,44)
	≥ 75	1.018 (2,91)	782 (3,13)
	Sconosciuto	8.025 (22,92)	6.011 (24,08)
TTO, giorni	Giorni mediani (IQR)	1 (1–1)	1 (1–1)
	Media (DS)	9,52 (62,68)	6,46 (44,78)
Risultati	Recuperato	10.864 (31,02)	8.216 (32,92)
	Non recuperato	4.703 (13,43)	4.697 (18,82)
	Fatale	741 (2,11)	119 (0,48)
	Sconosciuto	18.709 (53,43)	11.927 (47,79)
Singolo farmaco sospettato		35.017 (100,00)	24.959 (100,00)

Tabella 1Caratteristiche di base dei report sugli eventi avversi di miocardite e pericardite associate a farmaci. Abbreviazioni: IQR, intervallo interquartile; DS, deviazione standard; TTO, tempo di insorgenza.

I valori di IC sono stati osservati con il vaccino contro il vaiolo (miocardite: IC, 6,43; IC₀₂₅, 6,24; pericardite: IC, 6,50; IC₀₂₅, 6,31), indicando un significativo rilevamento del segnale tra il vaccino contro il vaiolo ed entrambi i sottotipi di cardite.

Caratteristiche cliniche della miocardite e della pericardite nei casi con i 10 farmaci più utilizzati

Una descrizione dettagliata di ciascun farmaco per entrambe le condizioni è fornita nelle tabelle S8ES9. Per entrambi i tipi di cardite, tutti i 10 farmaci più utilizzati hanno avuto un TTO mediano di 1 giorno. Per la miocardite, il TTO medio è stato di 9,52 giorni (deviazione standard: 62,68) e per la pericardite di 6,46 giorni (deviazione standard: 44,78). La maggior parte delle segnalazioni, escluse quelle con esiti sconosciuti, ha portato a una guarigione, rappresentando il 66,62% degli esiti noti di miocardite e il 63,04% degli esiti noti di pericardite. Tra le segnalazioni con esiti fatali, tre anticorpi monoclonali (pembrolizumab, ipilimumab e nivolumab) hanno mostrato quasi il 20% dei decessi nelle segnalazioni di miocardite, mentre altri farmaci hanno mostrato un tasso di mortalità inferiore al 10%. Nella segnalazione di pericardite, solo la sulfasalazina ha mostrato un tasso di mortalità superiore al 10%. Al di fuori degli eventi cardiaci, gli eventi avversi concomitanti più frequenti per i farmaci che inducono miocardite erano correlati al sistema muscolare, con oltre il 20% di tali eventi segnalati per i tre farmaci anticorpali monoclonali (ipilimumab, nivolumab e pembrolizumab). Al contrario, per i farmaci che inducono pericardite, gli eventi avversi concomitanti più comuni al di fuori del sistema cardiaco erano eventi neurologici, con tre vaccini (vaiolo, influenza e vaccino mRNA COVID-19) che hanno mostrato oltre il 14% di ciascuna segnalazione. Questi tre tipi di vaccino hanno anche mostrato eventi avversi neurologici concomitanti in oltre il 17% nelle segnalazioni di miocardite.

Discussione

Risultati chiave

Questo studio offre una panoramica completa sulla miocardite e sulla pericardite, concentrandosi sulle segnalazioni di questi eventi ricevute dal database globale di farmacovigilanza. Il segnale di cinque farmaci (clozapina, mesalazina, vaccino contro il vaiolo, vaccino antinfluenzale e vaccino mRNA per COVID-19) è stato rilevato sia con la miocardite che con la pericardite, mentre altri cinque farmaci erano distinti per ciascuna condizione: nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, valproato e metronidazolo per la miocardite e ribavirina, sulfasalazina, metotrexato, omalizumab ed eparina per

