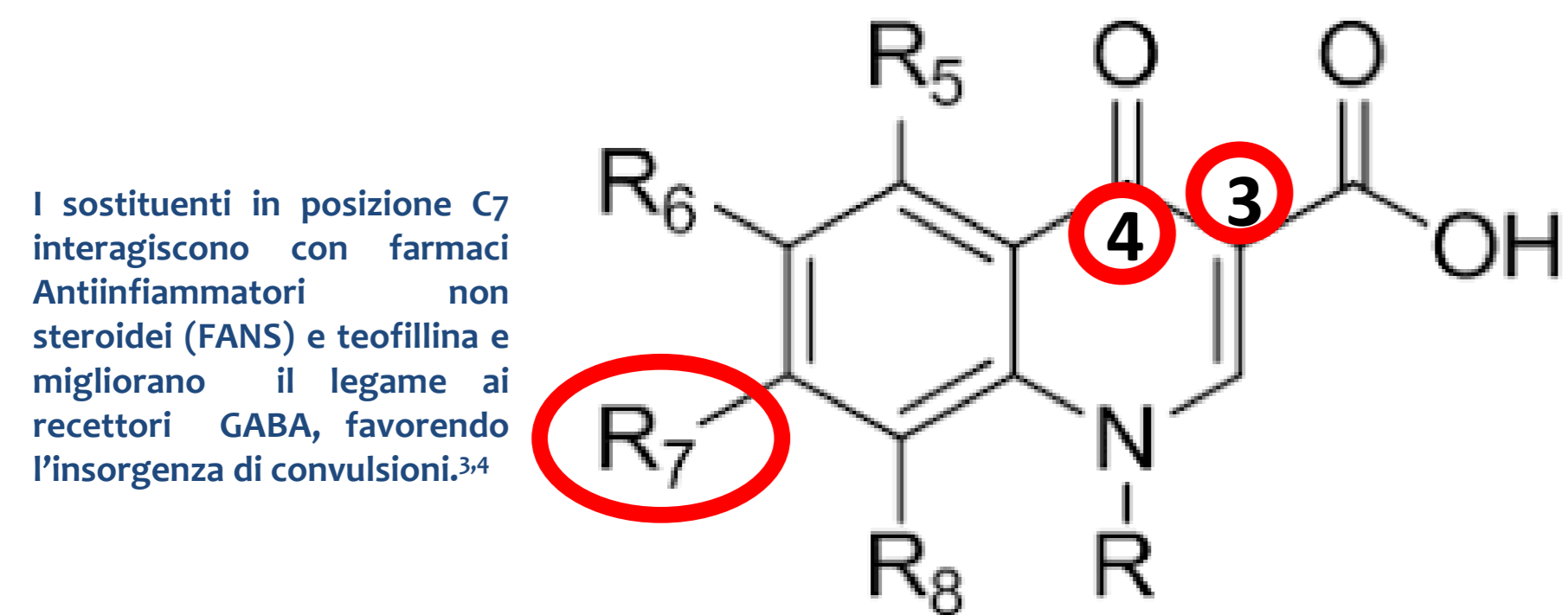


<sup>1</sup>Cox SN, <sup>1</sup>Redavid G, <sup>1</sup>Saponaro S, <sup>1</sup>Grimaldi G, <sup>1</sup>Lonigro AS, <sup>1</sup>Lupoli R, <sup>1</sup>Rotondo G, <sup>2</sup>De Michele P, <sup>3</sup>Ancona D, <sup>4</sup>Stella P.

<sup>1</sup>CRFV, Regione Puglia, Bari-Trani, Italy; <sup>2</sup>Data Scientist- Exprivia S.p.A. c/o Regione Puglia, Bari, Italy; <sup>3</sup>Dipartimento Farmaceutico ASL BT-Trani, Italy; <sup>4</sup>Servizio Politiche del Farmaco, Regione Puglia, Bari, Italy

## INTRODUZIONE

I fluorochinoloni/chinoloni (FQ) sono antibiotici ad ampio spettro indicati nel trattamento di diverse infezioni comuni, tra cui quelle del tratto genitourinario, delle basse vie respiratorie, del tratto gastrointestinale.<sup>1,2</sup> L'azione battericida è il risultato dell'inibizione della topoisomerasi di tipo II (DNA-girasi) e della topoisomerasi IV, enzimi coinvolti nei processi di replicazione, trascrizione, riparazione e ricombinazione del DNA batterico.



