



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA

Università degli Studi di Genova
Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche
Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze
Materno-Infantili

**Master in Riabilitazione dei Disordini
Muscoloscheletrici**
A.A. 2019/2020
Campus Universitario di Savona

Lesione del tendine d'Achille: fattori di rischio nella popolazione non sportiva

Candidato:

Lorenzo Pardini

Relatore:

Alessandra Lorenzi

Sommario

Abstract	2
Introduzione	3
Obiettivo dello studio.....	8
Materiali e metodi	9
Criteri di eleggibilità	11
Rischio di bias nei singoli studi.....	11
Risultati.....	12
Flowchart di selezione articoli	12
Valutazione qualità.....	14
Risultati.....	16
Tabelle dei Risultati	16
Discussione	28
Limiti e criticità.....	28
“Soggetto non sportivo”	28
Risultati principali.....	29
Fluorochinoloni	29
Corticosteroidi	30
Età	31
Malattie renali.....	31
Combinazione di farmaci	31
Colesterolo.....	31
Gruppo sanguigno.....	32
Rotture e tendinopatie	32
Fattori genetici	32
Prospettive future	33
Conclusioni	34
Key Points	35
Allegati e Tabelle.....	36
Allegato 1.....	36
Allegato 2	37
Allegato 3	38
Tabella 1	39
Bibliografia.....	40

Abstract

Background: il tendine d'Achille è il tendine più spesso e il più forte del corpo umano, tuttavia, la sua lesione è la più frequente lesione tendinea dell'arto inferiore. Negli ultimi decenni la sua incidenza sulla popolazione ha visto una continua crescita, passando da 2 casi su 100000 fino a 18-20 su 100000 in un lasso di tempo di circa 40 anni. L'incremento maggiore si è registrato nei soggetti maschi compresi nella fascia d'età tra 30-39 anni. Le rotture non legate ad attività sportive interessano una percentuale rilevante di popolazione, e questa percentuale aumenta prendendo in considerazione le fasce d'età più anziane.

Obiettivo: indagare la letteratura esistente attraverso una revisione narrativa per individuare i principali fattori di rischio che possono favorire una lesione al tendine d'Achille in una popolazione non sportiva.

Materiali e metodi: la ricerca è stata condotta da un solo revisore, consultando le banche dati di Medline (attraverso il motore di ricerca PubMed), PEDro e Cochrane Library, nel periodo compreso tra giugno 2020 e marzo 2021.

Le parole chiave impiegate sono state “*risk factors*”, “*achilles tendon rupture*”, “*non sportive*”.

Gli articoli ottenuti sono stati selezionati ed analizzati tramite i criteri di eleggibilità. Sono stati presi in considerazione solo articoli in lingua inglese, con full text disponibile, che indagassero i fattori di rischio per l'insorgenza di lesione del tendine d'Achille nei soggetti non sportivi. Non sono stati applicati limiti di tempo alla ricerca.

La qualità degli studi inclusi è stata valutata per mezzo della “Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale”.

Risultati: la ricerca ha prodotto 1261 risultati; successivamente all'analisi attraverso i criteri di eleggibilità sono stati selezionati 22 articoli, di cui 4 studi di coorte, 14 studi caso-controllo e 4 studi cross sectional.

Conclusioni: i risultati apparsi con più frequenza e derivanti da studi di buona qualità indicano che una terapia con fluorochinoloni, o con corticosteroidi, o una loro assunzione combinata rappresentano un fattore di rischio per la lesione del tendine d'Achille. Inoltre, l'assunzione di queste terapie farmacologiche in soggetti con un'età >60 anni aumenta il rischio di rottura.

Introduzione

Anatomia tendine d'Achille

Il tendine d'Achille è il tendine più largo e più forte del corpo umano. È formato dai tendini dei muscoli gastrocnemio e soleo, può avere un piccolo contributo dal tendine del muscolo plantare.(1)

Gastrocnemio

Il muscolo gastrocnemio è formato da un capo mediale e uno laterale. Il mediale origina dalla faccia poplitea del femore, prossimalmente al condilo mediale del femore e posteriormente alla tuberosità del grande adduttore.

Il capo laterale origina dalla faccia poplitea del femore prossimalmente al condilo laterale e da una porzione del labbro laterale della linea aspra laterale.

La superficie anteriore del gastrocnemio è tendinea e in relazione con la superficie posteriore del soleo, con il quale si andrà a fondere per formare il tendine d'Achille.(2,3)

Soleo

È un muscolo piatto che origina dalla faccia dorsale e dal margine laterale di testa e collo del perone, dal terzo medio del margine mediale della tibia e dall'arcata del muscolo soleo.

Le fibre muscolari convergono verso la faccia posteriore del soleo formando un'aponevrosi tendinea che è in relazione con la faccia anteriore del gastrocnemio. (2,3)

Plantare

È un piccolo muscolo, assente nel 6-8% dei casi. Origina dal ramo laterale della linea aspra del femore, medialmente rispetto al gastrocnemio laterale, e dalla capsula articolare del ginocchio. (2,3) Il suo lungo tendine decorre in direzione caudale emediale, tra il soleo e il gastrocnemio mediale, per andarsi ad inserire sul margine mediale della tuberosità calcaneare.

Tendine d'Achille

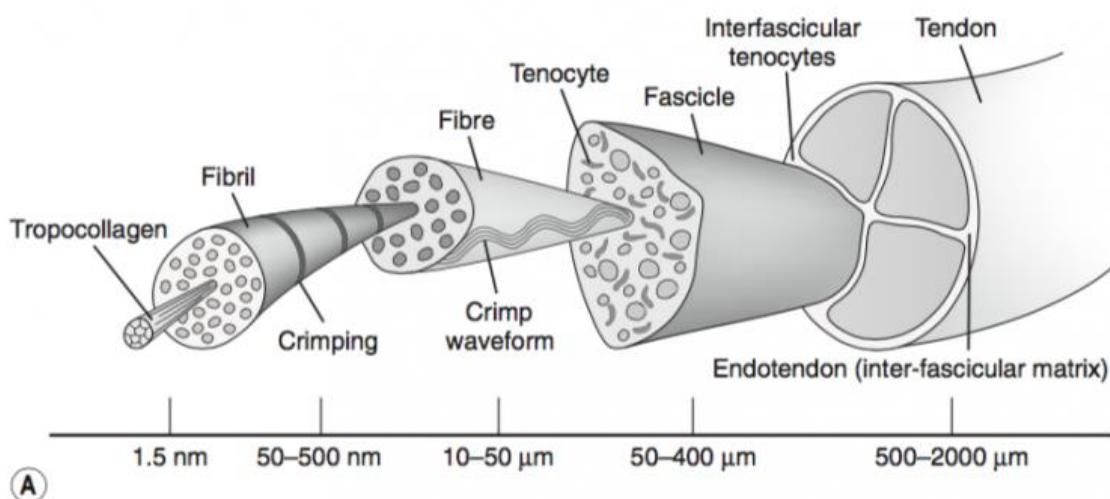
Si comincia a parlare di tendine d'Achille dopo che le aponevrosi di soleo e gastrocnemio si fondono (circa a metà gamba). All'inizio il tendine è appiattito e assume una forma rotondeggiante a circa 5 centimetri dalla sua inserzione terminale. Le fibre tendinee in questa porzione si presentano con un atteggiamento a spirale: in questo modo le fibre tendinee che originano dal lato tibiale della massa muscolare finiscono per spostarsi dalla faccia ventrale a quella dorsale del tendine, mentre le fibre tendinee del lato fibulare si muovono in direzione caudo-mediale portandosi sulla faccia ventrale del tendine. (2,3)

Questa spiralizzazione, che arriva a raggiungere i 90° rispetto al punto di partenza, produce un aumento di stress interno al tendine soprattutto nella porzione da 2-5 cm dall'inserzione calcaneare(4). Questa zona risulta essere quella più colpita da tendinopatia e rottura.(5)

Composizione del tendine

La composizione del tendine è strutturata a livelli gerarchici.

