

# REAZIONI MUSCOLOSCELETRICHE, NEUROLOGICHE E PSICHIATRICHE INDOTTE DA CHINOLONI: UNO STUDIO DI FARMACOVIGILANZA ITALIANO

*a cura della Dott.ssa Caterina Russo*

## TAKE HOME MESSAGE

- L'impiego dei chinoloni rappresenta un progresso nel trattamento di diverse infezioni;
- Negli ultimi tempi sono emerse nuove preoccupazioni relative al rischio di ADRs muscoloscheletriche, neurologiche e psichiatriche indotte dai chinoloni;
- I chinoloni di terza generazione sono associati ad una maggiore probabilità di insorgenza di ADRs muscoloscheletriche, neurologiche e psichiatriche rispetto a quelli di seconda generazione;
- L'uso inappropriato dei chinoloni predispone i pazienti alla comparsa di ADRs.

## INTRODUZIONE

I chinoloni sono una classe di antibiotici ad ampio spettro che bloccano la sintesi del DNA per inibizione della DNA girasi batterica o topoisomerasi IV [1], sono generalmente ben tollerati, tuttavia sono associati al verificarsi di reazioni avverse (ADRs) gastrointestinali, come nausea, vomito, diarrea e costipazione, generalmente reversibili e di media entità [2]. Tuttavia, studi post-marketing [2, 3] hanno evidenziato lo sviluppo di gravi e persistenti ADRs riguardanti principalmente i muscoli, le articolazioni e il sistema nervoso. Pertanto, recentemente, il profilo di sicurezza dei chinoloni è stato rivalutato. Questo rischio ha portato l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ad approvare alcune restrizioni sull'uso di questa classe di antibiotici. L'EMA ha sospeso l'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali contenenti cinoxacina, flumequina, acido nalidissico e acido pipemidico e limitato l'uso degli altri chinoloni [4]. Considerando questa recente raccomandazione dell'EMA questo studio ha voluto stimare le ADRs muscoloscheletriche, neurologiche, e psichiatriche tra le generazioni di chinoloni utilizzando dati nazionali.

## METODI

Il presente studio è stato condotto utilizzando i dati del sistema italiano di segnalazione spontanea (sistema RAM). Sono stati valutati i casi di ADRs muscoloscheletriche, neurologiche e psichiatriche associati ai chinoloni, nel periodo dal 1° gennaio 2002 al 31 marzo 2019.

## RISULTATI

**Tabella 1.** Numero di ADR per farmaco sospetto e per SOC tra quelle riportate nel sistema di segnalazione spontanea italiano (gennaio 2002-marzo 2019) [5].

	<b>Totale N=12059</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• pazienti di sesso femminile</li> <li>• pazienti di sesso maschile</li> </ul>	<p>51%</p> <p>41%</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• pazienti di età compresa tra i 18 e i 65 anni</li> <li>• pazienti di età superiore ai 66 anni</li> <li>• pazienti in altri gruppi di età</li> </ul>	<p>47%</p> <p>43%</p> <p>1,7%</p>
<p>Chinoloni coinvolti:</p> <p>I generazione:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Norfloxacin</li> <li>• Cinoxacin</li> <li>• Acido pipemidico</li> <li>• Acido nalidissico</li> </ul> <p>II generazione:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciprofloxacina</li> <li>• Lomefloxacina</li> <li>• Ofloxacina</li> <li>• Rufloxacina</li> </ul> <p>III generazione:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Levofloxacina</li> <li>• Moxifloxacina</li> <li>• Pefloxacina</li> </ul> <p>IV generazione:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prulifloxacina</li> </ul>	<p>1,2%</p> <p>0,6%</p> <p>0,4%</p> <p>0,02%</p> <p>37,3%</p> <p>1,1%</p> <p>0,7%</p> <p>0,2%</p> <p>49,3%</p> <p>6,8%</p> <p>0,4%</p> <p>2%</p>
<b>ADRs</b>	<b>Totale N=21941</b>
<p>SOCs (<i>System Organ Class</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Muscoloscheletriche</li> <li>• Neurologiche</li> <li>• Psichiatriche</li> </ul>	<p>20,1%</p> <p>38%</p> <p>36,6%</p> <p>25,3%</p>

I **chinoloni di seconda generazione** sono stati associati ad una minore la probabilità di ADRs muscoloscheletriche rispetto alla terza e alla quarta generazione di chinoloni e di ADRs neurologiche rispetto ai chinoloni di prima e terza generazione, nonché di ADRs psichiatriche inferiore rispetto ai chinoloni di terza generazione.