L'08/04/2019, l'AIFA ha pubblicato una **Nota Informativa Importante** relativamente ai FQ facendo seguito alle raccomandazioni del PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) emanate in data 5/10/2018, dove vengono segnalati effetti indesiderati invalidanti e permanenti a carico del **sistema nervoso (SN)** e **muscolo scheletrico (MS)**. I disturbi del tendine durante il trattamento con i chinoloni sono mediati principalmente dallo stress ossidativo e l'accumulo di specie reattive dell'ossigeno potenzialmente lesive al DNA mitocondriale causando apoptosi delle cellule e danneggiamento del tessuto tendineo.<sup>7</sup>



- L'obiettivo è stato quello di effettuare un'analisi delle segnalazioni di ADR (Adverse Drug Reaction) specifica per i FQ in focalizzando l'attenzione sulle SOC implicate nelle note, verificandosi sul territorio regionale ed inserite in Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF).
- Il secondo obiettivo è stata la valutazione del recepimento della NOTA in termini di diminuzione dei consumi rispetto all'anno precedente e rispetto al territorio italiano.

## METODI

Sono stati estrapolati dalla RNF i dati Pugliesi sulle ADR a carico dei farmaci sospetti appartenenti alla categoria **"ATC J01M"** nel periodo 01/01/2001-30/06/2019 con la piattaforma Vigisegn (sincronizzato con RNF 30-09-2019), aggregati per gravità, esito e secondo la classificazione sistemica organica (SOC) con particolare riguardo a quelle oggetto della Nota AIFA (SN e MS). L'incidenza descritta in letteratura delle ADR per le SOC attenzionate è stata confrontata con i dati Pugliesi di Farmacovigilanza. Il recepimento delle raccomandazioni del PRAC è stato valutato confrontando i dati regionali e nazionali relativi al consumo, espressi in termini di DDD (*Defined Daily Dose*), dei FQ rispetto alle altre classi di antibiotici nel 1° semestre 2019 vs 1° semestre 2018 estrapolato dalla banca dati ministeriale (Tessera Sanitaria).

