
POTENZIALI SEGNALI DI REAZIONI AVVERSE PERSISTENTI DI TIPO GUSTATIVO, OLFATTIVO E Uditivo RIPORTATE PER GLI ANTIMICROBICI SISTEMICI: ANALISI DI DISPROPORZIONE CONDOTTA NELLA BANCA DATI EUDRAVIGILANCE

Prof. Marco Tuccori, Dipartimento di Diagnostica e sanità pubblica, Università di Verona
Prof.ssa Ersilia Lucenteforte, Dipartimento di Statistica, informatica, applicazioni 'G. Parenti' (DiSLA), Università di Firenze
Prof. Marco Fornili, Dott.ssa Sara Ferraro, Dott.ssa Irma Convertino, Dott. Emiliano Cappello, Dott. Marco Bonaso, Dipartimento di Medicina clinica e sperimentale, Università di Pisa

DOMANDA

Le reazioni avverse che definiscono alterazioni dell'udito, del gusto e dell'olfatto per i farmaci antibiotici sono segnalate più frequentemente come “persistenti” rispetto ad altre reazioni avverse di questa classe di farmaci? Ci sono farmaci o sottoclassi di antibiotici per cui le alterazioni di udito, gusto e olfatto sono segnalate più frequentemente come “persistenti” rispetto alla intera classe degli antibiotici?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Un segnale è un'informazione che nasce da una o più fonti e suggerisce una nuova potenziale associazione causale o un nuovo aspetto di un'associazione nota fra un intervento (ad esempio l'esposizione a un farmaco) e evento (o un insieme di eventi), sia avversi sia benefici, che è giudicata sufficiente a giustificare un'azione di verifica [1].

Nel 2018, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha introdotto misure di minimizzazione del rischio per i fluorochinoloni, una classe di antibiotici sistemici, includendone il monitoraggio delle reazioni avverse sensoriali persistenti [2]. Le banche dati di segnalazione spontanea riportano con frequenza reazioni avverse gustative, olfattive e uditive con esiti non risolti, suggerendo la necessità di un'indagine più approfondita su questi eventi. In uno studio precedente [3], un'analisi descrittiva esplorativa condotta sul database EudraVigilance, abbiamo mostrato che per gli antimicrobici sistemici la frequenza delle sospette reazioni avverse gustative, olfattive e uditive con un esito non risolto era più alta rispetto a quella riportata per altri tipi di reazioni avverse agli stessi farmaci. Gli esiti non risolti di tali reazioni potrebbero anche essere indicativi di un disturbo potenzialmente persistente o addirittura irreversibile e dovrebbero essere valutati con cautela e attenzione. Tuttavia, data la loro natura

soggettiva, l'esito di mancata risoluzione associato a queste sospette reazioni avverse potrebbe talvolta essere spiegato da una difficoltà intrinseca nell'appurare un effettivo e reale miglioramento dell'evento da parte dei pazienti o dei loro medici. Proprio per questo motivo, si rende necessario studiare approcci metodologici specifici per queste peculiari reazioni avverse a farmaco, potenzialmente persistenti e meritevoli di attenzione.

Le sospette reazioni avverse di tipo gustativo olfattivo e uditivo, quando considerate collettivamente, saranno d'ora in poi identificate con l'appellativo "GOA" utilizzato nella pubblicazione di riferimento per questa scheda [4] al fine di evitare la ridondanza del citare le specifiche reazioni sensoriali oggetto della ricerca (Gustatory, Auditory and Olfactive).

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA (METODI E RISULTATI)

Lo studio ha utilizzato la banca dati EudraVigilance per raccogliere e analizzare segnalazioni di reazioni avverse ai farmaci antimicrobici della classe Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) J01 fino a febbraio 2019. Abbiamo classificato le reazioni avverse in "non-GOA" e "GOA". Le reazioni avverse ai farmaci sono state suddivise in tre gruppi in base all'esito: 1) definite, 2) persistenti/permanenti (non risolte) e 3) indeterminate.