I **chinoloni di terza generazione** sono associati ad un maggiore rischio di ADRs muscoloscheletriche se paragonati ai chinoloni di prima generazione e minore rispetto alla quarta generazione. Al contrario è stata registrata una minore probabilità di sviluppo di ADRs neurologiche tra i chinoloni di terza generazione rispetto ai chinoloni di prima generazione. Riguardo al rischio di ADRs psichiatriche, i chinoloni di terza generazione sono stati associati ad una maggiore probabilità di sviluppo rispetto alla quarta generazione.

**Tabella 2.** Caratteristiche demografiche e distribuzione dei casi che coinvolgono i chinoloni per tipologia, farmaco sospetto, gravità della segnalazione, esito e valutazione della causalità, emerse dal sistema di segnalazione spontanea campano (gennaio 2001-aprile 2019) [5].

Case Safety Reports-ICSRs • <b>Segnalazioni che coinvolgono almeno un chinolone</b>	<b>Totale N=40957</b> <b>Totale N=442</b>
Casi di reazioni muscoloscheletriche, neurologiche e psichiatriche	19,7%
Pazienti di genere femminile	58,6%
Pazienti di genere maschile	40,5%
Età media dei pazienti	55 (IQR 36-70)
Gravità della segnalazione:	
Non grave	65,4%
Grave-Ospedalizzazione	14,9%
Grave-Condizioni clinicamente significative	12,9%
Grave-Pericolo di vita	2%
Grave-Disabilità permanente	1,8%
Grave-Decesso	0,5%
Esito:	
Morte	0,7%
Condizioni cliniche stazionarie	5,7%
Miglioramento	39,6%
Recupero	39,8%
Risoluzione con postumi	2,5%
Chinoloni coinvolti:	
I generazione	3%
II generazione:	44,1%
• Ciprofloxacina	40,5%
III generazione:	51,1%
• Levofloxacina	46,6%
IV generazione	2,5%
Casi riportati	
Dal medico	54,8%
Dal farmacista	17,6%
Altro personale sanitario	17,2%
Pazienti o figure professionali non sanitarie	10,4%
Causalità:	
Possibile	59%
Probabile	40,7%
Dubbia	0,2%
N° di farmaci sospetti riportato:	
>1	14,9%
1	85,1%

In 87 casi su 442 ICSRs si è verificato almeno un evento avverso muscoloscheletrico, neurologico e psichiatrico associato all'utilizzo di un chinolone.

In particolare, 2 ICSR hanno riguardato un chinolone di prima generazione, 34 ICSR un chinolone di seconda generazione, 46 ICSR hanno interessato la terza generazione di chinoloni e 5 ICSR la quarta generazione.

Nell'ambito dei ICSRs, sono state riconosciute 229 ADRs di cui il 57,6% riguardanti il sistema nervoso, i muscoli e le articolazioni. Di queste il 47,7% è stato di natura nervosa (in particolare tremori, parestesia e cefalea) il 34,1% ha coinvolto la muscolatura scheletrica (in particolare mialgia, artralgia e tendinite) e il 18,2% è stato rappresentato da disturbi psichiatrici (in particolare insonnia, allucinazioni e confusione). I tempi mediani di insorgenza di queste ADRs sono stati 3 giorni per i disturbi psichiatrici, 0 giorni per quelli nervosi, 2,5 giorni per i disturbi muscolari e 3 giorni per i disturbi multipli.

Nel sistema di segnalazione spontanea della Campania sono state inviate complessivamente 59 segnalazioni comprendenti fattori di rischio. Quarantanove (56,3%) ICSRs hanno riportato almeno un fattore di rischio per l'insorgenza di eventi muscoloscheletrici, neurologici e psichiatrici. Il fattore di rischio più segnalato è stato "età superiore ai 60 anni" (69,5%), in quanto l'utilizzo di questi antibiotici interessa principalmente gli adulti, seguito da "indicazione terapeutica" (16,9%), "insufficienza renale" (5,1%), "trapianto d'organo" (3,4%), "uso di corticosteroidi" (3,4%) e "storia di effetti collaterali"(1,7%). Le indicazioni terapeutiche non autorizzate sono state tonsillite, cisti ovariche, febbre, cataratta, tracheite, influenza, dolore ai denti, coliche renali e abuso.