Si parte da catene di tropocollagene che si riuniscono a formare le fibrille. Le fibrille sono organizzate e tenute in posizione da setti di lamina di tessuto connettivo lasso chiamato *endotenone*, creando dei raggruppamenti detti fascicoli. A loro volta i fascicoli sono organizzati da lamina di connettivo in continuità con l'*endotenone*, che prende il nome di *epitenone*. L'*epitenone* mantiene la struttura del tendine e provvede a parte della vascolarizzazione.(6)



Più fibrille collagene si uniscono a formare una fibra collagene, il cui spessore può variare a seconda del numero di fibrille collagene da cui è formata.

Le fibre a loro volta si aggregano a formare i fascicoli (o fasci di primo ordine) ognuno dei quali è circondato da un sottile strato di tessuto connettivo chiamato *endotenonio* formando una struttura che mantiene il rapporto e l'organizzazione tra i fascicoli.

Inoltre, l'*endotenonio* permette un leggero scorrimento tra i fascicoli e consente il passaggio di vasi per la vascolarizzazione.

Questi fasci di primo ordine rappresentano le unità morfofunzionali del tendine (7)

Più fasci di primo ordine, avvolti e tenuti in ordine dall'*endotenonio*, si raggruppano a formare fasci di secondo ordine, che a loro volta si organizzano con altri fasci di secondo ordine a formare fasci di terzo ordine.

Più fasci di terzo ordine costituiscono il tendine, e sono circondati e tenuti insieme dall'*epitenonio*, di cui l'*endotenonio* è una derivazione.

Infine, il tendine intero è avvolto da una struttura detta *peritenonio* che facilita lo scorrimento dello stesso con i tessuti vicini.

Fisiopatologia

Il tendine d'Achille è il più sollecitato del corpo umano, arrivando a sopportare una forza tensile di circa 10-12 volte il peso corporeo durante attività sportive come corsa, salto e skipping .(8-12)

Nonostante la sua resistenza, questo è anche il tendine che si rompe con maggior frequenza nell'arto inferiore, la rottura avviene spesso durante attività come calcio, basket o giochi di racchetta. (13,14)

Rotture del tendine d'Achille possono avvenire durante una contrazione eccentrica del complesso gastrocnemio-soleo, specialmente se la caviglia viene portata in dorsiflessione mentre il piede è in flessione plantare (10% delle lesioni)(15). La rottura può avvenire anche durante movimenti di “push-off” (spinta di caviglia in flessione plantare) con il ginocchio in estensione come durante la partenza per uno sprint o durante attività di salto (53% delle lesioni). Altre volte un appoggio inaspettato, come una buca o un gradino mancato, può causare la rottura (17% delle lesioni). In pazienti anziani il tendine può rompersi spontaneamente nelle zone di maggior degenerazione anche durante normali attività della vita quotidiana(16).

Rottura

Il soggetto che subisce la rottura del tendine d'Achille racconta l'esperienza come un improvviso “popping sound”, cioè uno “schiocco”, che può essere descritto come la sensazione di subire “un calcio da dietro” o un improvviso colpo al polpaccio.(17,18)

Diagnosi di rottura

La diagnosi di rottura del tendine d'Achille si basa un'anamnesi approfondita e soprattutto sull'esame fisico.

Una presentazione anamnestica tipica potrebbe essere: “soggetto intorno ai 40 anni di età che riporta dolore e incapacità a camminare dopo aver svolto attività di corsa o salto”. I pazienti spesso descrivono un forte schiocco proveniente dalla gamba, accompagnato da un intenso dolore come se avessero ricevuto un calcio.

Per quanto riguarda l'esame fisico la *American Academy of Orthopaedic Surgeons Clinical Practice Guidelines*(19) suggerisce che la diagnosi di rottura può essere fatta nel caso in cui si riscontrino 2 o più dei seguenti reperti:

- Thompson test positivo*
- ridotta forza in estensione di caviglia
- depressione palpabile sul tendine approssimativamente a 2-6 cm dall'inserzione calcaneare
- aumento rom passivo in flessione di caviglia

*Thompson test(20) si effettua con il paziente prono con i piedi fuori dal lettino.

L'esaminatore comprime delicatamente la muscolatura del complesso soleo-gastrocnemio con la mano. Il test è positivo se la compressione non produce l'estensione della caviglia.

Note: una compressione eccessiva può produrre un movimento di caviglia per il reclutamento della muscolatura estensoria secondaria, ovvero di muscoli come il plantare, il tibiale posteriore, il flessore lungo delle dita, il flessore lungo dell'alluce e i muscoli peroneali.

La variante del Thompson test effettuata con paziente prono e ginocchio flesso a 90° viene chiamata Matles test.(21)

In uno studio, Maffulli è andato a confrontare i due test rilevando che hanno entrambi ottimi valori di sensibilità e predittività per la rottura acuta del tendine d'Achille.(22)

L'imaging sembra ricoprire un ruolo poco importante nella diagnosi di lesione del tendine d'Achille e dovrebbe essere usata solo nei casi di diagnosi clinica incerta.(23)

Incidenza

La rottura del tendine d'Achille è la più frequente lesione tendinea dell'arto inferiore(24) e tra le principali lesioni ai grandi tendini.(25)

Nelle ultime 4 decadi si è registrata una crescita continua dell'incidenza di rottura del tendine d'Achille.(26)

Due studi sulla popolazione finlandese (Leppilahti)(13,27) hanno evidenziato un aumento dell'incidenza da 2 casi su 100'000 abitanti nel periodo 1979-1986 a 12/100'000 nel periodo 1987-1994, con un picco di 18/100'000 nel 1994. Uno studio simile eseguito sulla popolazione danese (Houshian)(28) ha rilevato un aumento dell'incidenza da 12 a 37 casi su 100'000 tra il 1984 e il 1996. Per quanto riguarda la letteratura più recente, Iantto (29) ha investigato la popolazione finlandese dal 1979 al 2011 evidenziando una crescita dell'incidenza dal 2,1 al 21,5 per 100'000, con il maggior incremento che riguarda la fascia di soggetti con età compresa tra 30 e 39 anni. (13,27,30)

Anche altri studi, che hanno preso in esame la popolazione svedese e danese dal 2001 al 2012, hanno rilevato una crescita dell'incidenza nel periodo di tempo esaminato, soprattutto nella popolazione sopra i 50 anni.(31,32)

Da evidenziare anche una significativa differenza di incidenza tra i due sessi, infatti la rottura del tendine d'Achille avviene soprattutto nei maschi rispetto alle femmine, con un rapporto M:F che a seconda degli studi esaminati può variare da 3:1 a 20:1.(27,28) Nella distribuzione per età, invece, si evidenziano due picchi: il primo nella fascia 25-40 anni, il secondo in soggetti con età maggiore di 60 anni.(26)

In particolare, da una meta-analisi che confronta il trattamento conservativo e chirurgico è emerso che l'età media per la rottura del tendine d'Achille è 39,8 anni.(33)

È stato ipotizzato che questa crescita del problema nelle ultime decadi sia una conseguenza dell'aumentata partecipazione in attività ad alta richiesta funzionale da parte di soggetti sempre più anziani. (29,30,34)

Obiettivo dello studio

Considerando il continuo aumento dell'incidenza di lesione del tendine d'Achille negli ultimi anni, è stato ritenuto importante indagarne i principali fattori di rischio nei soggetti non sportivi, per mettere in pratica, dove fosse possibile, azioni di prevenzione.

A questo scopo è stata effettuata una revisione narrativa della letteratura per ricercare i principali fattori di rischio per lesione del tendine d'Achille in una popolazione non sportiva.