Abbiamo eseguito varie analisi di disproporzionalità utilizzando la metodologia caso/non-caso, calcolando il Reporting Odds Ratio (ROR) e l'intervallo di confidenza (IC) al 95%.

Per rispondere alla prima domanda, abbiamo condotto l'Analisi 1 e per rispondere alla seconda domanda abbiamo condotto l'Analisi 2.

ANALISI 1

Nell'analisi 1, i gruppi di interesse erano le sospette reazioni avverse GOA, mentre il gruppo di riferimento includeva tutte le sospette reazioni avverse non-GOA. Abbiamo verificato se gli esiti persistenti/permanenti (casi) fossero riportati più frequentemente rispetto agli esiti non persistenti (non-casi) per le reazioni avverse GOA (*index*) piuttosto che per le reazioni avverse non-GOA (*reference*) nel dataset degli antibiotici J01. Il ROR è stato calcolato come misura di disproporzionalità attraverso un'analisi principale e due analisi di sensitività.

Nell'analisi principale, i casi includevano tutte le segnalazioni (associazioni farmaco-evento) con esiti persistenti/permanenti. I non-casi includevano segnalazioni con esiti non persistenti/permanenti (definiti e indeterminati). Le segnalazioni *index* erano quelle che includevano almeno una reazione di tipo GOA. Le segnalazioni di riferimento comprendevano tutte le segnalazioni prive di reazioni avverse GOA.

Il ROR è stato calcolato separatamente per ciascuna categoria di reazione avversa GOA, mantenendo tutte le coppie farmaco - evento non-GOA come gruppo *reference* (Tabella 1).

Per le due analisi di sensitività abbiamo modificato le definizioni di caso e non-caso per considerare i diversi scenari in cui gli esiti indeterminati potessero rientrare:

Analisi di sensitività 1: i casi includevano tutte le segnalazioni con un esito persistente/permanente o non determinato, mentre i non-casi comprendevano tutte le segnalazioni con un esito definito.

Analisi di sensitività 2: le reazioni avverse determinate sono state escluse dall'analisi: i casi sono stati definiti in base agli esiti persistenti/permanenti, mentre i non-casi sono stati identificati in base agli esiti definiti.

Tabella 1

Metodologia: definizione dei casi, non-casi, index e reference utilizzati per condurre l'Analisi 1 per tutti i farmaci appartenenti alla classe J01 e associati con sospette reazioni avverse a farmaco di tipo gustativo, olfattivo e uditivo e non — L'analisi 1 include l'analisi principale e due analisi di sensitività

Analisi 1	Casi	Non-casi	Index	Referen- ce
<i>Analisi principale</i>	Reazioni avverse persistenti/permanenti Gustative	Reazioni avverse non-persistenti Gustative (Indeterminate + Definite)	Reazioni avverse GOA	Reazioni avverse non-GOA
	Reazioni avverse persistenti/permanenti Olfattive	Reazioni avverse non-persistenti Olfattive (Indeterminate + Definite)		
	Reazioni avverse persistenti/permanenti Uditive	Reazioni avverse non-persistenti Uditive (Indeterminate + Definite)		
<i>Analisi di sensitività 1</i>	Reazioni avverse persistenti/permanenti Gustative + Reazioni avverse indeterminate Gustative	Reazioni avverse non-persistenti Gustative (Definite)	Reazioni avverse GOA	Reazioni avverse non-GOA
	Reazioni avverse persistenti/permanenti Olfattive + Reazioni avverse indeterminate Olfattive	Reazioni avverse non-persistenti Olfattive (Definite)		
	Reazioni avverse persistenti/permanenti Uditive + Reazioni avverse indeterminate Uditive	Reazioni avverse non-persistenti Uditive (Definite)		
<i>Analisi di sensitività 2</i>	Reazioni avverse persistenti/permanenti Gustative	Reazioni avverse non-persistenti Gustative (Definite)	Reazioni avverse GOA	Reazioni avverse non-GOA
	Reazioni avverse persistenti/permanenti Olfattive	Reazioni avverse non-persistenti Olfattive (Definite)		
	Reazioni avverse persistenti/permanenti Uditive	Reazioni avverse non-persistenti Uditive (Definite)		

GOA: "gustative, olfattive e uditive" (dall'acronimo utilizzato in fase di pubblicazione per "gustatory olfactory auditory").