Il numero più elevato di ICSR ha riguardato la levofloxacina e la ciprofloxacina il quale potrebbe essere correlato al maggiore impiego di questi farmaci nella pratica clinica rispetto ai chinoloni di altre generazioni. È stato suggerito che le ADRs muscoloscheletriche indotte dai chinoloni potrebbero derivare dall'alterazione del metabolismo dei fibroblasti tendinei, che conduce a danni al collagene [6]. Al contrario, l'insorgenza di ADRs neurologiche e psichiatriche da parte dei chinoloni potrebbe derivare da diversi fattori sottostanti, tra cui la capacità di questi farmaci di attraversare la barriera emato-encefalica [7], la capacità di modulare l'attività di neurotrasmettitori come il GABA, o da un effetto diretto sull'eccitazione a livello cerebrale [8]. Differenze tra i chinoloni nella capacità di legare i recettori GABA-A possono spiegare un effetto neurotossico variabile [9], mentre differenze strutturali possono contribuire ad aumentare il rischio di ADRs neurologiche e psichiatriche. Per esempio, la levofloxacina è l'enantiomero levogiro dell'ofloxacina ed è associata ad un minore rischio di ADRs neurologiche e psichiatriche rispetto all'ofloxacina [10].

Sulla base dei seguenti risultati e di studi precedenti le ADRs indotte dai chinoloni sono principalmente non gravi [11, 12]. Inoltre, i dati della letteratura suggeriscono che le ADRs di natura muscoloscheletrica e nervosa di solito si risolvono in poche settimane dall'interruzione del farmaco sospetto [13, 14].

In linea con i risultati descritti, Ball ha indicato l'età avanzata quale fattore predisponente comune alle ADR indotte dai chinoloni [15].

Per tale ragione un'alterazione della funzionalità renale, per altro comune nelle persone anziane, può influenzare l'escrezione dei chinoloni e condurre ad un maggiore rischio di ADRs. Inoltre, negli anziani, le manifestazioni di eventi di natura neurologica e psichiatrica possono essere erroneamente attribuiti all'età [16]. Infine, altre condizioni tra cui la presenza di patologie concomitanti o la politerapia possono aumentare il rischio di ADRs nella popolazione geriatrica [17].

## **CONCLUSIONI**

Da gennaio 2002 a marzo 2019, 12.059 ICSR inviati al sistema di segnalazione spontanea italiano hanno segnalato un chinolone come farmaco sospetto, tra cui principalmente la levofloxacina, la ciprofloxacina e la moxifloxacina. Di questi casi il 20% era dato da ADRs muscoloscheletriche, neurologiche e psichiatriche. È stato osservato che la terza generazione di chinoloni è associata ad una maggiore probabilità di segnalazione di disturbi muscoloscheletrici, neurologici e psichiatrici rispetto alla seconda generazione.

In Campania da gennaio 2001 ad aprile 2019, 442 ICSR hanno segnalato almeno un chinolone come farmaco sospetto. Tra questi 87 hanno riportato ADRs muscoloscheletriche quali mialgia, artralgia e tendinite, neurologiche quali tremore, parestesia e cefalea e psichiatriche quali insonnia, allucinazioni e confusione. I fattori di rischio descritti in 49 ICSR sono stati principalmente "età superiore ai 60 anni" ed "indicazione terapeutica".

Pertanto, è da ritenersi necessaria una maggiore comprensione degli effetti collaterali correlati alla struttura dei chinoloni al fine di migliorare la prevedibilità delle ADRs descritte ed un'appropriatezza prescrittiva da parte dei medici così da garantire un migliore successo nell'assistenza clinica, nonché un ridotto rischio di ADRs e di resistenza agli antibiotici.