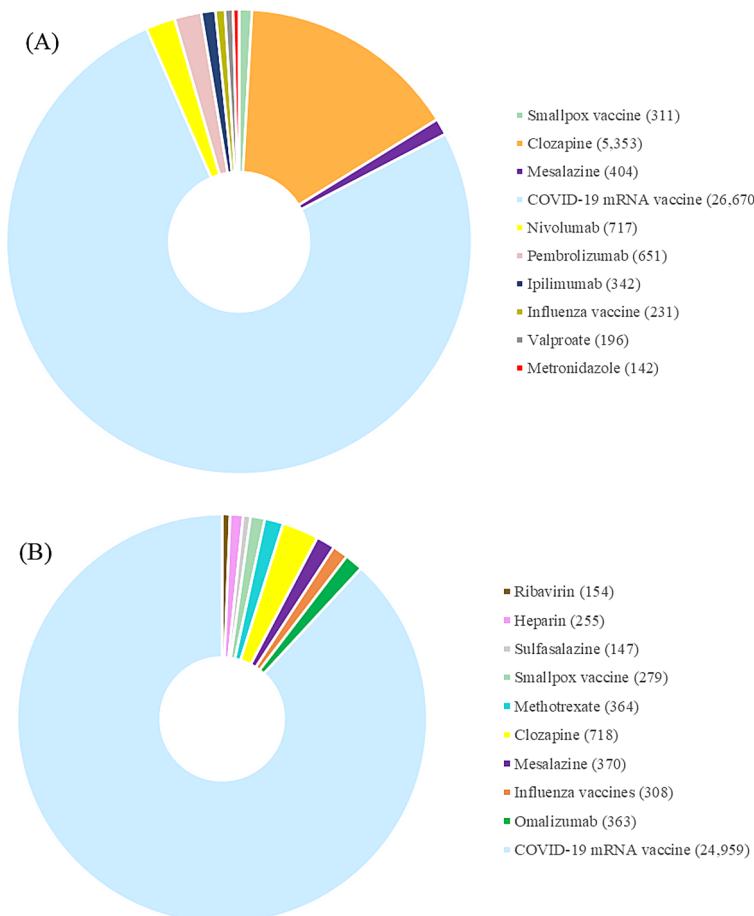


Figura 2Distribuzione proporzionale delle segnalazioni di miocardite(**UN**)e pericardite(**B**)eventi avversi con farmaci diversi.

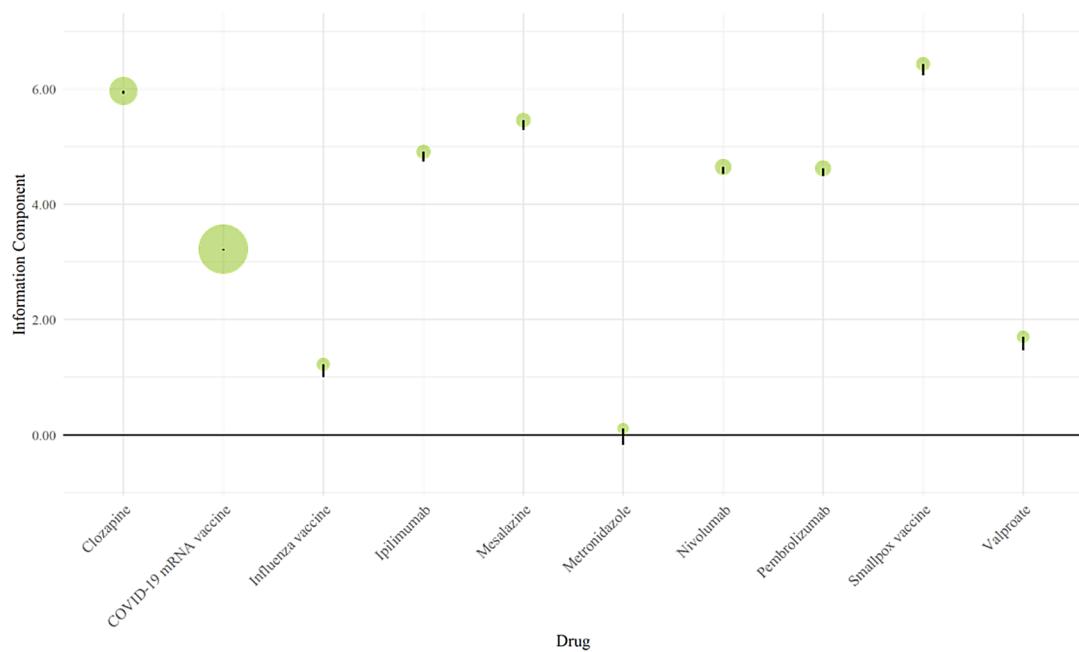
pericardite. I report cumulativi hanno indicato un aumento costante di entrambe le carditi, con un forte incremento nel 2021 a seguito dell'introduzione dei vaccini contro il COVID-19. In entrambe le condizioni, il vaccino mRNA contro il COVID-19 ha rappresentato la percentuale maggiore di segnalazioni, con il 76,16% per la miocardite e l'88,15% per la pericardite. Tra questi farmaci, tutti e nove, ad eccezione del metronidazolo, hanno mostrato un significativo rilevamento del segnale nella miocardite, mentre tutti e dieci i farmaci hanno mostrato un significativo rilevamento del segnale nella pericardite. Tra questi, tre farmaci anticorpali monoclonali (ipilimumab, nivolumab e pembrolizumab) sono stati associati a quasi il 20% degli esiti fatali nella miocardite, mentre solo la sulfasalazina ha superato il 10% di mortalità nella pericardite. Inoltre, nei report sulla miocardite, i farmaci anticorpali monoclonali (ipilimumab, nivolumab e pembrolizumab) hanno mostrato un tasso più elevato di disturbi concomitanti del sistema muscolare. Al contrario, nei rapporti sulla pericardite, tre vaccini (anti-violo, anti-influenza e vaccino mRNA contro il COVID-19) hanno mostrato un tasso più elevato di disturbi neurologici concomitanti.

