

ANTIBIOTICI FLUOROCHINOLONICI

informazioni aggiornate
per gli operatori sanitari

2025

Identificati nuovi aspetti di sicurezza a carico del Sistema Nervoso Centrale

L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha introdotto nel 2019 importanti restrizioni d'uso per gli antibiotici fluorochinolonici a seguito di una revisione dei dati di sicurezza ed efficacia da cui è emerso il rischio di effetti indesiderati molto rari ma **invalidanti, di lunga durata e potenzialmente irreversibili** in particolare a carico del sistema muscoloscheletrico e del sistema nervoso.

Una successiva rivalutazione delle reazioni avverse associate ai fluorochinoloni per uso sistemico e inalatorio, conclusa a ottobre 2024, ha permesso di identificare nuovi aspetti di sicurezza invalidanti e potenzialmente irreversibili a carico del Sistema Nervoso Centrale, come **ansia, ideazione suicidaria, attacco di panico, nevralgia e disturbo dell'attenzione**.

I Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali fluorochinoloni sono attualmente in corso di aggiornamento per implementare le conclusioni derivanti dalla recente rivalutazione.

È quindi fondamentale mantenere alta l'attenzione su questa classe di antibiotici, il cui uso non appropriato, oltre a essere associato a importanti effetti indesiderati, ha un rilevante impatto sulle resistenze antibiotiche. I fluorochinoloni rientrano infatti interamente nel gruppo Watch della classificazione AWaRe introdotta dall'Organizzazione mondiale della sanità, pertanto sono da ritenersi di seconda scelta rispetto ad altre molecole con minore impatto sull'antibiotico-resistenza.

Antibiotici fluorochinolonici	Aree terapeutiche di interesse	Effetti indesiderati invalidanti, di lunga durata e potenzialmente irreversibili
<i>ciprofloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina, pefloxacina, prulifloxacina, rufloxacina</i>	<i>Otorino-Laringoiatria, Medicina Interna, Pneumologia, Urologia e Nefrologia, Infettivologia, Chirurgia, Dermatologia, Oftalmologia, Neurologia, Ortopedia, Terapia Intensiva, Ginecologia e Ostetricia, Odontoiatria, Parodontologia e Implantologia, Pediatria.</i>	<i>Tendinite, rottura del tendine, artralgia, dolore alle estremità, disturbi dell'andatura, neuropatie associate a parestesia, depressione, affaticamento, disturbi della memoria, disturbi del sonno e disturbi dell'udito, della vista, del gusto e dell'olfatto, ansia, attacchi di panico, ideazione suicidaria, nevralgia e disturbo dell'attenzione.</i>

Le raccomandazioni restrittive diffuse dall'Agenzia europea per i medicinali e dalle agenzie nazionali hanno ridotto in questi anni l'uso dei fluorochinoloni. In Italia l'AIFA ha condotto dal 2020 iniziative di informazione mirate agli operatori sanitari e ai pazienti. L'Agenzia ne ha valutato l'impatto attraverso l'analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse inserite nella Rete nazionale di farmacovigilanza, dei dati di consumo registrati dall'Osservatorio OsMed e delle risposte a un sondaggio condotto con le Società Scientifiche e i Centri regionali di farmacovigilanza. I risultati di questo approfondimento mostrano che, in seguito alle raccomandazioni dell'EMA e alla campagna informativa dell'AIFA, si sono registrati una lieve diminuzione del numero delle prescrizioni e un rilevante calo delle segnalazioni di reazioni avverse inserite nella Rete nazionale di farmacovigilanza confermando un aumento della consapevolezza, sia nei pazienti che negli operatori sanitari, sui rischi associati ai fluorochinoloni.

IL CONSUMO DI FLUOROCHINOLONI IN ITALIA

L'ultimo Rapporto OsMed sull'uso degli antibiotici in Italia ha mostrato per il 2023 un'ulteriore lieve riduzione della percentuale dei consumi di fluorochinoloni sul totale di antibiotici rispetto al 2022 (10,5% del 2022 vs 9,7% del 2023). Tuttavia questo valore si mantiene ancora al di sopra della media europea (6,9%).

Il Rapporto ha approfondito, nell'ambito dell'assistenza convenzionata, l'uso di fluorochinoloni in due sottopopolazioni - le donne con età compresa tra i 20 e 59 anni e gli anziani con età ≥ 75 anni - mostrando che la prevalenza di prescrizione e i consumi in questi gruppi risultano ancora elevati, in particolare nella popolazione anziana, e fortemente eterogenei per area geografica (i valori più alti si registrano al Sud).