Come riportato nella **Tabella 2**, il ROR calcolato ha mostrato che le reazioni avverse GOA avevano una probabilità significativamente maggiore di essere segnalate con un esito persistente/permanente rispetto alle reazioni non-GOA. In particolare, il ROR per le reazioni GOA nel *dataset* complessivo era pari a 2,15 (IC 95%: 1,85-2,48). Le due analisi di sensitività hanno confermato questi risultati.

Analisi di sensitività 1: includendo gli esiti indeterminati tra i casi, il ROR per le ADR GOA è risultato 1,92 (IC 95%: 1,65-2,23).

Analisi di sensitività 2: escludendo gli esiti indeterminati dall'analisi, il ROR per le ADR GOA è risultato 2,37 (IC 95%: 2,02-2,78).

Tabella 2
Analisi 1: Analisi principale. Risultati dell'analisi di disproporzionalità degli esiti persistenti/permanenti fra le sospette reazioni avverse gustative, olfattive e uditive (gruppi index) - I gruppi reference includono le reazioni avverse a farmaco non gustative, olfattive o uditive.

Gruppi <i>index</i> e <i>reference</i>		Casi	Non-casi	ROR (95% IC)
		Persistenti/Permanenti	Indeterminati + Definiti	
Reference	Sospette reazioni avverse Non-GOA	177.649	560.379 (269.889 + 290.490)	1
	Sospette reazioni avverse Gustative	1.740	2.051 (951 + 1.100)	2,68 (2,51-2,85)
Index	Sospette reazioni avverse Olfattive	828	502 (114 + 388)	5,20 (4,66-5,81)
	Sospette reazioni avverse Uditive	2.576	3,073 (966 + 2.107)	2,64 (2,51-2,79)

ANALISI 2

Per il secondo obiettivo, abbiamo condotto un'analisi di disproporzionalità utilizzando il sottogruppo delle reazioni GOA. I gruppi di interesse e di riferimento variavano in base ai sottogruppi di farmaci e classi di farmaci (seguendo la gerarchia ATC), in modo che ciascun farmaco e classe di farmaci fosse confrontato con gli altri (Tabella 3). Per il livello 5 della calasse J01, sono stati analizzati solo i farmaci con almeno 300 reazioni avverse GOA in EudraVigilance. Abbiamo infine condotto due analisi di sensibilità per ciascuna analisi, variando la definizione dei casi, analogamente a quanto effettuato per l'Analisi 1 (**Tabella 3**).

Tabella 3

Metodologia per la conduzione dell'Analisi 2, in cui vengono effettuate analisi di disproporzione per i soli farmaci con reazioni avverse di tipo gustativo, olfattivo, e uditivo - La tabella mostra la definizione dei casi, non-casi, index e reference utilizzati per condurre analisi di disproporzionalità per le reazioni avverse riportate per la terza-quarta e quinta classe ATC degli antibiotici sistemici (classe J01)