## RISULTATI

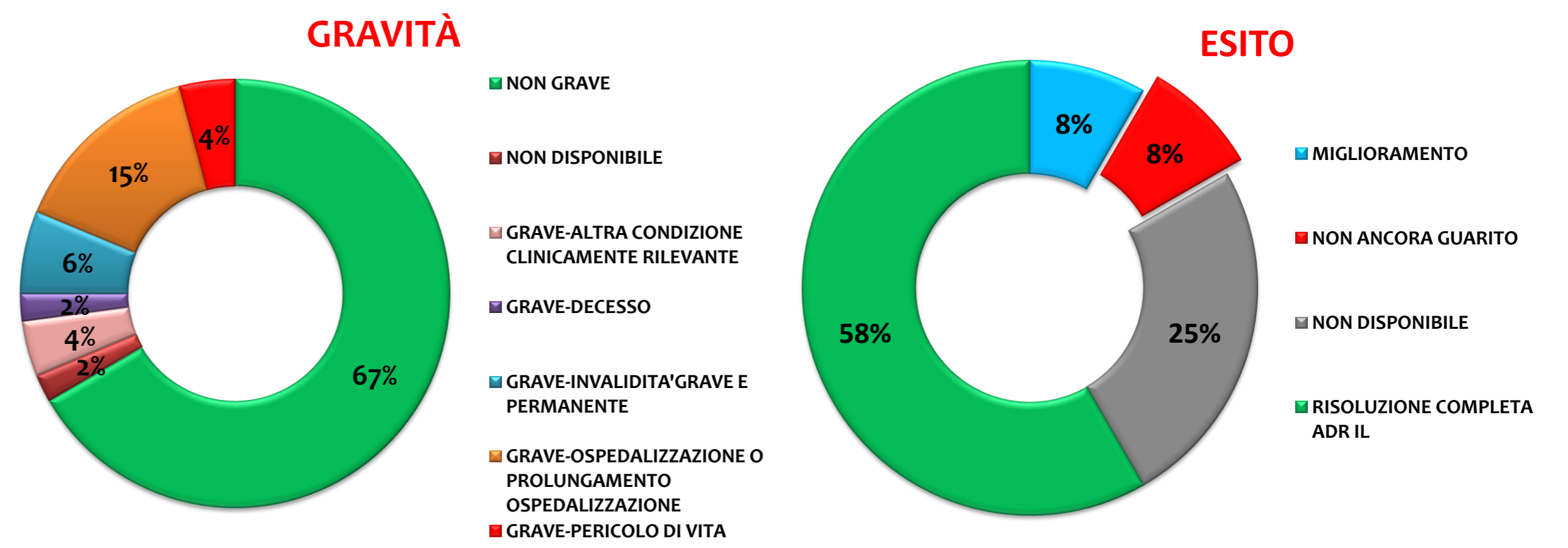
### ANDAMENTO DELLE SEGNALAZIONI PER I FQ

Le ADR segnalate sono 190, 10,0±7,47 (media±dev.st) ADR/anno, con una **maggior incidenza nelle femmine** rispetto ai maschi (5,7±4,1 vs 4,2±3,8). Gli **adulti** e gli **anziani** sono gli unici coinvolti nelle ADR con un maggiore tasso di segnalazione per anno negli adulti (6,47±5,0) rispetto agli anziani (3,6±3,0) raggiungendo la significatività statistica (p=0,043). Il 10,4% (N=32) di tutte le ADR appartengono alla SOC "Patologie del sistema nervoso" e il 6,5% (N=20) riguardano i "Disturbi psichiatrici", raggiungendo il 2° posto tra tutte le tipologie di ADR se si considera il dato cumulativo delle 2 SOC.

MedDRA SOC	N° CASI	%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	98	31.9%
Patologie gastrointestinali	35	11.4%
Patologie del sistema nervoso	32	10.4%
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	29	9.4%
Disturbi psichiatrici	20	6.5%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	17	5.5%
Patologie vascolari	16	5.2%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	15	4.9%
Patologie cardiache	7	2.3%
Patologie dell'orecchio e del labirinto	6	2.0%
Esami diagnostici	6	2.0%
Patologie dell'occhio	5	1.6%
Disturbi del sistema immunitario	5	1.6%
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	4	1.3%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	4	1.3%
Infezioni ed infestazioni	2	0.7%
Procedure mediche e chirurgiche	2	0.7%
Patologie del sistema emolinfopoietico	1	0.3%
Patologie congenite, familiari e genetiche	1	0.3%
Patologie epatobiliari	1	0.3%
Patologie renali e urinarie	1	0.3%
<b>TOTALE</b>	<b>307</b>	

Tabella 1. Distribuzione delle segnalazioni di sospette ADR per SOC (System Organ Class) - (fonte dati: RNF - Vigisegn) (ADR= Adverse Drug Reaction, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities)