Nel 2023 la prevalenza d'uso negli anziani è stata pari a 14,1% in riduzione del 3,0% rispetto all'anno precedente, con un picco del 21,4% nelle regioni del Sud. Nelle donne tra i 20 e 59 anni la prevalenza d'uso è stata del 5,2%, stabile rispetto all'anno precedente, confermando una maggiore prevalenza al Sud (7,0%) rispetto al Nord (3,7%) e al Centro (5,6).

Nell'ambito dell'assistenza ospedaliera nel 2023 i fluorochinoloni hanno rappresentato il 9,7% dei consumi totali di antibiotici, con valori doppi al Sud rispetto al Nord. Pur rimanendo stabili nell'ultimo biennio, mostrano comunque una riduzione del 22,1% rispetto al 2019.

La revisione aggiornata delle segnalazioni che riportano reazioni di durata uguale o maggiore di 30 giorni nella banca dati EudraVigilance dell'EMA ha identificato nell'Unione europea, nell'arco di 21 anni, 426 casi di reazioni avverse gravi associate a un medicinale chinolonico o fluorochinolonicone considerate invalidanti. L'analisi ha mostrato che ciprofloxacina, levofloxacina, ofloxacina e moxifloxacina sono i principi attivi più frequentemente coinvolti. Le donne sono state leggermente più colpite rispetto agli uomini (53% contro 46%) e la maggior parte dei casi è stata segnalata in pazienti di età compresa tra 30 e 69 anni.

Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza interessavano il sistema muscoloscheletrico (30%), disturbi generali (15%) e disturbi del sistema nervoso (13%), confermando il profilo di sicurezza delineato con la precedente valutazione. La maggior parte dei casi è stata segnalata nel 2019, mentre tra il 2020 e il 2022 il numero di casi segnalati annualmente è diminuito.

A causa della gravità di queste reazioni, a volte riportate in persone precedentemente in buona salute, qualsiasi decisione di prescrivere un fluorochinolone deve essere presa solo dopo un'attenta valutazione individuale dei benefici e dei rischi.

Raccomandazioni per gli operatori sanitari

1. Non prescrivere fluorochinoloni:
 - per trattare infezioni non gravi o autolimitanti;
 - per prevenire la diarrea del viaggiatore o infezioni ricorrenti delle vie urinarie inferiori;
 - per infezioni non batteriche;
 - per infezioni da lievi a moderate a meno che altri antibiotici comunemente raccomandati per queste infezioni siano ritenuti inappropriati.
2. Evitare l'uso nei pazienti che in passato abbiano già manifestato reazioni avverse gravi a un fluorochinolone.
3. Prescrivere questi medicinali con **particolare cautela** a pazienti a maggiore rischio di tendinite e rottura del tendine, come:
 - gli anziani;
 - i pazienti con compromissione renale;
 - i pazienti sottoposti a trapianto di organi solidi.
4. Non prescrivere un fluorochinolone a pazienti che stanno assumendo corticosteroidi.
5. Informare il paziente d'interrompere il trattamento e rivolgersi al proprio medico ai primi segni di effetti indesiderati gravi quali:
 - tendinite e rottura del tendine;
 - dolore muscolare;
 - debolezza muscolare;
 - dolore o gonfiore articolare;
 - neuropatia periferica ed effetti a carico del sistema nervoso centrale.
6. Consigliare ai pazienti di prestare attenzione a eventuali cambiamenti di umore, pensieri angoscianti, ideazioni suicide o di autolesionismo che potrebbero comparire in qualsiasi momento durante il trattamento.
7. Segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite la Rete nazionale di farmacovigilanza all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

Danno al tendine e tendinite

Il danno al tendine (specialmente al tendine di Achille ma anche ad altri tendini) può verificarsi entro 48 ore dall'inizio del trattamento con un fluorochinolone, ma l'insorgenza dei sintomi e dei segni delle reazioni avverse può essere ritardata di diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento.

Al primo segno di tendinite (ad esempio, gonfiore associato a dolore, infiammazione):

- il trattamento con il fluorochinolone deve essere interrotto;
- va considerato un trattamento alternativo;
- l'arto o gli arti colpiti devono essere trattati in modo appropriato (ad es. immobilizzazione);
- non dovrebbero essere usati corticosteroidi.

Presentano un rischio maggiore di danni ai tendini i pazienti:

- di età superiore a 60 anni; con insufficienza renale o con trapianto di organi solidi;
- in trattamento con un corticosteroide.