Materiali e metodi

La ricerca della letteratura è stata effettuata consultando i database Medline (attraverso motore di ricerca PubMed), PEDro e COCHRANE.

La revisione della letteratura è stata effettuata da una sola persona, nel periodo compreso tra giugno 2020 e marzo 2021.

Ricerca Su PubMed

Prima della costruzione della stringa sono state effettuate ricerche esplorative della letteratura, con l'intento di ampliare le conoscenze sull'argomento e rilevare i termini chiave prevalenti per descrivere gli ambiti principali dello studio.

Durante le varie ricerche esplorative sono emerse alcune criticità riguardo ai termini utilizzati per l'individuazione di una popolazione “non sportiva”. Infatti, non è stata rilevata in letteratura una definizione specifica e condivisa di “soggetto non sportivo”. Questa mancanza di una definizione precisa ha portato gli autori, che nel tempo si sono interessati all'argomento, ad utilizzare di volta in volta termini sempre differenti, alimentando così la confusione in questo ambito.

Per la costruzione della stringa di ricerca è stato seguito il modello PEO (popolazione, esposizione, outcome).

I termini chiave utilizzati sono stati:

- Per il dominio “popolazione”: MeSH term “*adult*”, riguardo la popolazione non sportiva, non esistendo un MeSH term dedicato, sono stati usati termini liberi come “*no sports*”, “*non sports*”, “*non-sports*”, “*non sportive*”, “*non-sportive*”, “*non athletes*”, “*non-athletes*”, “*no sportman*”. Si è preferito non utilizzare l'operatore booleano NOT in combinazione col termine “*sport*” per evitare di escludere a priori articoli potenzialmente utili.
- Per il dominio “esposizione”: sono stati utilizzati termini “*risk factors*”, “*predisposing factors*”, “*associated factors*”, “*epidemiologic factors*”, “*determined conditions*”.
- Per il dominio “outcome”: sono stati utilizzati i MeSH term “*achilles tendon*” e “*rupture*”.

Tutti questi termini sono stati combinati, attraverso gli operatori booleani OR e AND, per ottenere una stringa il più sensibile possibile al nostro obiettivo di ricerca.

Stringa di ricerca:

((((((((((((adult[MeSH Terms]) OR (general population)) OR (person)) OR (persons)) OR (normal population)) OR (populations[MeSH Terms])) OR (no sports) OR (non sports)) OR (non-sports)) OR (non-sport)) OR (nonsportive)) OR (non-sportive)) OR (non athletes)) OR (no sportman)) OR (no sport)) OR (non sport)) OR (non sportives)) OR (non-sportives)) OR (non athlete)) OR (non-athlete)) OR (no sportmen)) OR (sporty)) OR (athlete)) OR (athletes)) OR (agonistic)) OR (agonistics))AND (((((((((risk factors[MeSH Terms]) OR (risk factor)) OR (risk factors)) OR (epidemiologic factors[MeSH Terms])) OR (incidence[MeSH Terms])) OR (prevalence[MeSH Terms])) OR (causality)) OR (precipitating factors)) OR (epidemiologic)) OR (associated factors)) OR (determined conditions)) OR (incidence)) OR (incidences)) OR (prevalence)) OR (prevalences)) OR (epidemiologic factor)) OR (causalities)) OR (precipitating factor)) OR (associated factor)) OR (epidemiology)) OR (determined condition))) AND (((((((((rupture[MeSH Terms]) OR (rupture)) OR (ruptures)) OR (lesion)) OR (lesions)) OR (acute rupture)) OR (acute ruptures)) OR (atraumatic rupture)) OR (atraumatic ruptures)) OR (degeneration)) OR (degenerative))) AND ((((((achilles tendon[MeSH Terms]) OR (achilles tendon)) OR (achilles tendons)) OR (Calcaneal Tendons)) OR (Calcaneal Tendon)) OR (Tendo Calcaneus))))

Soprattutto per quanto riguarda il dominio della popolazione è stato deciso di elaborare una stringa molto inclusiva, rimandando parte della selezione degli articoli ai criteri di eleggibilità. Questa scelta è stata presa per evitare di escludere a priori articoli utili ai fini della revisione, vista la mancanza di una definizione specifica di popolazione non sportiva.

Ricerca su Pedro

Effettuando una ricerca con i termini “*achilles tendon rupture risk factor*” non si producono risultati. Si è quindi deciso di ridurre la specificità della ricerca riducendo i termini, utilizzando solo la dicitura “*achilles tendon rupture*” effettuando poi una ricerca manuale tra le bibliografie dei risultati ottenuti, con l'intento di recuperare quegli articoli che possono essere sfuggiti dalla ricerca tramite PubMed.

Ricerca su Cochrane

Effettuando una ricerca utilizzando i termini “*achilles tendon rupture risk factor*” non si producono risultati utili al nostro studio. Quindi, analogamente a quanto fatto su Pedro, è stata effettuata una ricerca manuale tra le bibliografie dei vari articoli.

Criteri di eleggibilità

Criteri di inclusione

- Articoli con full test disponibile
- Soggetto “non-sportivo” *
- Soggetti adulti
- Soggetti con lesione totale atraumatica del tendine d'Achille
- Nessuno limite di tempo nella ricerca

Criteri esclusione

- Soggetti con età < 18 anni
- Atleti agonisti
- Lesione parziale del tendine d'Achille
- Recidiva di rottura
- Trauma diretto
- Articoli non in lingua inglese
- Case report e case series

*non-sportivo: non ritrovando in letteratura una definizione specifica e condivisa di soggetto non-sportivo è stato deciso, ai fini della revisione, di considerare come non-sportivo il soggetto che non pratica sport.

Rischio di bias nei singoli studi

Gli articoli selezionati sono stati sottoposti ad una valutazione della qualità utilizzando la “*The Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale*” NOS(35) per gli studi di coorte e caso-controllo. Gli studi cross sectional sono stati giudicati con una scala NOS adattata. (vedi allegati 1,2,3)

Risultati

Flowchart di selezione articoli

La ricerca effettuata secondo i criteri precedentemente esposti ha prodotto 1262 risultati su PubMed e nessun risultato su PEDro e Cochrane.

Da questa selezione sono stati esclusi 67 articoli perché doppioni.

Dopo la lettura di titolo ed abstract sono stati esclusi 944 articoli perché non adeguati ai criteri di eleggibilità.