Meccanismi plausibili sottostanti

Basandosi su studi precedenti che hanno stabilito un significativo rilevamento del segnale tra i vaccini COVID-19 ed entrambi i tipi di cardite, questo studio ha anche scoperto che il vaccino mRNA COVID-19 è il farmaco più frequentemente segnalato per la miocardite e la pericardite.¹⁶ A causa del suo meccanismo, il vaccino mRNA COVID-19 può agire come un antigene esterno¹⁷ Questo effetto può essere spiegato dal mimetismo molecolare, poiché la proteina spike del SARS-CoV-2, bersaglio dei vaccini contro il COVID-19, condivide somiglianze strutturali con proteine cardiache come la catena pesante della miosina o la troponina C1. Questa somiglianza può portare a reattività crociata e infiammazione nel muscolo cardiaco.¹⁸ Inoltre, poiché il SARS-CoV-2 può infettare direttamente le cellule cardiache attraverso il recettore dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 e causare lesioni cardiache, la risposta immunitaria innescata contro la proteina spike dopo la vaccinazione potrebbe imitare indirettamente questo processo, portando all'infiammazione del muscolo cardiaco o del tessuto circostante.¹⁹

Inoltre, diversi aspetti relativi ai vaccini a mRNA contro il COVID-19 potrebbero aver influenzato i risultati. In primo luogo, la miocardite è stata ampiamente pubblicizzata come un potenziale effetto avverso dei vaccini a mRNA contro il COVID-19, il che potrebbe aver stimolato la segnalazione, grazie alla maggiore consapevolezza pubblica e all'ampia copertura mediatica.²⁰ In secondo luogo, la portata senza precedenti delle campagne di vaccinazione globali ha portato all'esposizione di un gran numero di individui a questi vaccini, aumentando naturalmente il volume degli eventi segnalati.²¹ In terzo luogo, è importante riconoscere che l'infezione da SARS-CoV-2 è di per sé un fattore di rischio riconosciuto per la miocardite. In alcuni casi, gli eventi segnalati potrebbero essere attribuibili a un'infezione concomitante o recente piuttosto che al vaccino.²² Nella nostra analisi, l'alto

(A)



(B)

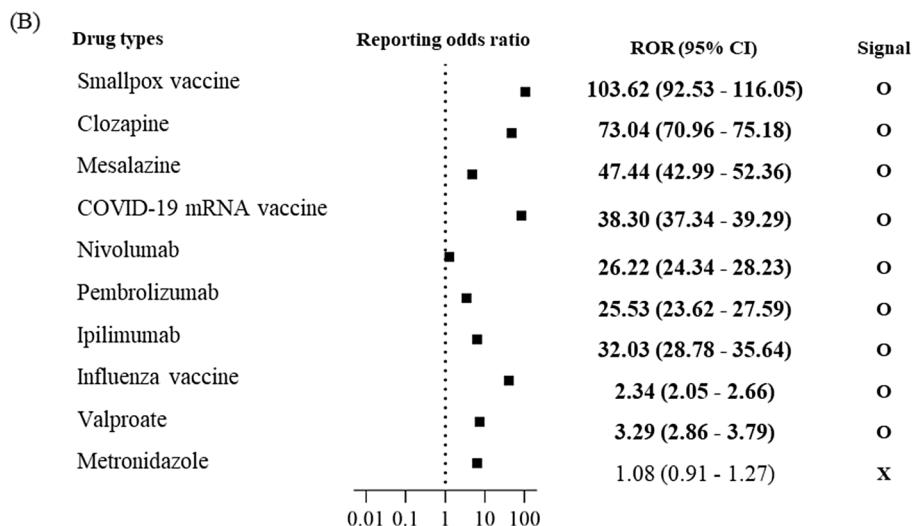


Figura 3 Analisi dei sottogruppi basata su IC₀₂₅(**UN**) e ROR(**B**) valori di sproporzionalità degli eventi avversi della miocardite associata ai farmaci.

Il volume di segnalazioni associato ai vaccini a mRNA per il COVID-19 riflette probabilmente sia l'ampia esposizione che il potenziale bias di segnalazione, piuttosto che un segnale di sicurezza intrinsecamente più forte. Questo bias può anche influenzare altri aspetti dei dati. Ad esempio, è stato osservato che il TTO mediano per la miocardite era di appena 1 giorno, sostanzialmente più breve di quanto documentato in ambito clinico, il che potrebbe suggerire una maggiore vigilanza e una segnalazione tempestiva tra i vaccinati. Inoltre, non abbiamo potuto escludere completamente la possibilità di un'infezione da SARS-CoV-2 coesistente o recente in questi casi, il che limita la possibilità di attribuire la causalità esclusivamente al vaccino.