Analisi 2	Casi	Non-casi	Index	Reference	
3° livello ATC J01	Analisi principale	Reazioni avverse persistenti/permanenti Gustative			
		Reazioni avverse persistenti/permanenti Olfattive			
		Reazioni avverse persistenti/permanenti Uditive			
	Analisi di sensitività 1	Reazioni avverse persistenti/permanenti Gustative + Reazioni avverse indeterminate Gustative	Reazioni avverse non-persistenti Gustative (Definite)	Ogni classe del 3° livello ATC J01	Tutte le classi del 3° livello della J01, esclusa la classe di 3° livello scelta come indice
		Reazioni avverse persistenti/permanenti Olfattive + Reazioni avverse indeterminate Olfattive	Reazioni avverse non-persistenti Olfattive (Definite)	Esempio: J01M antibatterici chinolonici	Esempio: tutte le classi del 3° livello ad esclusione degli antibatterici chinolonici
		Reazioni avverse persistenti/permanenti Uditive + Reazioni avverse indeterminate Uditive	Reazioni avverse non-persistenti Uditive (Definite)		
	Analisi di sensitività 2	Reazioni avverse persistenti/permanenti Gustative	Reazioni avverse non-persistenti Gustative (Definite)		
		Reazioni avverse persistenti/permanenti Olfattive	Reazioni avverse non-persistenti Olfattive (Definite)		
		Reazioni avverse persistenti/permanenti Uditive	Reazioni avverse non-persistenti Uditive (Definite)		
	4° livello ATC J01	Analisi principale	Reazioni avverse persistenti/permanenti Gustative		
Reazioni avverse persistenti/permanenti Olfattive			Reazioni avverse non-persistenti Olfattive (Indeterminate + Definite)		
Reazioni avverse persistenti/permanenti Uditive			Reazioni avverse non-persistenti Uditive (Indeterminate + Definite)		
Analisi di sensitività 1		Reazioni avverse persistenti/permanenti Gustative + Reazioni avverse indeterminate Gustative	Reazioni avverse non-persistenti Gustative (Definite)	Ogni classe del 4° livello ATC J01	Tutte le classi del 4° livello della J01, esclusa la classe di 4° livello scelta come indice
		Reazioni avverse persistenti/permanenti Olfattive + Reazioni avverse indeterminate Olfattive	Reazioni avverse non-persistenti Olfattive (Definite)	Esempio: J01MA fluorochinoloni	Esempio: tutte le classi del 4° livello ad esclusione dei fluorochinoloni
		Reazioni avverse persistenti/permanenti Uditive + Reazioni avverse indeterminate Uditive	Reazioni avverse non-persistenti Uditive (Definite)		
Analisi di sensitività 2		Reazioni avverse persistenti/permanenti Gustative	Reazioni avverse non-persistenti Gustative (Definite)		
		Reazioni avverse persistenti/permanenti Olfattive	Reazioni avverse non-persistenti Olfattive (Definite)		
		Reazioni avverse persistenti/permanenti Uditive	Reazioni avverse non-persistenti Uditive (Definite)		

Tabella 3 (segue)
Metodologia per la conduzione dell'Analisi 2, in cui vengono effettuate analisi di disproporzione per i soli farmaci con reazioni avverse di tipo gustativo, olfattivo, e uditivo - La tabella mostra la definizione dei casi, non-casi, index e reference utilizzati per condurre analisi di disproporzionalità per le reazioni avverse riportate per la terza-quarta e quinta classe ATC degli antibiotici sistemici (classe J01)

Analisi 2	Casi	Non-casi	Index	Reference
5° livello ATC J01 (farmaci)	<i>Analisi principale</i>	Reazioni avverse persistenti/permanenti Gustative	Reazioni avverse non-persistenti Gustative (Indeterminate + Definite)	Tutti i farmaci della J01, escluso il farmaco scelto come indice Ogni farmaco della classe ATC J01 Esempio: levofloxacina Esempio: tutti i farmaci della J01 ad esclusione della levofloxacina
		Reazioni avverse persistenti/permanenti Olfattive	Reazioni avverse non-persistenti Olfattive (Indeterminate + Definite)	
		Reazioni avverse persistenti/permanenti Uditive	Reazioni avverse non-persistenti Uditive (Indeterminate + Definite)	
	<i>Analisi di sensibilità 1</i>	Reazioni avverse persistenti/permanenti Gustative + Reazioni avverse indeterminate Gustative	Reazioni avverse non-persistenti Gustative (Definite)	
		Reazioni avverse persistenti/permanenti Olfattive + Reazioni avverse indeterminate Olfattive	Reazioni avverse non-persistenti Olfattive (Definite)	
		Reazioni avverse persistenti/permanenti Uditive + Reazioni avverse indeterminate Uditive	Reazioni avverse non-persistenti Uditive (Definite)	
	<i>Analisi di sensibilità 2</i>	Reazioni avverse persistenti/permanenti Gustative	Reazioni avverse non-persistenti Gustative (Definite)	
		Reazioni avverse persistenti/permanenti Olfattive	Reazioni avverse non-persistenti Olfattive (Definite)	
		Reazioni avverse persistenti/permanenti Uditive	Reazioni avverse non-persistenti Uditive (Definite)	