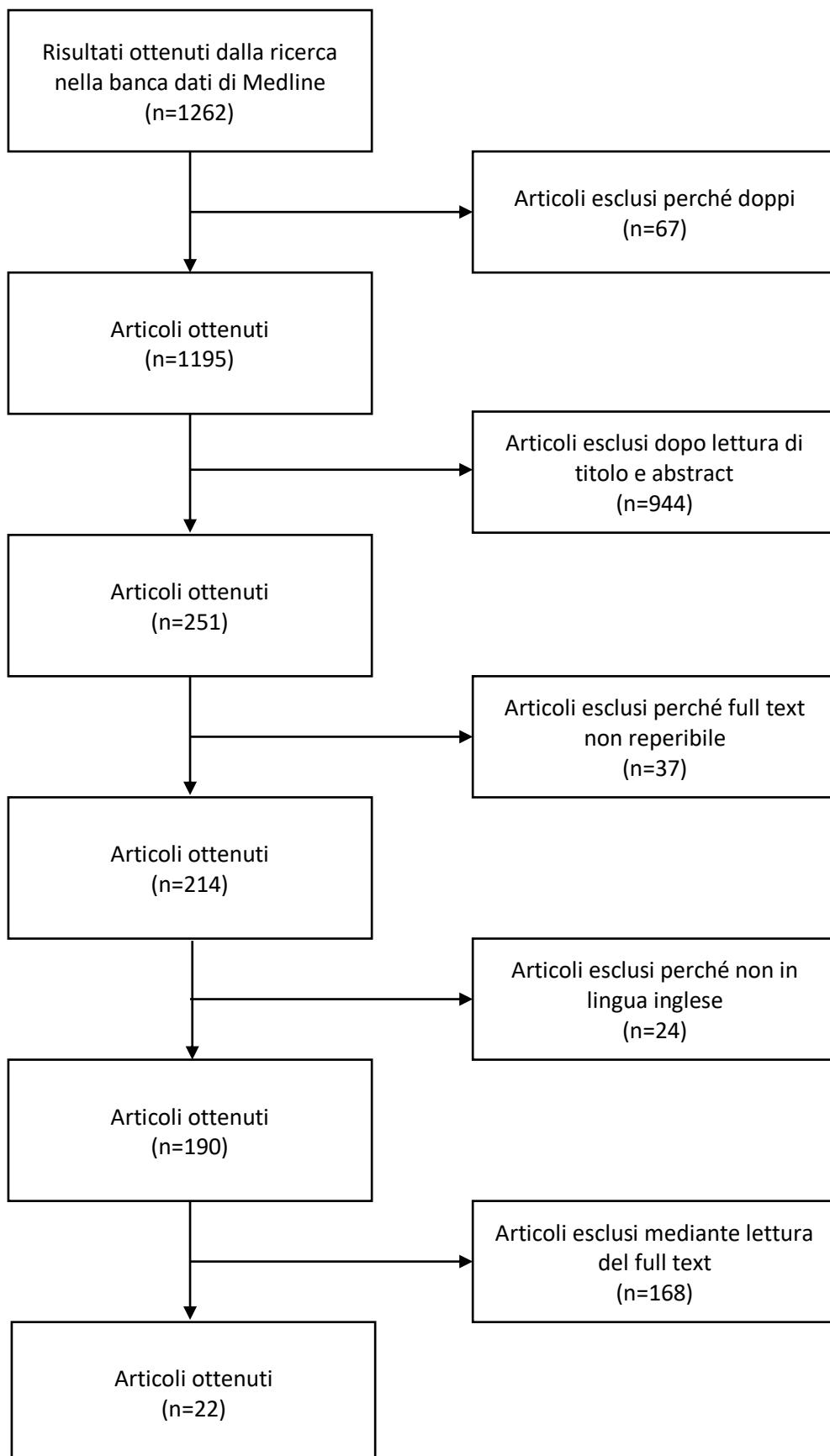
Successivamente 37 articoli sono stati esclusi perché non è stato possibile reperire il full text, mentre altri 24 sono stati esclusi perché non in lingua inglese.

Infine, altri 168 articoli sono stati esclusi dopo lettura dei full text.

Al termine del processo di selezione si sono resi eleggibili per lo studio un totale di 22 articoli, di cui:

- 4 studi di coorte
- 14 studi caso-controllo
- 4 studi cross sectional

Di seguito si riporta una flow chart riassuntiva dei processi di selezione degli articoli rinvenuti.



Valutazione qualità

La valutazione della qualità è stata effettuata utilizzando la *NOS Newcastle Ottawa Quality Assessment Scale*(35) adattata per gli studi di coorte, caso-controllo e cross sectional. (vedi allegati 1,2,3)

Gli studi di corte hanno riportato una media punteggi di 6, con un valore massimo di 7 e un valore minimo di 5.

Gli studi caso controllo hanno riportato una media punteggi di 5,13 , con un valore massimo di 8 e un valore minimo di 2.

Gli studi cross sectional hanno riportato una media punteggi di 5, con un valore massimo di 6 e un valore minimo di 4.

Di seguito si riportano i dettagli dei punteggi, suddivisi per tipologia di studio.

Tabella studi di coorte

Autore / Anno	Selezione	Comparabilità	Outcome
<i>Punteggio massimo 8</i>	<i>Selezione max 4</i>	<i>Comparabilità max 2</i>	<i>Outcome max 2</i>
Yasui 2017(36)	+++	+	++
Sode(37)	++++	+	++
Persson 2019(38)	+++	+	++
Spoendlin 2016(39)	++	+	++

Tabella studio caso-controllo

Autore / Anno	Selezione	Comparabilità	Esposizione
<i>Punteggio massimo 9</i>	<i>Selezione max 4</i>	<i>Comparabilità max 2</i>	<i>Outcome max 3</i>
Nyyssonen 2018(40)	++	+	++
Park 2019(41)	++	+	++
Humbyrd 2018(42)	++	++	++
Spoendlin 2015(43)	+++	+	++
Maffulli 2000(44)	+	+	+
Corrao 2006(45)	+++	+	+++
Kujala 1992(46)	+	/	+
Van Der Linden 2003(47)	+++	++	+++
Morales 2019(48)	+++	++	+
Seeger 2006(49)	++	++	++
Spoendlin 2016(50)	++	/	+
Yang 2020(51)	++	+	+++
Petersen 2004(52)	++	+	++
Brown 2017(53)	++	+	++

Tabella studi cross sectional

Autore / Anno	Selezione	Comparabilità	Outcome
<i>Punteggio massimo 9</i>	<i>Selezione max 5</i>	<i>Comparabilità max 2</i>	<i>Outcome max 3</i>
Arøen 2004(54)	+++	+	+
Chhajed 2002(55)	++	+	+
Wise 2012(56)	++	++	++
De Sà 2018(57)	++	+	++

Risultati

Al termine del processo di selezione sono stati dichiarati idonei allo studio 22 articoli, di cui 4 studi di coorte, 14 studi caso-controllo, 4 studi cross sectional.

La quantità di letteratura è limitata a causa della popolazione di interesse di questo elaborato. Infatti, nella maggior parte degli studi non viene indagata la partecipazione nelle attività fisiche.

La qualità degli studi presi in considerazione è molto eterogenea.

I risultati degli studi analizzati sono stati molto eterogeni, spesso con poca o nessuna concordanza con altri studi. Tra i risultati più ricorrenti come fattore di rischio per lesione del tendine d'Achille troviamo l'utilizzo di terapia con fluorochinoloni, con corticosteroidi o una loro assunzione combinata.

Di seguito vengono riportati gli articoli, raggruppati in base alla tipologia di studio, con le principali caratteristiche e risultati.

Tabelle dei Risultati

Studi di coorte

Autori: Yasui Y; Tonogai I; Rosenbaum AJ; Shimozono Y; Kawano H; Kennedy JG(36)

Titolo: The Risk of Achilles Tendon Rupture in the Patients with Achilles Tendinopathy: Healthcare Database Analysis in the United States.

Anno: 2017

Tipo di studio: coorte

Obiettivo	Materiali e metodi	Risultati
Studiare relazione tra tendinopatia achillea e rottura.	Dati di circa 20 milioni di soggetti ricavati dal database United Healthcare Orthopedic (UHC), con età tra 20-69 anni.	4% dei soggetti con tendinopatia achillea hanno subito una rottura del tendine d'Achille. Soggetti anziani (over 60) si sono rivelati più vulnerabili).

Autori: Sode J; Obel N; Hallas J; Lassen A(37)

Titolo: Use of fluoroquinolone and risk of Achilles tendon rupture: a population-based cohort study.

Anno: 2007

Tipo di studio: coorte

Obiettivo	Materiali e metodi	Risultati
Stimare il rischio della terapia con fluorochinolone sulla lesione del tendine d'Achille.	28,262 soggetti di una regione danese al primo utilizzo di fluorochinoloni.	Uso della terapia con fluorochinolone triplica il rischio di rottura nei 90 giorni dopo l'assunzione, ma l'incidenza è bassa (circa 17/100000).

Autori: Persson R; Jick S(38)

Titolo: Clinical implications of the association between fluoroquinolones and tendon rupture: The magnitude of the effect with and without corticosteroids.