### DISTRIBUZIONE DELLE ADR PSICHIATRICHE E NEUROLOGICHE

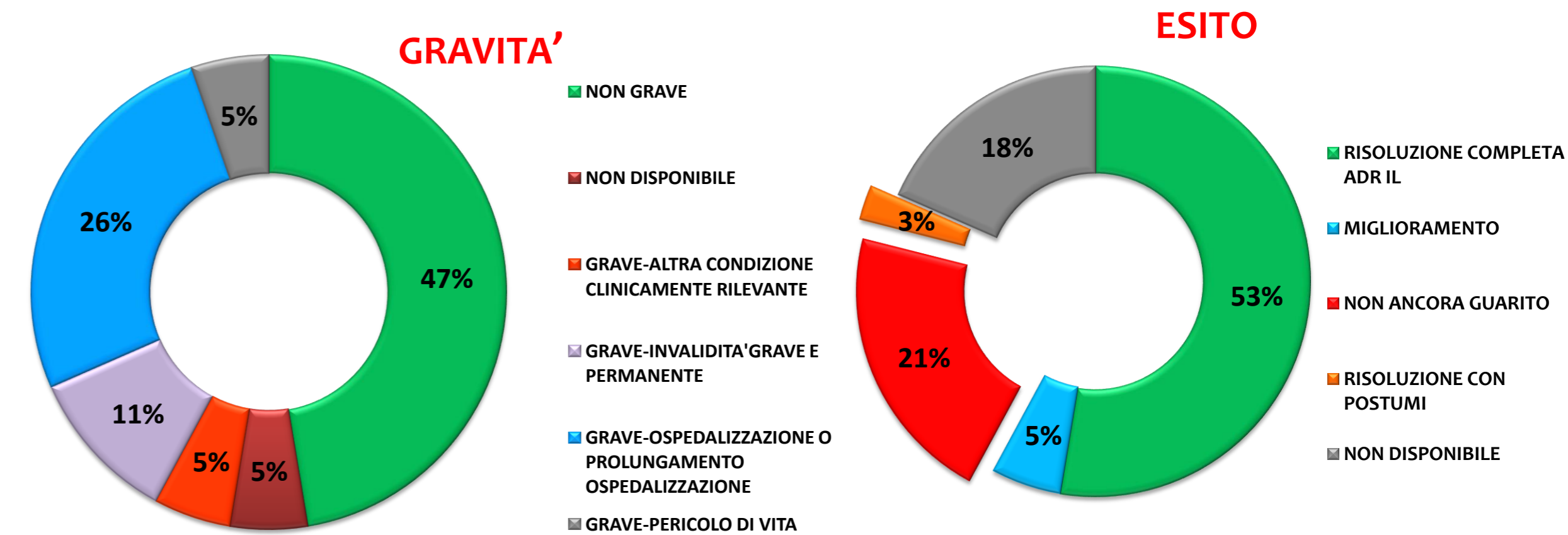


Distribuzione delle ADR psichiatriche e neurologiche in base alla GRAVITA' - Regione Puglia (fonte dati: RNF - Vigisegn.)

Distribuzione delle ADR psichiatriche e neurologiche in base all'ESITO - Regione Puglia (fonte dati: RNF - Vigisegn.) Nel 58% (N=28) dei casi è avvenuta una "risoluzione completa" dell'ADR e solo in 8% (N=4) casi l'esito risulta "non ancora guarito" ed i restanti casi hanno esito "miglioramento" o "non disponibile".

I FQ possono causare disordini collagene-associati: rottura dei tendini, distacco della retina e dissecazione aortica, 3 tipologie di reazioni gravi che coinvolgono 3 diverse SOC: "Sistema Muscolo Scheletrico", "Patologie Vascolari", "Patologie dell'occhio".<sup>8-9</sup>

### DISTRIBUZIONE DELLE ADR COLLAGENO-ASSOCIATI



Distribuzione delle ADR collagene-associate in base alla GRAVITA' - Regione Puglia (fonte dati: RNF - Vigisegn.)

Distribuzione delle ADR collagene-associate in base all'ESITO - Regione Puglia (fonte dati: RNF - Vigisegn.) Nel 53% (N=20) dei casi è avvenuta una "risoluzione completa" dell'ADR e cumulativamente il 24% (N=9) casi l'esito risulta "non ancora guarito" e con "Risoluzione con Postumi", i restanti casi hanno esito "non disponibile", solo il 5% dei casi risulta in "miglioramento".