Implicazioni cliniche e politiche

I quadri politici dovrebbero incorporare analisi complete del rapporto rischio-beneficio, in particolare per le popolazioni identificate come aventi un rischio più elevato di miocardite e pericardite associate al vaccino, come i giovani maschi.^{17,23} La personalizzazione dei programmi vaccinali, inclusi gli intervalli di dosaggio e le considerazioni sul tipo di vaccino, può ottimizzare i profili di sicurezza. Ad esempio, l'estensione dell'intervallo tra le dosi è stata associata a un rischio ridotto di miocardite.²⁴

In particolare, nel caso del maggiore rilevamento del segnale osservato tra i vaccini mRNA contro il COVID-19 e dell'aumento delle segnalazioni di miocardite e pericardite, ciò suggerisce un approccio sfumato alle strategie di vaccinazione.

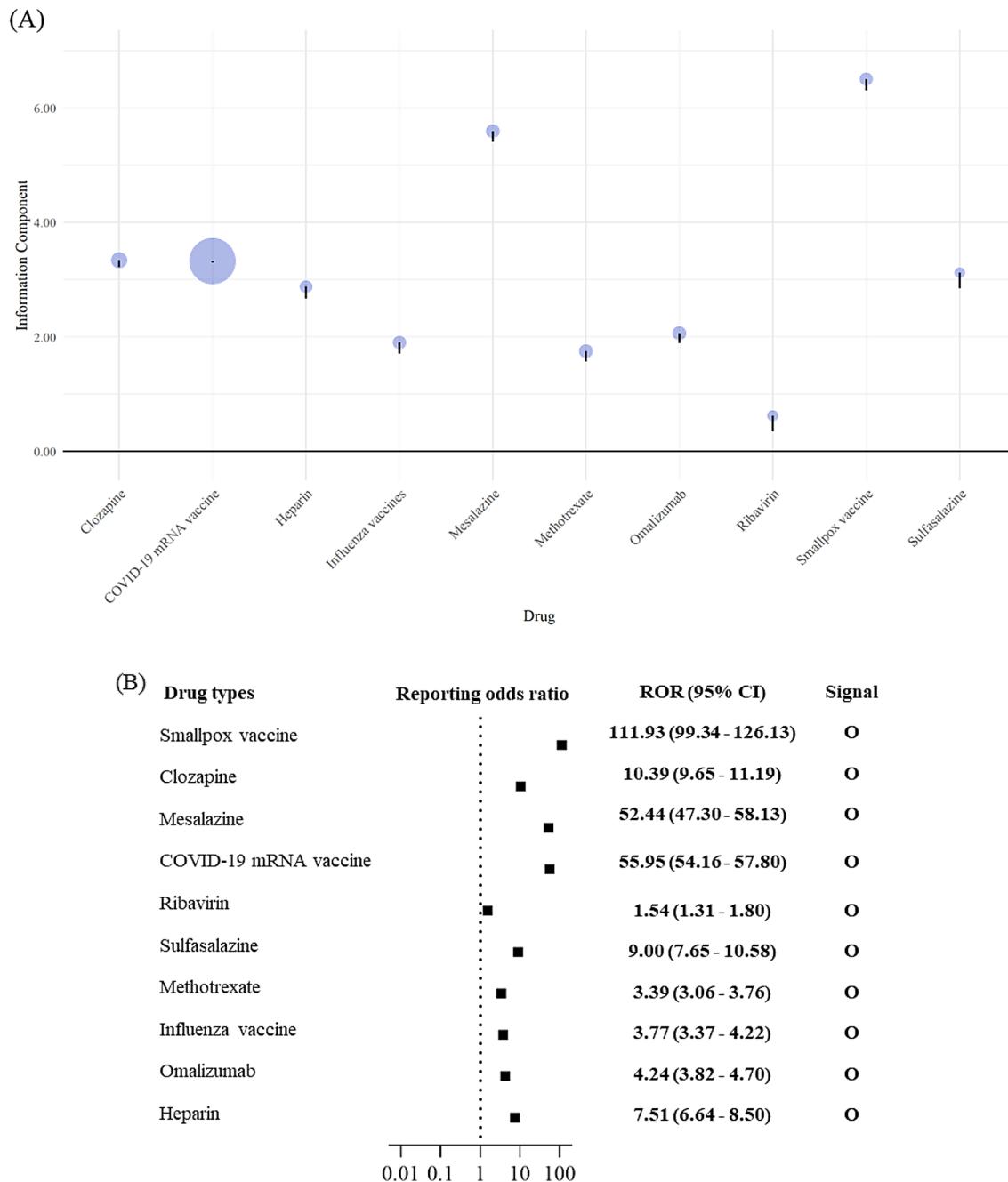


Figura 4Analisi dei sottogruppi basata su IC025(**UN**)e ROR(**B**)valori di sproporzionalità degli eventi avversi della pericardite associata al farmaco.