## BIBLIOGRAFIA

1. Oliphant, C. M.; Green, G. M., Quinolones: a comprehensive review. *American family physician* **2002**, 65, (3), 455-64.
2. Mandell, L.; Tillotson, G., Safety of fluoroquinolones: An update. *The Canadian journal of infectious diseases = Journal canadien des maladies infectieuses* **2002**, 13, (1), 54-61.
3. Kocsis, B.; Domokos, J.; Szabo, D., Chemical structure and pharmacokinetics of novel quinolone agents represented by avarofloxacin, delafloxacin, finafloxacin, zabofloxacin and nemonoxacin. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials* **2016**, 15, (1), 34.
4. Quinolone- and fluoroquinolone-containing medicinal products | European Medicines Agency. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/quinolone-fluoroquinolone-containing-medicinal-products> [Accessed December 10, 2019].
5. Scavone, C.; Mascolo, A.; Ruggiero, R.; Sportiello, L.; Rafaniello, C.; Berrino, L.; Capuano, A., Quinolones-Induced Musculoskeletal, Neurological, and Psychiatric ADRs: A Pharmacovigilance Study Based on Data From the Italian Spontaneous Reporting System. *Frontiers in pharmacology* **2020**, 11, 428.
6. Williams, R. J., 3rd; Attia, E.; Wickiewicz, T. L.; Hannafin, J. A., The effect of ciprofloxacin on tendon, paratenon, and capsular fibroblast metabolism. *The American journal of sports medicine* **2000**, 28, (3), 364-9.
7. De Sarro, A.; De Sarro, G., Adverse reactions to fluoroquinolones. an overview on mechanistic aspects. *Current medicinal chemistry* **2001**, 8, (4), 371-84.
8. Mehlhorn, A. J.; Brown, D. A., Safety concerns with fluoroquinolones. *The Annals of pharmacotherapy* **2007**, 41, 1859-66.
9. Akahane, K.; Sekiguchi, M.; Une, T.; Osada, Y., Structure-epileptogenicity relationship of quinolones with special reference to their interaction with gamma-aminobutyric acid receptor sites. *Antimicrobial agents and chemotherapy* **1989**, 33, (10), 1704-8.
10. Tome, A. M.; Filipe, A., Quinolones: review of psychiatric and neurological adverse reactions. *Drug safety* **2011**, 465-88.
11. Lapi, F.; Tuccori, M.; Motola, D.; Pugi, A.; Vietri, M.; Montanaro, N.; Vaccheri, A.; Leoni, O.; Cocci, A.; Leone, R.; Conforti, A.; Moretti, U.; Sessa, E.; Mazzaglia, G.; Mugelli, A.; Mazzei, T.; Vannacci, A., Safety profile of the fluoroquinolones: analysis of adverse drug reactions in relation to prescription data using four regional pharmacovigilance databases in Italy. *Drug safety* **2010**, 33, (9), 789-99.
12. Oreagba, I. A.; Oshikoya, K. A.; Ogar, C.; Adefurin, A. O.; Ibrahim, A.; Awodele, O.; Oni, Y., Adverse reactions to fluoroquinolones in the Nigerian population: an audit of reports submitted to the National Pharmacovigilance Centre from 2004 to 2016. *Pharmacology research & perspectives* **2017**, 5, (2), e00297.
13. Mazhar, F.; Akram, S.; Haider, N., Moxifloxacin-induced acute psychosis: A case report with literature review. *Journal of research in pharmacy practice* **2016**, 5, (4), 294-296.
14. Higdon, E.; Twilla, J. D.; Sands, C., Moxifloxacin-Induced Visual Hallucinations: A Case Report and Review of the Literature. *Journal of pharmacy practice* **2017**, 30, (3), 375-377.
15. Ball, P., Efficacy and safety of levofloxacin in the context of other contemporary fluoroquinolones: a review. *Current therapeutic research, clinical and experimental* **2003**, 64, (9), 646-61.
16. Stahlmann, R.; Lode, H., Safety considerations of fluoroquinolones in the elderly: an update. *Drugs & aging* **2010**, 27, (3), 193-209.
17. Mattappalil, A.; Mergenhagen, K. A., Neurotoxicity with antimicrobials in the elderly: a review. *Clinical therapeutics* **2014**, 36, (11), 1489-1511 e4.