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical.

L'analisi 2 ha mostrato una disproporzionalità per le reazioni GOA persistenti/permanenti in alcune classi di farmaci e in alcuni specifici medicinali. Ovvero, abbiamo osservato un numero di casi di reazioni avverse gustative, olfattive e uditive persistenti o permanenti che eccede quelli che ci saremmo aspettati sulla base delle precedenti conoscenze.

Come riportato in **Tabella 4**, i possibili segnali sono emersi per:

- doxiciclina e reazioni avverse persistenti/permanenti sia gustative, olfattive e uditive
- azitromicina e reazioni avverse persistenti gustative
- claritromicina e reazioni avverse persistenti uditive
- levofloxacina e reazioni avverse persistenti gustative e olfattive
- moxifloxacina e reazioni avverse persistenti gustative

Le analisi di sensibilità hanno confermato questi risultati e hanno evidenziato ulteriori disproporzioni:

- amikacina e reazioni avverse persistenti uditive
- gentamicina e reazioni avverse persistenti uditive

Tabella 4

Analisi 2: analisi principale. In questa tabella, il reporting odds ratios (ROR) della frequenza di sospette reazioni avverse persistenti/permanenti di tipo gustativo, olfattivo e uditivo per i farmaci oggetto dell'analisi. I gruppi index e reference variavano in base al tipo di reazione avversa (gustativa, olfattiva o uditiva)

ATC 5° livello Farmaci	Gruppo <i>index</i>	Casi	Non-casi	ROR (95% IC)
		Persistenti/permanenti	Definite + Indeterminate	
J01AA02 doxiciclina	Gustativa	76	54 (19+35)	1,69 (1,18-2,41)**
	Olfattiva	46	12 (1+11)	2,4 (1,26-4,58)**
	Uditiva	82	65 (27+38)	1,52 (1,09-2,12)*
J01FA10 azitromicina	Gustativa	148	88 (36+52)	2,07 (1,58-2,72)***
	Olfattiva	137	66 (16+50)	1,31 (0,95-1,8)
	Uditiva	250	260 (87+173)	1,16 (0,97-1,4)
J01FA09 claritromicina	Gustativa	417	571 (284+287)	0,82 (0,71-0,95)
	Olfattiva	143	84 (24+60)	1,04 (0,77-1,4)
	Uditiva	243	226 (99+127)	1,31 (1,09-1,59)**
J01FF01 clindamicina	Gustativa	103	156 (83+73)	0,76 (0,59-0,99)
	Olfattiva	12	9 (2+7)	0,81 (0,34-1,93)
	Uditiva	22	40 (17+23)	0,65 (0,39-1,1)
J01GB06 amikacina	Gustativa	2	0	ND
	Olfattiva	0	0	ND
	Uditiva	150	208 (21+187)	0,85 (0,69-1,06)
J01GB03 Gentamicina	Gustativa	4	2 (0+2)	ND
	Olfattiva	2	2 (0+2)	ND
	Uditiva	219	307 (32+275)	0,84 (0,7-1)
J01MA02 ciprofloxacina	Gustativa	78	99 (39+60)	0,93 (0,68-1,25)
	Olfattiva	39	39 (7+32)	0,59 (0,37-0,93)
	Uditiva	296	329 (100+229)	1,08 (0,92-1,28)
J01MA12 levofloxacina	Gustativa	136	104 (44+60)	1,59 (1,22-2,07)***
	Olfattiva	104	35 (6+29)	1,92 (1,28-2,86)**
	Uditiva	147	193 (65+128)	0,9 (0,72-1,13)
J01MA14 moxifloxacina	Gustativa	128	114 (54+60)	1,35 (1,04-1,75)*
	Olfattiva	107	76 (27+49)	0,83 (0,61-1,14)
	Uditiva	128	167 (63+104)	0,91 (0,72-1,15)
J01XA01 vancomicina	Gustativa	2	16 (5+11)	ND
	Olfattiva	0	0	ND
	Uditiva	147	145 (45+100)	1,22 (0,97-1,55)
J01XD01 metronidazolo	Gustativa	169	174 (98+76)	1,16 (0,93-1,45)
	Olfattiva	10	5 (5+0)	1,22 (0,41-3,58)
	Uditiva	86	79 (36+43)	1,31 (0,96-1,78)