Anno: 2019

Tipo di studio: coorte

Obiettivo	Materiali e metodi	Risultati
Valutare il rischio di rottura dei tendini in soggetti con terapia con fluorochinolone, in associazione o meno a terapia con corticosteroidi.	Soggetti del United Kingdom Clinical Practice Research Datalink CPRD che abbiano usato fluorochinoloni e con almeno 2 anni di follow up dopo tale assunzione.	Uso fluorochinolone è rischio di rottura per tendine d'Achille e in maniera minore del bicipite femorale, ma l'incidenza è bassa. Il rischio aumenta notevolmente se è associata una terapia con corticosteroidi.

Autori: Spoendlin J; Layton JB; Mundkur M; Meier C; Jick SS; Meier CR(39)

Titolo: The Risk of Achilles or Biceps Tendon Rupture in New Statin Users: A Propensity Score-Matched Sequential Cohort Study.

Anno: 2016

Tipo di studio: coorte

Obiettivo	Materiali e metodi	Risultati
Studiare associazione tra terapia con statine e rottura tendine d'Achille.	Soggetti presi dal registro britannico CPRD con età > 45 anni tempo di studio tra il 1995 e il 2004.	La terapia con statine non è fattore di rischio per rottura del tendine d'Achille a prescindere da età, sesso, dose o durata del trattamento.

Studi caso-controllo

Autori: Nyysönen T; Lantto I; Lüthje P; Selander T; Kröger H(40)

Titolo: Drug treatments associated with Achilles tendon rupture. A case-control study involving 1118 Achilles tendon ruptures.

Anno: 2018

Tipo di studio: caso-controllo

Obiettivo	Materiali e metodi	Risultati
Studiare relazione tra rottura tendine d'Achille e farmaci.	Soggetti presi dal National Hospital Discharge Register finlandese, incrociati con i dati del National Health Insurance Institution, anni di studio 1998 e 1999.	Fluorochinolone fattore di rischio per rottura. Farmaci antagonisti del recettore renina angiotensina II sono fattore di rischio per rottura (usati per nefropatia diabetica, ipertensione e insufficienza cardiaca).

Autori: Park YH; Kim TJ; Choi GW; Kim HJ(41)

Titolo: Achilles tendinosis does not always precede Achilles tendon rupture.

Anno: 2019

Tipo di studio: caso-controllo

Obiettivo	Materiali e metodi	Risultati
Studiare reperti istologici di tendini d'Achille rotti in cerca di fattori di rischio.	152 rotture tendine d'Achille prese in esame dal 2008 al 2015, tendinopatia diagnosticata tramite reperto istologico.	Rottura del tendine d'Achille può avvenire anche in assenza di precedente tendinopatia.

Autori: Humbyrd CJ; Bae S; Kucirka LM; Segev DL(42)

Titolo: Incidence, Risk Factors, and Treatment of Achilles Tendon Rupture in Patients With End-Stage Renal Disease.

Anno: 2018

Tipo di studio: caso-controllo

Obiettivo	Materiali e metodi	Risultati
Rotture del tendine d'Achille in soggetti con patologia renale ultimo stadio.	1091 soggetti con rottura tendine Achille (ATR) presi dal US renal data system, suddivisi in dializzati, trapiantati o in lista d'attesa per trapianto.	Incidenza maggiore di rottura in soggetti con trapianto di rene o in lista di attesa. Altro BMI, giovane età, concomitante uso di terapia con fluorochinoloni e corticosteroidi aumenta il rischio.

Autori: Spoendlin J; Meier C; Jick SS; Meier CR(43)

Titolo: Oral and inhaled glucocorticoid use and risk of Achilles or biceps tendon rupture: a population-based case-control study.

Anno: 2015

Tipo di studio: caso-controllo

Obiettivo	Materiali e metodi	Risultati
Studiare effetti sul tendine d'Achille (ATR) e sul tendine del bicipite femorale (BTR) della terapia glucocorticoide sia per via orale che inalatoria.	5027 ATR e 3175 BTR, soggetti con età 18-89 anni con almeno 3 anni di storia medica precedenti alla diagnosi di rottura, anni di studio dal 1995 al 2013. Dati del CPRD britannico. Rapporto con gruppo di controllo 1:4.	Glucocorticoidi per via inalatoria sono ininfluenti sul rischio rottura. Terapia orale con glucocorticoidi aumenta il rischio in relazione alla dose. Un trattamento di breve durata ma ad alta dose potrebbe essere sufficiente ad aumentare il rischio di rottura.

Autori: Maffulli N; Reaper JA; Waterston SW; Ahya T(44)

Titolo: ABO blood groups and achilles tendon rupture in the Grampian Region of Scotland.

Anno: 2000

Tipo di studio: caso-controllo

Obiettivo	Materiali e metodi	Risultati
Studiare l'associazione tra gruppo sanguigno e rottura tendine d'Achille rilevata in altri studi.	78 pazienti con ATR nel periodo 1990-1996 confrontati con 24501 donatori di sangue nello stesso lasso temporale.	Nessuna correlazione statistica tra gruppo sanguigno e rottura.

Autori: Corrao G; Zambon A; Bertù L; Mauri A; Paleari V; Rossi C; Venegoni M(45)

Titolo: Evidence of tendinitis provoked by fluoroquinolone treatment: a case-control study.

Anno: 2006

Tipo di studio: caso-controllo

Obiettivo	Materiali e metodi	Risultati
Studiare associazione tra terapia con fluorochinolone e tendinite achillea.	22194 soggetti con disordini tendinei non traumatici con età>18 anni nel periodo 2002-2003. Tra questi 805 ATR. Dati ricavati dal sistema sanitario regione Lombardia. Rapporto caso:controllo 1:5.	1/5958 soggetti con trattamento con fluorochinolone subisce rottura Achille, 1/979 soggetti con trattamento fluorochinolone + corticosteroidi subisce rottura, 1/1638 soggetti con trattamento con fluorochinolone + età >60anni subiscono rottura tendine d'Achille.

Autori: Kujala UM; Järvinen M; Natri A; Lehto M; Nelimarkka O; Hurme M; Virta L;

Finne J(46)

Titolo: ABO blood groups and musculoskeletal injuries.

Anno: 1992

Tipo di studio: caso-controllo

Obiettivo	Materiali e metodi	Risultati
Studiare il rapporto tra gruppi sanguigni e i disturbi muscoloscheletrici.	Gruppi sanguigni di 86 soggetti finlandesi (72M:14F età 18-77anni) con ATR confrontati con gruppi sanguigni di 5536 soggetti (giovani maschi finlandesi).	Il gruppo sanguigno 0 è più colpito da tendiniti e da roture del tendine d'Achille.

Autori: van der Linden PD; Sturkenboom MC; Herings RM; Leufkens HM; Rowlands S; Stricker BH(47)

Titolo: Increased risk of achilles tendon rupture with quinolone antibacterial use, especially in elderly patients taking oral corticosteroids.

Anno: 2003

Tipo di studio: caso-controllo

Obiettivo	Materiali e metodi	Risultati
Studio del rischio di rottura del tendine d'Achille in soggetti con terapia con chinolone.	1367 soggetti con rottura tendine d'Achille e almeno 18 mesi di storia medica antecedente alla rottura, con età 18-95 anni, periodo di studio 1988-1999. Dati del Oxford Medical Information System.	I chinoloni aumentano il rischio di rottura del tendine d'Achille, il rischio cresce con l'aumentare dell'età superati i 60 anni. Ofloxacina e norfloxacina aumentano maggiormente il rischio rispetto a ciprofloxacina nei soggetti over 60.

Autori: Morales DR; Slattery J; Pacurariu A; Pinheiro L; McGettigan P; Kurz X(48)

Titolo: Relative and Absolute Risk of Tendon Rupture with Fluoroquinolone and Concomitant Fluoroquinolone/Corticosteroid Therapy: Population-Based Nested Case-Control Study.