Sebbene questi eventi avversi meritino particolare attenzione, i benefici della vaccinazione nella prevenzione di gravi esiti da COVID-19 rimangono significativi.²⁵

Per i medici, questi risultati suggeriscono la necessità di una maggiore consapevolezza dei potenziali eventi avversi cardiaci a seguito della vaccinazione o della somministrazione di farmaci, soprattutto nelle popolazioni a rischio.²⁶ Inoltre, la diagnosi precoce e il trattamento appropriato sono fondamentali per mitigare le complicazioni associate a queste condizioni.²⁷

Punti di forza e limiti

Sebbene questo studio abbia diversi punti di forza, presenta anche dei limiti, dovuti principalmente alla natura del database. Il nostro database si basa su segnalazioni spontanee, il che significa che non vengono registrati tutti gli eventi avversi, il che può portare a incongruenze nelle definizioni dei casi. Poiché i criteri diagnostici standardizzati non sono obbligatori in tali segnalazioni, alcune potrebbero essere classificate erroneamente o riflettere condizioni diverse dalla miocardite o dalla pericardite. Inoltre, alcune segnalazioni potrebbero essere sottostimate o sovrastimate, a seconda di fattori quali la consapevolezza pubblica, l'attenzione dei media e il sospetto clinico.²⁸ Ad esempio, la bassa percentuale di esiti fatali potrebbe essere influenzata

dalla sottosegnalazione, poiché queste segnalazioni potrebbero essere documentate con minore frequenza. Inoltre, a differenza delle cartelle cliniche elettroniche, che forniscono cronologie cliniche registrate sistematicamente, i dati di farmacovigilanza si basano sull'autosegnalazione spontanea. Di conseguenza, l'accuratezza del TTO potrebbe essere compromessa a causa di bias di richiamo o informazioni incomplete, che potrebbero influenzare l'interpretazione dei risultati correlati al TTO nel nostro studio. Ciò riflette probabilmente una tendenza a segnalare eventi che si verificano subito dopo l'esposizione al farmaco. Tuttavia, l'ampia scala del set di dati fornisce preziose informazioni sulle tendenze globali e sugli eventi avversi rari che studi più piccoli potrebbero non rilevare.²⁹ In questo contesto, nonostante il potenziale rischio di sottosegnalazione, i modelli osservati nel database globale di farmacovigilanza offrono una solida base per ulteriori indagini sulla miocardite e pericardite associate ai farmaci. In secondo luogo, questo studio non ha incluso variabili come l'assunzione concomitante di farmaci e le condizioni di salute preesistenti, che potrebbero influenzare l'insorgenza di eventi avversi.³⁰ Sebbene questa limitazione possa introdurre potenziali distorsioni, l'ampio e diversificato set di dati, combinato con opportuni aggiustamenti statistici, contribuisce a mitigare questi effetti. In terzo luogo, stabilire un nesso causale diretto tra farmaci ed eventi avversi di cardite è difficile a causa della natura osservazionale dei dati e della mancanza di informazioni cliniche dettagliate.³¹ Inoltre, il termine "associato a" viene utilizzato per riflettere le tendenze osservate all'interno del database e non intende suggerire una relazione causale confermata. In quarto luogo, esiste una sovrapposizione clinica tra miocardite e pericardite, poiché la miocardite può occasionalmente verificarsi come complicanza della pericardite. Per distinguere chiaramente le due condizioni, abbiamo utilizzato il sistema MedDRA, un sistema di terminologia medica ampiamente accettato e standardizzato. Per garantire la specificità diagnostica, i referti codificati come perimocardite, che rappresentano caratteristiche sovrapposte di entrambe le condizioni, sono stati esclusi dalla nostra analisi. Ciononostante, l'uso dei termini MedDRA può introdurre errori di classificazione diagnostica, poiché questi codici si basano sulla segnalazione spontanea del segnalante piuttosto che su diagnosi clinicamente validate. Questo aspetto dovrebbe essere considerato nell'interpretazione dei risultati specifici per malattia. Sebbene possa esistere una certa incertezza diagnostica, in particolare nei referti fatali privi di conferma istologica, la predominanza di referti presentati da operatori sanitari probabilmente aumenta l'affidabilità della classificazione dei casi. Questo aspetto dovrebbe essere considerato nell'interpretazione dei risultati specifici per malattia. Infine, abbiamo riportato solo i 10 farmaci più frequentemente segnalati per ciascuna condizione. Tuttavia, l'assenza di un farmaco dalla lista dei 10 farmaci più frequentemente segnalati per una condizione non implica la sua assenza di segnale. Ad esempio, il metronidazolo è apparso tra i 10 farmaci più frequentemente segnalati per la miocardite, ma potrebbe anche avere un segnale significativo per la pericardite, non rilevato a causa delle soglie di classificazione.

