

DISABILITÀ E DANNO MUSCOLO-SCHELETRICO POTENZIALMENTE PERMANENTE INDOTTO DA FLUOROCHINOLONI: UN'ANALISI DEL DATABASE VIGIBASE

A cura della Dott.ssa Maria Sofia Molonia

TAKE HOME MESSAGES

- Recenti evidenze hanno descritto gravi reazioni avverse muscolo-scheletriche a seguito della somministrazione di fluorochinoloni;
- Le principali reazioni avverse segnalate sono state artralgia, tendinite, dolore alle estremità e mialgia;
- È stata riscontrata una maggiore incidenza di tendinopatia e rottura del tendine nei pazienti con insufficienza renale o in terapia concomitante con corticosteroidi;
- I principali fluorochinoloni sospetti sono stati levofloxacina, ciprofloxacina, moxifloxacina, ofloxacina e norfloxacina.

INTRODUZIONE

I fluorochinoloni (FQ) sono antibiotici sintetici ad ampio spettro, altamente efficaci per il trattamento di un'ampia gamma di infezioni (1). Sebbene questi farmaci siano tra le categorie di antibiotici più prescritti e utilizzati in pratica clinica, il loro impiego, come prima linea di trattamento, è stato limitato nel tempo a causa della possibile resistenza antibatterica e del rischio di effetti indesiderati clinicamente rilevanti. In particolare, recenti evidenze hanno descritto gravi reazioni avverse muscolo-scheletriche a seguito della somministrazione di tali farmaci (2-4): è stata riscontrata, infatti, una maggiore incidenza di tendinopatia e rottura del tendine, specialmente nei pazienti con insufficienza renale o in terapia concomitante con corticosteroidi (5-7). A tal proposito, già nel 2016, tramite una nota informativa riguardante casi di reazioni avverse gravi e disabilitanti (tendinopatia, neuropatia periferica, e disturbi del sistema nervoso centrale) in pazienti in trattamento con i fluorochinoloni (ciprofloxacina, levofloxacina, norfloxacina e ofloxacina), somministrati per via orale e parenterale, la Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha limitato l'uso di tali farmaci solo a pazienti senza altra alternativa terapeutica (8). Nel 2017, invece,

l'Agenzia europea per i medicinali (EMA), a seguito di una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio associato all'uso dei FQ, ha sospeso l'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali contenenti cinoxacina, flumechina, acido nalidixico e acido pipemidico.

Al fine, dunque, di valutare in maniera più dettagliata il profilo di sicurezza dei fluorochinoloni, uno studio (9), pubblicato nel 2021 su *Scientific Reports*, ha preso in esame i dati riportati nel database globale dell'OMS (VigiBase), con particolare attenzione ai casi di disabilità e di danno muscolo-scheletrico, potenzialmente permanente, indotto a seguito dell'utilizzo di tali farmaci.

METODI DELLA RICERCA

Sono stati inclusi nello studio tutti i dati relativi alle reazioni avverse (ADR) indotte da FQ, registrate nel VigiBase fino al luglio 2019. Nello specifico, sono state prese in esame le caratteristiche di base, che includevano il paese di origine della segnalazione, l'anno di riferimento, i FQ sospetti, la via di somministrazione, la gravità dell'ADR riscontrata (disabilitante/inabilitante) e l'esito (recuperato/risolto/risolto con sequele o fatale). Successivamente, inoltre, è stata effettuata una valutazione, caso per caso, di tutte le ADR, a seguito di FQ somministrati per via orale/parenterale, che avevano determinato disturbi muscolo-scheletrici relativi al tendine (disagio tendineo, disturbo tendineo, dolore tendineo e tendinite); a completamento, inoltre, sono stati esaminati potenziali fattori di rischio come età e sesso del paziente, dose, durata del trattamento e somministrazione concomitante con corticosteroidi.

RISULTATI E DISCUSSIONE

Da un totale di 30.567 segnalazioni riportate nel VigiBase, sono state prese in esame 5355 segnalazioni inerenti a FQ ritenuti responsabili di disturbi muscoloscheletrici: tra queste 4750 (88.70%) erano gravi e riguardavano pazienti tra i 18 ei 64 anni di età (62.67%), prevalentemente di genere femminile (61.76%); è stata riscontrata, invece, una predominanza di genere maschile nella fascia di età ≥ 65 anni. Per quanto riguarda la via di somministrazione, la maggior parte dei FQ era stato somministrato per via orale (N = 4202, 57.34%), seguito da somministrazione endovenosa (N = 193, 2.63%). Il tempo di insorgenza delle ADR era compreso principalmente tra uno e sette giorni

(N = 1751, 61.50% del totale) e la durata della reazione superava per la maggior parte dei casi i 30 giorni (N = 265, 65.27% del totale).