Anno: 2019

Tipo di studio: caso-controllo

Obiettivo	Materiali e metodi	Risultati
Studiare rischio rottura tendine d'Achille in soggetti con terapia con fluorochinolone, associata o meno a terapia con corticosteroidi.	Soggetti >18 anni con almeno una prescrizione di fluorochinolone o amoxicillina nel periodo 1999-2015. Dati del registro britannico Health Improvement Network.	Uso fluorochinolone aumenta il rischio di rottura per 60 gg seguenti all'assunzione. Il rischio aumenta per assunzioni ripetute di fluorochinolone e aumenta di molto se concomitante con terapia con corticosteroidi e in soggetti over 60.

Autori: Seeger JD; West WA; Fife D; Noel GJ; Johnson LN; Walker AM(49)

Titolo: Achilles tendon rupture and its association with fluoroquinolone antibiotics and other potential risk factors in a managed care population.

Anno: 2006

Tipo di studio: caso-controllo

Obiettivo	Materiali e metodi	Risultati
Studiare associazione tra rottura del tendine d'Achille e terapia con fluorochinolone e altri fattori di rischio.	947 casi di rotture nel periodo 1997-2001 con storia medica documentata di almeno 6 mesi prima della rottura. Dati del registro USA Ingenix Research Database.	Terapia con fluorochinolone, con corticosteroidi e con antibiotici non-fluorochinolone hanno lo stesso rischio di rottura. Rischio maggiore per infiltrazioni di corticosteroidi e obesità.

Autori: Spoendlin J; Meier C; Jick SS; Meier CR(50)

Titolo: Bisphosphonate therapy start may transiently increase the risk of tendon rupture in patients with glucocorticoid co-medication: a population-based observational study.

Anno: 2016

Tipo di studio: caso-controllo

Obiettivo	Materiali e metodi	Risultati
Effetti sui tendini della terapia con bifosfonati associata o meno a terapia con glucocorticoidi.	Soggetti con ATR o BTR , che fanno uso di bifosfonati, età 30-89 anni, periodo di studio 1995-2013.	Bifosfonati da soli sembrano non aumentare il rischio di rottura, mentre il rischio aumenta se è associata una terapia con glucocorticoidi.

Autori: Yang YP; Tao LY; Gao JN; Wang P; Jiang YF; Zheng LM; Zhao YM; Ao YF(51)

Titolo: Elevated lipid levels in patients with achilles tendon ruptures: a retrospective matching study.

Anno: 2020

Tipo di studio: caso-controllo

Obiettivo	Materiali e metodi	Risultati
Studiare associazione tra livelli lipidi ematici e rottura tendina d'Achille.	287 soggetti con ATR e operati, nel periodo gennaio 2017, confrontati con 9193 soggetti che hanno svolto esami livelli ematici nello stesso periodo. Dati Terzo Ospedale Universitario di Pechino.	Colesterolo, trigliceridi e LDL sono più alti in soggetti che subiscono lesione totale del tendine d'Achille.

Autori: Petersen W; Pufe T; Zantop T; Tillmann B; Tsokos M; Mentlein R(52)

Titolo: Expression of VEGFR-1 and VEGFR-2 in degenerative Achilles tendons.

Anno: 2004

Tipo di studio: caso-controllo

Obiettivo	Materiali e metodi	Risultati
Studiare il coinvolgimento della neovascularizzazione nelle rotture del tendine d'Achille.	Reperti istologici di 20 soggetti con ATR prelevati durante ricostruzione chirurgica, confrontati con 20 soggetti sani.	I fattori di crescita dell'endotelio vascolare 1 e 2 (VEGF-1 e VEGF-2) sono presenti nei tendini rotti e non nei tendini sani.

Autori: Brown KL; Seale KB; El Khoury LY; Posthumus M; Ribbans WJ; Raleigh SM; Collins M; September AV(53)

Titolo: Polymorphisms within the COL5A1 gene and regulators of the extracellular matrix modify the risk of Achilles tendon pathology in a British case-control study.

Anno: 2017

Tipo di studio: caso-controllo

Obiettivo	Materiali e metodi	Risultati
Valutare l'implicazione di alcune varianti genomiche nello sviluppo di disordini al tendine d'Achille.	112 soggetti con disordini tendine d'Achille di cui 25 ATR. Confrontati con 130 provenienti dalla stessa area geografica.	I soggetti con una variazione dell'allele del gene COL5A1 hanno un rischio maggiore per la rottura del tendine d'Achille.

Studi cross sectional

Autori: Arøen A; Helgø D; Granlund OG; Bahr R(54)

Titolo: Contralateral tendon rupture risk is increased in individuals with a previous Achilles tendon rupture.

Anno: 2004

Tipo di studio: cross sectional

Obiettivo	Materiali e metodi	Risultati
Studiare se rottura tendine d'Achille è rischio per rottura tendine controlaterale.	168 ATR dal 1990 al 1997 di una specifica area geografica sono stati indagati per problematiche muscoloscheletriche fino a 4 anni dall'infortunio. Dati del Akershus University Hospital Norvegia.	La rottura tendine d'Achille è un fattore di rischio per la rottura del tendine controlaterale.

Autori: Chhajed PN; Plit ML; Hopkins PM; Malouf MA; Glanville AR(55)

Titolo: Achilles tendon disease in lung transplant recipients: association with ciprofloxacin.

Anno: 2002

Tipo di studio: cross sectional

Obiettivo	Materiali e metodi	Risultati
Determinare l'incidenza dei disordini al tendine d'Achille in soggetti con trapianto di polmone e identificare i fattori di rischio.	101 soggetti indagati per disordini al tendine d'Achille dopo trapianto di polmone. Dati del reparto trapianti del St. Vincent Hospital di Sydney.	Terapia con ciprofloxacina è fattore di rischio per rottura in soggetti con trapianto polmone. L'aumento di rischio sembra essere indipendente dalla dose di farmaco.

Autori: Wise BL; Peloquin C; Choi H; Lane NE; Zhang Y(56)

Titolo: Impact of age, sex, obesity, and steroid use on quinolone-associated tendon disorders.

Anno: 2012

Tipo di studio: cross sectional

Obiettivo	Materiali e metodi	Risultati
Studio sui fattori aggravanti per disordini del tendine d'Achille in soggetti con terapia con chinoloni.	Dati del registro britannico The Health Improvement Network (THIN). Analizzati 7685 casi di ATR nel periodo 1986-2009.	Fluorochinolone è fattore di rischio per rottura, non sono stati rilevati altri antibiotici che aumentano il rischio. Rischio di rottura maggiore in donne, elevato BMI e concomitante terapia corticosteroidi.

Autori: de Sá A; Hart DA; Khan K; Scott A(57)

Titolo: Achilles tendon structure is negatively correlated with body mass index, but not influenced by statin use: A cross-sectional study using ultrasound tissue characterization.

Anno: 2018

Tipo di studio: cross sectional

Obiettivo	Materiali e metodi	Risultati
Studiare gli effetti della terapia con statine sulla struttura del tendine d'Achille.	66 soggetti che hanno fatto uso di statine per almeno un anno e che non hanno usato fluorochinolone o corticosteroidi nell'ultimo anno, periodo di studio 2015-2017, dati del Centre for Cardiovascular Health di Vancouver.	Le statine non hanno effetto sulla struttura del tendine, quindi non sono fattore di rischio per rottura.

Discussione

Limiti e criticità

Lo scopo di questo elaborato è quello di esplorare la letteratura attuale per definire i fattori di rischio per la lesione del tendine d'Achille in una popolazione non sportiva.

Fin dalle ricerche preliminari sull'argomento si è rilevata una confusione terminologica riguardo al termine “non sportivo”, con la presenza di vari termini e definizioni non concordanti tra loro, facendo emergere l'assenza di una definizione precisa di “soggetto non sportivo”.