Conclusione

Sebbene i nostri risultati non abbiano consentito inferenze causali, questo studio è il primo a identificare i 10 farmaci più frequentemente segnalati associati a miocardite e pericardite utilizzando gli ampi dati di farmacovigilanza a lungo termine del database globale di farmacovigilanza. I risultati suggeriscono un notevole rilevamento del segnale tra diversi tipi di vaccino (vaiolo, influenza e vaccino a mRNA per COVID-19) ed entrambe le forme di cardite. In particolare, il vaccino a mRNA per COVID-19 ha registrato il numero più elevato di segnalazioni, sottolineando l'imperativo di una maggiore vigilanza clinica nel monitoraggio delle potenziali manifestazioni di cardite dopo la somministrazione di questi farmaci. Studi futuri dovrebbero basarsi su questi risultati indagando i meccanismi sottostanti, esplorando i fattori di rischio specifici del paziente ed esaminando gli esiti a lungo termine di questi eventi di cardite associati ai farmaci.

Disponibilità dei dati

I dati sono disponibili su richiesta ragionevole. Protocollo dello studio, codice statistico: disponibile presso DKY (email: yonkkang@gmail.com). Set di dati: disponibile presso l'Uppsala Monitoring Centre o l'Organizzazione Mondiale della Sanità tramite un accordo di utilizzo dei dati.

Ricevuto: 10 gennaio 2025; Accettato: 22 luglio 2025

Published online: 07 August 2025

Riferimenti

1. Caforio, AL et al. Stato attuale delle conoscenze su eziologia, diagnosi, gestione e terapia della miocardite: una dichiarazione di posizione del gruppo di lavoro della Società Europea di Cardiologia sulle malattie miocardiche e pericardiche. *Eur Heart J* <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht210>(2013).
2. Cremer, PC, Klein, AL, Imazio, M. e Diagnosi Stratificazione del rischio e trattamento della pericardite: una revisione. *Jama* **332**, 1090–1100. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.12935>(2024).
3. Heymans, S., Van Linthout, S., Kraus, SM, Cooper, LT e Ntusi, NAB Caratteristiche cliniche e meccanismi della miocardite acuta. *Circ. Ris.* **135**, 397–411. <https://doi.org/10.1161/circresaha.124.324674>(2024).
4. Mensah, GA, Fuster, V., Murray, CJL e Roth, GA Carico globale delle malattie cardiovascolari e dei rischi, 1990-2022. *J. Am. Coll. Cardiol.* **82**, 2350–2473. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.11.007>(2023).
5. Martens, P., Cooper, LT e Tang, WHW Approssimazione diagnostica per sospetta miocardite acuta: considerazioni per la standardizzazione e l'ampliamento dello spettro clinico. *J. Am. Heart Assoc.* **12**, e031454. <https://doi.org/10.1161/jaha.123.031454>(2023).
6. Lampejo, T. Attenzione all'uso dei FANS nella miocardite. *Qjm* **116**, 153. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcac073>(2023).
7. Semenzato, L. et al. Prognosi a lungo termine dei pazienti con miocardite attribuita alla vaccinazione mRNA contro COVID-19, all'infezione da SARS-CoV-2 o a eziologie convenzionali. *Jama* **332**, 1367–1377. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.16380>(2024).
8. Law, YM et al. Diagnosi e gestione della miocardite nei bambini: una dichiarazione scientifica dell'American Heart Association. *Circolazione* **144**, e123–e135. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000001001>(2021).
9. Xia, Y. et al. Aderenza al trattamento con farmaci antireumatici modificatori della malattia in pazienti cinesi affetti da artrite reumatoide. *Il paziente preferisce l'aderenza*. **10**, 735–742. <https://doi.org/10.2147/ppa.S98034>(2016).
10. Cho, J. et al. Stime globali di ictus ischemico associato al vaccino segnalati per il periodo 1969-2023: un'analisi completa del database globale di farmacovigilanza dell'Organizzazione mondiale della sanità. *J. Ictus*. <https://doi.org/10.5853/jos.2024.01536>(2024).
11. Jeong, J., Jo, H., Park, J., Rahmati, M. e Pizzol, D. Carico regionale dei disturbi mestruuali e delle disfunzioni sessuali associati ai vaccini: uno studio retrospettivo. *Ciclo vitale*. **4**, e12. <https://doi.org/10.54724/lc.2024.e12>(2024).
12. Nguyen, LS et al. Analisi sistematica della miocardite associata a farmaci riportata nel database di farmacovigilanza dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. *Nat. Commun.* **13**, 25. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-27631-8>(2022).