### CONFRONTO DEI CONSUMI NAZIONALI vs PUGLIA

ATC J01 - Antibatterici per uso sistemico	ITALIA			PUGLIA		
	DDD 1° Semestre 2018	DDD 1° Semestre 2019	Δ%2019 vs 2018	DDD 1° Semestre 2018	DDD 1° Semestre 2019	Δ%2019 vs 2018
J01A - tetraciline	3,539,938	3,699,610	5%	238,206	259,217	9%
J01B - amfenicoli	0	982	/	0	127	/
J01C - antibatterici beta-lattamici, penicilline	124,022,273	127,324,472	3%	9,942,783	10,287,927	3%
J01D - altri antibatterici beta-lattamici	24,991,171	27,560,734	10%	2,348,836	2,627,566	12%
J01E - sulfonamidi e trimetoprim	3,226,697	3,642,078	13%	314,066	358,906	14%
J01F - macrolidi, lincosamidi e streptogramine	43,086,104	45,198,376	5%	3,370,387	3,772,583	12%
J01G - antibatterici aminoglicosidici	197,233	187,333	-5%	31,287	29,855	-5%
J01M - antibatterici chinolonici e chinossaline	31,544,847	24,197,069	-23%	2,765,153	2,191,348	-21%
J01X - altri antibatterici	3,850,202	4,014,215	4%	377,004	392,146	4%
<b>TOTALE</b>	<b>234,458,465</b>	<b>235,824,869</b>	<b>1%</b>	<b>19,387,722</b>	<b>19,919,675</b>	<b>3%</b>

Tabella 1. Confronto dei dati Regionali e Nazionali relativi al consumo, espressi in termini di DDD (*Defined Daily Dose*), dei FQ rispetto alle altre classi di antibiotici nel 1° semestre 2019 vs 1° semestre 2018

## CONCLUSIONI

- L'incidenza delle ADR a carico del SNC, rilevata nel contesto *real life* (10,4%), si discosta dal dato pubblicato in letteratura pari all'1-3%.<sup>10-12</sup>
- I dati di farmacovigilanza suggeriscono che le ADR a carico del SNC sono reversibili ed evitabili, conoscendo le co-morbidità del paziente e le proprietà chimico-farmacologiche dei farmaci, infatti solo l'8% dei casi risulta "non ancora guarito".
- I dati di farmacovigilanza a carico del sistema MS, invece, concordano con la nota che li descrive come "potenzialmente permanenti": infatti in RNF- Puglia il 24% dei casi risulta "non ancora guarito" oppure "Risoluzione con Postumi".
- I dati di consumo rilevati in Puglia hanno mostrato una flessione dell'uso dei FQ comparabile a quella riscontrata a livello Nazionale (-21% vs 23%), mettendo così in luce un buon recepimento delle note emanate da EMA ed AIFA da parte degli operatori sanitari.
- Purtroppo questa flessione non si riflette nel dato complessivo sull'utilizzo degli antibiotici.

## BIBLIOGRAFIA

- Ball P. et al. Prescribing in Respiratory Tract, *J Antimicrob Chemother*, 49: 31-40, 2002.
- Andriole VT. *Drugs*, 45 Suppl 3: 1-7, 1993.
- Hori S. et al. *J Infect Chemother*, 9: 314-320, 2003.
- Medford AR. *BMJ*, 345: e5304, 2012.
- Serafini G. et al. *Curr Pharm Des*, 19: 1898-1922, 2013.
- Mandell L. et al. *Can J Infect Dis*, 13: 54-61, 2002.
- Lowes DA. et al. *Free Radic Res*, 43: 323-328, 2009.
- Yu X. et al. *Drug Saf*, 2019.
- Fish DN. Fluoroquinolone adverse effects and drug interactions. *Pharmacotherapy*, 21: 253S-272S, 2001.
- Lipsky BA et al. Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents. *Clin Infect Dis*, 28: 352-364, 1999.
- Thomas RJ. Neurotoxicity of antibacterial therapy. *South Med J*, 87: 869-874, 1994.
- Stahlmann R. *J Antimicrob Chemother*, 26 Suppl D: 31-44, 1990.