Infatti, nella maggior parte degli studi riguardanti la rottura del tendine d'Achille, l'attenzione è posta soprattutto nell'identificazione dell'outcome piuttosto che nell'approfondire le caratteristiche della popolazione. Questo porta alla formazione di popolazioni di studio molto eterogenee sotto il profilo dell'attività motoria, riunendo nello stesso gruppo dal soggetto sedentario, fino al soggetto non agonista che si allena tutti i giorni, con tutte le sfumature intermedie.

Il dover affrontare questa problematica terminologica ha portato il revisore a non inserire nessuna limitazione durante la costruzione della stringa di ricerca riguardante la popolazione, per scongiurare il rischio perdere studi potenzialmente utili. La selezione della corretta popolazione di interesse è stata rimandata ai criteri di inclusione ed esclusione, dove si è deciso arbitrariamente di assumere come definizione di “soggetto non sportivo” un soggetto che non pratica sport di nessun livello.

La qualità complessiva degli studi esaminati è buona, anche se è presente un'ampia variabilità dei valori, soprattutto per gli studi caso controllo.

Gli studi con valori di qualità più bassi sono anche quelli che hanno prodotto risultati riscontrati con minor frequenza o isolati e di minor interesse clinico.

“Soggetto non sportivo”

Durante le ricerche preliminari eseguite per la realizzazione di questa revisione, le uniche categorie riscontrate sono state “soggetti atleti” e “soggetti non atleti”, che si differenziano tra loro per la partecipazione o meno a competizioni agonistiche. Quindi all'interno della stessa categoria di “soggetti non atleti” si spazia dai sedentari, agli sportivi occasionali, arrivando a chi si allena tutti i giorni, senza tenere in considerazione l'intensità dell'attività svolta. Un insieme troppo ampio ed eterogeneo, che se usato come campione di studio rischia di produrre risultati non sempre applicabili.

Servirebbe quindi un criterio di stratificazione dell'attività fisica, definendo con chiarezza le varie categorie. A tale scopo si ritiene che un buon punto di partenza potrebbe essere quello di indagare, attraverso un questionario, la quantità di ore settimanali dedicate all'attività fisica e l'intensità a cui viene svolta. Su questa base si potrebbe poi ipotizzare come "non sportivo" un soggetto che pratica <1 ora/settimana di attività fisica a bassa intensità.

Risultati principali

I risultati, più frequentemente riscontrati dagli studi di questa revisione, evidenziano come fattori di rischio l'assunzione di terapia con fluorochinoloni, con corticosteroidi o una loro assunzione in contemporanea e come fattore aggravante un'età >60 anni.

Fluorochinoloni

I fluorochinoloni sono farmaci antibiotici di seconda generazione facenti parte della famiglia dei chinoloni. Risultano efficaci contro batteri gram negativi, anche quelli resistenti come la *Pseudomonas aeruginosa*, vengono utilizzati prevalentemente per infezioni del tratto urinario e in alcuni casi per infezioni sistemiche.

Una terapia farmacologica con fluorochinoloni è un fattore di rischio importante per la lesione totale del tendine d'Achille. (37,38,40,42,45,48,49,55,56)

Tra gli studi di qualità maggiore Sode(37) evidenzia un rischio triplicato nei soggetti in terapia con fluorochinoloni, anche se l'incidenza rimane bassa.

Nella famiglia dei fluorochinoloni sembra che alcuni farmaci, come ofloxacina e pefloxacina, siano associati a un più alto rischio di rottura.(47)

Un altro studio interessante per risultati e qualità dei dati è quello di Corrao (45), che riporta l'utilizzo del fluorochinolone da solo come fattore di rischio di lesione (circa 1/6000 casi). Lo studio rileva come fattore di rischio anche l'assunzione contemporanea di fluorochinolone e corticosteroidi (circa 1/1000) e l'utilizzo di fluorochinolone in soggetti over 60 (circa 1/1600).

Si discosta leggermente dagli altri studi selezionati quello di Seeger (49), che oltre ai fluorochinoloni e ai corticosteroidi prende in considerazione anche antibiotici non fluorochinoloni, evidenziando che hanno tutti associazioni di rischio di rottura simili, a prescindere dalla classe di appartenenza. In questo studio vengono anche confrontati i corticosteroidi per via orale e le infiltrazioni, con le seconde che risultano come un rischio maggiore per le rotture.

Questi risultati, che evidenziano i fluorochinoloni come fattore di rischio per la lesione totale del tendine d'Achille, sono supportati anche da altri studi rinvenuti durante la ricerca ed esclusi perché riguardanti di disordini del tendine in generale, senza fare distinzione tra rotture e tendiniti.(58–60)

Durante il processo di selezione degli articoli sono stati rinvenuti molti case report e case series che, seppur esclusi dalla disamina finale, confermano, rafforzandoli, i risultati degli studi di maggior qualità, mettendo in risalto il rapporto tra lesioni del tendine d'Achille ed assunzione di fluorochinoloni. (61–80) (vedi tabella 1)

Corticosteroidi

La maggior parte degli studi non analizzano l'effetto isolato della terapia con corticosteroidi sul rischio di lesione, ma sempre in combinazione con altri fattori di rischio, come l'assunzione contemporanea di fluorochinoloni. I risultati degli studi sono tutti concordi nell'affermare che la contemporanea assunzione di corticosteroidi e fluorochinoloni aumenta fino a 3 volte il rischio di lesione al tendine d'Achille, rispetto alla sola assunzione di fluorochinoloni.(38,42,45,47,48,56)

In particolare, negli studi di Van Der Linden 2003(47), Wise 2012(56), Morales 2019(48), Corrao 2006(45) si evidenzia come il rischio di lesione sia maggiore in soggetti con età > 60anni che assumono corticosteroidi.

L'unico lavoro di questa revisione narrativa che prende in considerazione i rischi dell'utilizzo isolato di terapia con corticosteroidi è quello di Spoendlin 2015(43), che risulta tuttavia importante poiché sottolinea che solo i corticosteroidi assunti per via orale sono fattore di rischio per la rottura del tendine, mentre quelli per via inalatoria non aumentano il rischio. Sempre da questo studio, emerge che una singola dose ad alta concentrazione di corticosteroidi aumenta il rischio di rottura del tendine d'Achille.

Infine, come nel caso precedente dei fluorochinoloni, durante la ricerca sono stati rinvenuti molti case report e case series, esclusi dall'elaborato finale, a supporto di lesioni del tendine d'Achille in seguito ad assunzione di corticosteroidi. (65–72,81–99) (vedi tabella 1)

Età

In tutti gli studi analizzati l'età non viene mai studiata da sola, ma sempre associata ad un altro fattore di rischio. L'associazione più significativa è quella di terapia con fluorochinolone in soggetti over 60, la quale rappresenta un fattore di rischio elevato per la rottura del tendine d'Achille. (45,47,48,56)

Malattie renali

Lo studio di Humbyrd 2018(42) che ha come popolazione di interesse soggetti con patologie renali di lungo corso, evidenzia come fattori di rischio aver effettuato un trapianto di rene o anche solo essere in lista d'attesa per l'intervento. In particolare, il rischio aumenta in quei soggetti che contemporaneamente assumono terapia con fluorochinoloni e corticosteroidi.

Combinazione di farmaci

Lo studio di Nyssonen del 2018(40) rileva un aumentato rischio di rottura del tendine d'Achille in quei soggetti che fanno uso simultaneo con fluorochinoloni e antagonisti del recettore renina-angiotensina II (farmaci utilizzati solitamente per il trattamento della nefropatia diabetica, l' ipertensione e l'insufficienza cardiaca).