13. Cong, L. et al. Uso di farmaci cardiovascolari per la prevenzione primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari tra gli anziani cinesi che vivono in zone rurali. *Fronte. Farmaco.* **11**, 608136. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.608136> (2020).
14. Ammirati, E. et al. Gestione della miocardite acuta e della cardiomiopatia infiammatoria cronica: un documento di consenso di esperti. *CircHeartFail* **13**, e007405. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.120.007405> (2020).
15. Chiabrando, JG et al. Gestione della pericardite acuta e ricorrente: revisione dello stato dell'arte del JACC. *J. Am. Coll. Cardiol.* **75**, 76–92. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.021> (2020).
16. Jain, SS et al. Manifestazioni cardiache ed esiti della miocardite associata al vaccino COVID-19 nei giovani negli Stati Uniti: risultati longitudinali dello studio multicentrico sulla miocardite dopo la vaccinazione COVID (MACIV). *Medicina Clinica* **76**, 102809. <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2024.102809> (2024).
17. Lee, S. et al. Stime globali sulle segnalazioni di miocardite e pericardite associate al vaccino dal 1969 al 2023: risultati con rianalisi critica dal database di farmacovigilanza dell'OMS. *J. Med. Virol.* **96**, e29693. <https://doi.org/10.1002/jmv.29693> (2024).
18. Heidecker, B. et al. Miocardite successiva al vaccino COVID-19: incidenza, presentazione, diagnosi, fisiopatologia, terapia e risultati in prospettiva. Un documento di consenso clinico supportato dall'Associazione per l'insufficienza cardiaca della Società Europea di Cardiologia (ESC) e dal gruppo di lavoro ESC sulla malattie miocardiche e pericardiche. *Eur. J. Insufficienza cardiaca* **24**, 2000–2018. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2669> (2022).
19. Nishiga, M., Wang, DW, Han, Y., Lewis, DB e Wu, JC COVID-19 e malattie cardiovascolari: dai meccanismi di base alle prospettive cliniche. *Nat. Rev. Cardiol.* **17**, 543–558. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0413-9> (2020).
20. Bozkurt, B., Kamat, I., Hotez, PJ e miocardite con vaccini mRNA contro il COVID-19. *Circolazione* **144**, 471–484. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.056135> (2021).
21. Almadani, OA e Alshammari, TM Sistema di segnalazione degli eventi avversi dei vaccini (VAERS): valutazione di 31 anni di segnalazioni e impatto delle pandemie. *Saudi Pharma. J.* **30**, 1725–1735. <https://doi.org/10.1016/j.jpsp.2022.10.001> (2022).
22. Patone, M. et al. Rischio di miocardite dopo dosi sequenziali di vaccino COVID-19 e infezione da SARS-CoV-2 per età e sesso. *Circolazione* **146**, 743–754. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.122.059970> (2022).
23. Witberg, G. et al. Miocardite dopo vaccinazione contro il Covid-19 in una grande organizzazione sanitaria. *inglese N.J. Med.* **385**, 2132–2139. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110737> (2021).
24. Le Vu, S. et al. Influenza dell'intervallo di dosaggio del vaccino mRNA Covid-19 sul rischio di miocardite. *Nat. Commun.* **15**, 7745. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-52038-6> (2024).
25. Copland, E. et al. Risultati di sicurezza a seguito della vaccinazione e dell'infezione da COVID-19 in 5,1 milioni di bambini in Inghilterra. *Nat. Commun.* **15**, 3822. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-47745-z> (2024).
26. Araja, D., Krumina, A., Nora-Krukla, Z., Berkis, U. e Murovska, M. Sistema di vigilanza vaccinale: considerazioni sull'efficacia dell'uso dei dati di vigilanza nella vaccinazione contro il COVID-19. *Vaccini (Basilea)* **10**. <https://doi.org/10.3390/vaccines10122115> (2022).
27. Klein, NP et al. Sorveglianza degli eventi avversi dopo la vaccinazione con mRNA contro il COVID-19. *Jama* **326**, 1390–1399. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.15072> (2021).
28. Oh, J. et al. Carico globale dell'uveite associata ai vaccini e dei relativi vaccini, 1967–2023. *Br. J. Ophthalmol.* <https://doi.org/10.1136/bjo-2024-325985> (2024).
29. Chandler, RE et al. Attuali preoccupazioni sulla sicurezza del vaccino contro il papillomavirus umano: un'analisi cluster dei report in VigiBase®. *Sicurezza antidroga* **40**, 81–90. <https://doi.org/10.1007/s40264-016-0456-3> (2017).
30. Kim, TH et al. Associazione tra agonisti del recettore del peptide-1 simile al glucagone e rischio di suicidialità: un'analisi completa del database globale di farmacovigilanza. *Diabète Obesità Metab.* **26**, 5183–5191. <https://doi.org/10.1111/dom.15864> (2024).
31. Raschi, E., Bianchin, M., Ageno, W., De Ponti, R. & De Ponti, F. Eventi avversi associati all'uso di anticoagulanti orali ad azione diretta nella pratica clinica: oltre le complicazioni emorragiche. *Pol. Arch. Med. Wewen.* **126**, 552–561. <https://doi.org/10.20452/pamw.3529> (2016).