La maggior parte dei casi inclusi nell'analisi è stata segnalata in America e in Europa, mentre un numero notevolmente inferiore è stato evidenziato in altri continenti: un aumento della frequenza delle segnalazioni è stata osservata nel 2017, probabilmente a seguito delle note informative diramate da EMA e FDA. Le principali ADRs segnalate sono state artralgia (16.34%), tendinite (11.04%), dolore alle estremità (9.98%) e mialgia (7.17%). I principali FQ sospetti sono stati levofloxacina (50.04%), ciprofloxacina (38.41%), moxifloxacina (5.16%), ofloxacina (3.17%) e norfloxacina (1.01%). L'associazione con corticosteroidi è stata, inoltre, rilevata in circa il 7% delle segnalazioni di ADRs, relative a danno muscolo-scheletrico, ed è risultata più frequente in pazienti di età superiore a 65 anni, rispetto ai pazienti più giovani (49.34 % vs 41.45 %).

In conclusione, dunque, tale studio rafforza i report precedentemente effettuati da EMA e FDA e, a seguito dell'analisi del VigiBase, conferma una maggiore incidenza di disabilità e di danno muscolo-scheletrico, a seguito della somministrazione di FQ. Sebbene l'esatta fisiopatologia del danno tendineo, indotto da FQ, non sia del tutto chiara, si ritiene che tali farmaci, a causa delle loro proprietà chelanti, possano interagire con le proteine regolatrici dei tendinociti, danneggiando così la struttura del tendine e determinando di conseguenza danno muscolo-scheletrico (10,11).

BIBLIOGRAFIA

1. Novelli A., Cassetta M.I., Mini E., Mazzei T. Fluorochinoloni. In *Farmacologia, principi di base ed applicazioni terapeutiche* (Rossi F., Cuomo V. e Riccardi C. Eds) 2005, pp 600-610. Minerva Medica, Torino
2. Binz, J., Adler, C. K. & So, T. Y. The risk of musculoskeletal adverse events with fluoroquinolones in children: What is the verdict now?. *Clin. Pediatr. (Phila)*. 55(2), 107–110 (2016).
3. Almulhim, A. S., Aldayyen, A., Yenina, K., Chiappini, A. & Khan, T. M. Optimization of antibiotic selection in the emergency department for urine culture follow ups, a retrospective pre-post intervention study: Clinical pharmacist efforts. *J. Pharm. Policy Pract.* 12(1), 1–7 (2019).
4. Lapi, F. et al. Safety profile of the fluoroquinolones. *Drug Saf.* 33(9), 789–799 (2010).
5. European Medicines Agency: EMA/818158/2018. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), 16 October 2018. Assessment Report. Referral Under Article 31 of Directive 2001/83/EC Resulting from Pharmacovigilance Data. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-assessment-report_en.pdf (2018).
6. Akali, A. U. & Niranjana, N. S. Management of bilateral Achilles tendon rupture associated with ciprofloxacin: A review and case presentation. *J. Plast. Reconstr. Aesthetic Surg.* 61(7), 830–834 (2008).
7. Van der Linden, P. D., Van de Lei, J., Nab, H. W., Knol, A. & Stricker, B. H. C. Achilles tendinitis associated with fluoroquinolones. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 48(3), 433–437 (1999).
8. FDA (US Food and Drug Administration). FDA Drug Safety Communication: FDA Updates Warnings for Oral and Injectable Fluoroquinolone Antibiotics Due to Disabling Side Effects. Safety Announcement. <https://www.fda.gov/media/99425/download> (2016)
9. Huruba M, Farcas A, Leucuta DC, Bucsa C, Sipos M, Mogosan C. A VigiBase descriptive study of fluoroquinolone induced disabling and potentially permanent musculoskeletal and connective tissue disorders. *Sci Rep.* 2021 Jul 13;11(1):14375. doi: 10.1038/s41598-021-93763-y. PMID: 34257376; PMCID: PMC8277836.
10. Godoy-Santos, A. L. et al. Fluoroquinolones and the risk of achilles tendon disorders: Update on a neglected complication. *Urology* 113, 20–25 (2018).
11. Stephenson, A. L., Wu, W., Cortes, D. & Rochon, P. A. Tendon injury and fluoroquinolone use: A systematic review. *Drug Saf.* 36(9), 709–721 (2013).