Effetti sul Sistema Nervoso Centrale

Informare i pazienti di prestare attenzione a eventuali cambiamenti di umore, pensieri angoscianti, ideazioni suicide o di autolesionismo che potrebbero comparire in qualsiasi momento durante il trattamento e riferirli quanto prima al medico curante.

Per le indicazioni terapeutiche autorizzate per ogni principio attivo appartenente alla classe degli antibiotici fluorochinolonici si rimanda a quanto contenuto nei rispettivi Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto.

TABELLA 1 - Indicazioni per cui non è raccomandato l'uso di un fluorochinolone

Faringite
Tonsillite
Laringite
Bronchite acuta
Profilassi della diarrea del viaggiatore • Profilassi della gastroenterite infettiva (diarrea del viaggiatore) • Prevenzione della diarrea del viaggiatore
Preparati preoperatori nell'otite cronica colesteatomatosa e nell'otite cronica con propagazione all'osso
Setticemia
Decontaminazione selettiva del tratto gastrointestinale in pazienti con compromissione del sistema immunitario
Prevenzione delle esacerbazioni nelle donne con infezioni ricorrenti delle vie urinarie • Profilassi delle infezioni urinarie frequenti, ricorrenti • Profilassi a lungo termine delle infezioni urinarie ricorrenti • Profilassi delle infezioni ripetute e frequenti delle vie urinarie • Prevenzione delle infezioni sistemiche delle vie urinarie • Profilassi delle infezioni sistemiche delle vie urinarie
Prevenzione delle infezioni nelle procedure chirurgiche • Profilassi dopo interventi chirurgici o procedure sull'apparato urogenitale • Profilassi dopo interventi chirurgici o procedure sull'apparato urogenitale • Profilassi delle infezioni urinarie ricorrenti dopo intervento chirurgico trans-uretrale o biopsia prostatica trans-rettale
Infezioni vaginali
Meningite
Infezione del liquido cerebrospinale
Endocardite
Polmonite nosocomiale
Otite esterna

TABELLA 2 - Indicazioni per cui il fluorochinolone può essere prescritto in seconda linea (quando l'uso di altri antibiotici comunemente raccomandati per quelle indicazioni sia considerato inadeguato*)

Cistite non complicata

- Cistite acuta semplice non complicata
- Cistite acuta nella donna
- Cistite acuta semplice non complicata nelle donne adulte in premenopausa
- Cistite ricorrente nella donna
- Infezione acuta non complicata delle vie urinarie inferiori (cistite semplice)

Esacerbazione acuta della bronchite cronica e della broncopneumopatia cronica ostruttiva

- Esacerbazione acuta della broncopneumopatia cronica ostruttiva, inclusa la bronchite cronica
- Esacerbazione acuta della bronchite cronica
- Esacerbazione della broncopneumopatia cronica ostruttiva

Rinosinusite batterica acuta

- Sinusite acuta
- Sinusite batterica acuta

Otite media acuta

**Il trattamento in prima linea con un antibiotico è considerato inappropriato quando è nota una resistenza al farmaco, quando la manifestazione di effetti indesiderati porta alla sospensione del trattamento, in caso di controindicazione specifica al trattamento o per precedente fallimento terapeutico.*

Segnalazione di sospette reazioni avverse

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli operatori sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego. Le sospette reazioni avverse possono essere segnalate tramite la Rete Nazionale di Farmacovigilanza all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

Ulteriori Informazioni

Tutte le informazioni di sicurezza sono disponibili sul sito AIFA nella pagina:

<https://www.aifa.gov.it/-/cosa-sapere-sugli-antibiotici-fluorochinolonici>

I dati di consumo di fluorochinoloni in Italia sono tratti dal Rapporto OsMed "L'uso degli antibiotici in Italia. Anno 2023": <https://www.aifa.gov.it/-/l-uso-degli-antibiotici-in-italia-rapporto-nazionale-anno-2023>

Documenti EMA

La documentazione relativa alla procedura di referral art. 31¹ condotta a livello europeo, e la decisione della Commissione Europea², i relativi allegati³ e l'esito della recente rivalutazione condotta da EMA⁴ sono disponibili sul sito dell'EMA:

1. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/quinolone-fluoroquinolone-containing-medicinal-products>
2. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190311143277/dec_143277_it.pdf
3. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190311143277/anx_143277_it.pdf
4. https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Pharmacovigilance_Legislation/PSUR/PSUFU/Fluoroquinolones_CZ_H_PSUFU_A-31_1452_202210.pdf