Ringraziamenti

Il contratto di licenza nel nostro database era valido fino al 7 febbraio 2025 (VigiBase). Le prospettive presentate nel presente documento non riflettono le opinioni dell'Uppsala Monitoring Centre o dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Riconosciamo che alcuni termini e affermazioni presenti in questo manoscritto ("associazione" o "associato a farmaci") possono essere interpretati come implicanti un nesso di causalità o una guida clinica formale, il che non era previsto. Il set di dati deriva da un sistema di segnalazione spontanea e da un'analisi di sproporzione e pertanto non consente la stima dell'incidenza o della prevalenza. Questa discussione rappresenta le prospettive interpretative degli autori piuttosto che conclusioni tratte direttamente dal database. Pertanto, i risultati devono essere affrontati con cautela e non intendono guidare il processo decisionale clinico. I termini "miocardite associata a farmaci" e "pericardite associata a farmaci" sono emersi da un'analisi di sproporzione, che non stabilisce una relazione causale. Dato che l'obiettivo primario di questo studio era il rilevamento del segnale, è essenziale interpretare attentamente la terminologia utilizzata.

Contributi degli autori

Il Dott. Dong Keon Yon ha avuto pieno accesso a tutti i dati dello studio e si è assunto la responsabilità dell'integrità dei dati e dell'accuratezza dell'analisi. Tutti gli autori hanno approvato la versione finale del manoscritto prima dell'invio. Concetto e disegno dello studio: JC, JP, HJ e DKY; acquisizione, analisi o interpretazione dei dati: JC, JP, HJ e DKY; stesura del manoscritto: JC, JP, HJ e DKY; revisione critica del manoscritto per importanti contenuti intellettuali: tutti gli autori; analisi statistica: JC, JP, HJ e DKY; supervisione dello studio: DKY. DKY ha supervisionato lo studio e ha svolto il ruolo di garante. JC, HJ e JP hanno contribuito in parti uguali come primi autori. JMY e DKY hanno contribuito come autori corrispondenti. L'autore corrispondente attesta che tutti gli autori elencati soddisfano i criteri di paternità e che nessuno che soddisfa tali criteri è stato omesso.

Finanziamento

Questa ricerca è stata supportata da sovvenzioni della National Research Foundation of Korea (NRF) finanziate dal governo coreano (RS-2024-00441114), dall'Institute of Information & Communications Technology Planning & Evaluation (IITP) finanziato dal governo coreano (MSIT) (RS-2024-00509257, Global AI Frontier Lab) e dal programma Global Physician-scientist finanziato dal Ministero della Salute e del Welfare della Corea (RS-2024-00405141). I finanziatori non hanno avuto alcun ruolo nella progettazione dello studio, nella raccolta dei dati, nell'analisi dei dati, nell'interpretazione dei dati o nella stesura del rapporto.

Dichiarazioni

Interessi in competizione

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Approvazione etica

L'approvazione per l'utilizzo dei dati riservati ed elaborati elettronicamente dei pazienti è stata concessa dal comitato etico dell'Università di Kyung Hee. Il comitato etico ha rinunciato al requisito del consenso scritto, in considerazione del set di dati a livello di popolazione.

Informazioni aggiuntive

Informazioni supplementari La versione online contiene materiale supplementare disponibile su <https://doi.org/10.1038/s41598-025-13234-6>.

Corrispondenza le richieste di materiali devono essere indirizzate a JMY o DKY

Informazioni su ristampe e permessi è disponibile presso www.nature.com/reprints.

Nota dell'editore Springer Nature rimane neutrale per quanto riguarda le rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.

Accesso aperto Questo articolo è concesso in licenza con licenza Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale, che consente qualsiasi utilizzo non commerciale, condivisione, distribuzione e riproduzione in qualsiasi mezzo o formato, a condizione che venga riconosciuto il dovuto riconoscimento all'autore/agli autori originali e alla fonte, fornito un link alla licenza Creative Commons e indicato se il materiale concesso in licenza è stato modificato. Questa licenza non consente la condivisione di materiale adattato derivato da questo articolo o da parti di esso. Le immagini o altro materiale di terze parti presenti in questo articolo sono inclusi nella licenza Creative Commons dell'articolo, salvo diversa indicazione nella riga di credito del materiale. Se il materiale non è incluso nella licenza Creative Commons dell'articolo e l'uso previsto non è consentito dalla legge o eccede l'uso consentito, è necessario ottenere l'autorizzazione direttamente dal titolare del copyright. Per visualizzare una copia di questa licenza, visitare il sito <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

© L'autore(i) 2025