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Classification System; IC: intervallo di confidenza; ND: non disponibile; ROR: Reporting Odds Ratio

*: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$

RISPOSTA ALLA DOMANDA

Lesospettereazioniigustative,olfattiveeuditivevengonofrequentementesegnalatecon esiti non risolti per l'intera classe gli antibiotici sistemici, e ciò può essere probabilmente interpretato come una difficoltà oggettiva nel valutare un miglioramento dei sintomi da parte del paziente, e probabilmente si verifica anche per altre classi di farmaci. Questa frequenza elevata di eventi non risolti può essere utilizzata come standard per evidenziare frequenze anomale per i singoli farmaci appartenenti alla stessa classe. In questa situazione, una frequenza di segnalazioni significativamente più alta per farmaci specifici non può essere spiegata solo con la difficoltà nell'apprezzare un miglioramento e pertanto rappresenta un potenziale segnale da indagare in studi appropriati. Il nostro approccio di disproporzionalità ha rilevato segnali potenziali di reazioni avverse gustative, olfattive e uditive persistenti/permanenti per doxiciclina, azitromicina, claritromicina, amikacina, gentamicina, levofloxacina e moxifloxacina. Tuttavia, la possibilità che alcune di queste reazioni siano persistenti è descritta e attesa solo per gentamicina, levofloxacina e moxifloxacina. Si tratta di eventi inattesi in tutti gli altri casi. Considerato l'impatto sulla qualità di vita di eventi di questo tipo, ulteriori indagini sono necessarie per verificare che ci sia un rischio effettivo e, nel caso sia confermato, valutare misure di minimizzazione del rischio stesso.

Riferimenti bibliografici

- [1] Hauben M, Aronson JK. Defining 'signal' and its subtypes in pharmacovigilance based on a systematic review of previous definitions. *Drug Saf.* 2009;32:99–110.
- [2] EMA—European Medicines Agency. Guideline on the use of statistical signal detection methods in the EudraVigilance data analysis system. 2006. [http:// www. emea. europa. eu](http://www.emea.europa.eu). Accessed 9 Jan 2023.
- [3] Ferraro S, Convertino I, Leonardi L, et al. Unresolved gustatory, olfactory and auditory adverse drug reactions to antibiotic drugs: a survey of spontaneous reporting to EudraVigilance. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18:1245–53.
- [4] Ferraro S, Cappello E, Fornili M, Convertino I, Bonaso M, Lucenteforte E, Tuccori M. Signals of Possibly Persistent Gustatory, Olfactory and Auditory Adverse Drug Reactions to Antibiotic Drugs: A Disproportionality Analysis Using the EudraVigilance Database. *Drug Saf.* 2024 Nov 8. doi: 10.1007/s40264-024-01491-9. Epub ahead of print. PMID: 39514152.