Spoendlin 2016(50) invece evidenzia che l'utilizzo di terapia con bifosfonati non aumenta il rischio di rottura, mentre il rischio aumenta se a quella terapia viene associata una terapia con glucocorticoidi. (bifosfonati sono farmaci utilizzati per contrastare la perdita di densità minerale ossea)

Colesterolo

Alti livelli di colesterolo, trigliceridi e LDL sono più frequenti in soggetti che riportano rottura del tendine d'Achille(51). Mentre l'utilizzo di statine (farmaci utilizzati per controllare i livelli ematici di colesterolo) non risultano associati a lesione del tendine d'Achille, in quanto non influiscono sulla struttura del tendine (57) .

Gruppo sanguigno

Kujala(46) nel 1992 evidenziava una correlazione tra il gruppo sanguigno 0 e la rottura del tendine d'Achille, definendo il gruppo sanguigno come un possibile fattore di rischio. Questo studio presentava però criticità per il ridotto numero di soggetti studiati e la ristretta localizzazione geografica. Nel 2000 Maffulli (44) ripropose lo stesso studio, ma ampliando di molto il numero di soggetti e l'area geografica di interesse. Dai risultati di quest'ultimo non emerse comunque alcuna correlazione tra rotture tendinee e gruppo sanguigno. Maffulli conclude che i risultati ottenuti da Kujala fossero associati a un bias dovuto alla particolarità del campione esaminato.

Rotture e tendinopatie

Arøen (54) nel suo studio rileva che una rottura del tendine d'Achille risulta essere un fattore di rischio importante la rottura del tendine controlaterale nei 4 anni successivi. La presenza di tendinopatia al tendine d'Achille è un fattore di rischio per la lesione di quel tendine e il rischio cresce con l'aumentare dell'età del soggetto (36). Tuttavia, da quanto riporta Park (41), la tendinopatia non rappresenta un requisito fondamentale per la rottura del tendine d'Achille. Infatti, questo studio evidenzia come la rottura del tendine d'Achille possa avvenire anche in assenza di una precedente tendinopatia, soprattutto in soggetti sedentari.

Fattori genetici

Brown(53) nel suo studio ha indagato se alcune variazioni dei loci genetici possano essere fattore di rischio per lesione del tendine d'Achille. Dai risultati si evidenzia che una variazione degli alleli del gene COL5A1 potrebbe rappresentare un fattore di rischio per lesione del tendine d'Achille.

Petersen(52) ha indagato il coinvolgimento della neovascolarizzazione della lesione del tendine d'Achille mostrando che i fattori di crescita dell'endotelio vascolare 1 e 2 (VEGF-1 e VEGF-2) sono presenti nei tendini rotti ma non nei tendini sani.

I risultati di questi studi, seppur ottenuti su piccoli campioni e di scarsa applicabilità per la pratica clinica quotidiana, possono essere un punto di partenza per gli studi avvenire, approfondendo un aspetto delle lesioni tendinee fino ad ora poco indagato.

Prospettive future

La mancanza di una classificazione dei soggetti in base all'attività fisica svolta, che sia definita e condivisa, produce dei campioni di studio troppo eterogeni, creando disparità tra i risultati dei vari studi. Per questo motivo gli studi futuri si potrebbero concentrare sulla creazione e validazione di categorie di popolazione basate sull'attività fisica svolta. In questo modo si potrebbero avere dei campioni di studio ben definiti, rendendo migliore il confronto tra gli studi e aumentando l'applicabilità in clinica dei risultati ottenuti.

Un altro aspetto interessante per approfondimenti futuri riguarda i fattori di rischio genetici per lesione del tendine d'Achille. Questo aspetto è stato trascurato negli anni, ma potrebbe essere d'aiuto per comprendere meglio le dinamiche delle lesioni atraumatiche del tendine d'Achille.

Conclusioni

Questa revisione narrativa si proponeva di indagare i fattori di rischio per la lesione del tendine d'Achille in una popolazione non sportiva.

Fin dalle prime fasi sono emerse criticità riguardo alla selezione della popolazione, in quanto in letteratura la categoria “non sportivo” non è definita con precisione.

Gli studi selezionati da questa ricerca sono apparsi eterogenei per risultati e qualità.

Tra i risultati più frequenti e scaturiti da studi di buona qualità, ritroviamo costantemente un’associazione importante tra l’uso di una terapia con fluorochinoloni e lesione del tendine d’Achille.

In maniera minore anche una terapia con glucocorticoidi è un fattore di rischio per la rottura del tendine d’Achille.

In aggiunta, l’assunzione contemporanea di terapia con fluorochinoloni e glucocorticoidi rappresenta un fattore di rischio elevato per la lesione del tendine d’Achille.

Un’età avanzata (>60 anni), associata ad uno dei tre casi precedenti, risulta come un aumento del rischio di rottura del tendine d’Achille.

Da questo scaturisce ancora una volta l’importanza per il fisioterapista di effettuare un’indagine anamnestica approfondita.

Ai risultati degli altri studi rimanenti è stato dato un peso di importanza minore in quanto casi isolati o derivanti da studi di bassa qualità metodologica.

Key Points

- In letteratura manca una definizione precisa di “soggetto non sportivo”, e manca una stratificazione dell’attività svolta dai soggetti.
- Una terapia farmacologica con fluorochinoloni è un fattore di rischio per lesione totale del tendine d’Achille.
- L’assunzione contemporanea di terapia con fluorochinoloni e glucocorticoidi è un fattore di rischio elevato per lesione totale del tendine d’Achille
- Età avanzata (oltre 60 anni) in associazione con terapia con fluorochinoloni o glucocorticoidi è un’aggravante del rischio di rottura del tendine.
- Terapia con bifosfonati o con statine non aumenta il rischio di rottura.
- Tendinopatia è un fattore di rischio generico, ma non essenziale per la lesione.
- Una precedente lesione del tendine d’Achille è un fattore di rischio per una lesione al tendine controlaterale.
- È possibile che via sia un’associazione con alcuni di fattori genetici, ma c’è bisogno di maggior studi di approfondimento.

Allegati e Tabelle

Allegato 1

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE - COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) truly representative of the average general population of that age in the community *
 - b) somewhat representative of the average general population of that age in the community *
 - c) selected group of users eg nurses, volunteers
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
 - a) drawn from the same community as the exposed cohort *
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (verified fracture) *
 - b) structured interview *
 - c) written self report
 - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) yes *
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for age*
 - b) study controls for any additional fracture risk factors*

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment *
 - b) record linkage *
 - c) self report
 - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) yes (fracture - 1 year) *
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for *
 - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - <20% lost to follow up, or description provided of those lost) *
 - c) follow up rate < 80% (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement

Allegato 2

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE - CASE CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

- 1) Is the case definition adequate?
 - a) yes, with independent validation *
 - b) yes, e.g. record linkage or based on self reports
 - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
 - a) consecutive or obviously representative series of cases *
 - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
 - a) community controls *
 - b) hospital controls
 - c) no description
- 4) Definition of Controls
 - a) no history of disease (endpoint) *
 - b) no description of source

Comparability

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for fracture risk factors (age) *
 - b) study controls for any additional factor * (other fracture risk factors)

Exposure

- 1) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (verified fracture) *
 - b) structured interview where blind to case/control status *
 - c) interview not blinded to case/control status
 - d) written self report or medical record only
 - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
 - a) yes *
 - b) no
- 3) Non-Response rate
 - a) same rate for both groups *
 - b) non respondents described
 - c) rate different and no designation

Allegato 3

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE – CROSS-SECTIONAL STUDIES

Selection (Maximum 5 stars)

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) Truly representative of the average general population of that age in the community * (all subjects or random sampling)
 - b) Somewhat representative of the average general population of that age in the community *(non-random sampling)
 - c) Selected group of users eg nurses, volunteers
 - d) No description of the derivation of the cohort
- 2) Sample size
 - a) Justified*
 - b) Non-justified
- 3) Non-respondents
 - a) Comparability between respondents and non-respondents characteristics is established, and the response rate is satisfactory*
 - b) The response rate is unsatisfactory, or the comparability between respondents and nonrespondents is unsatisfactory
 - c) No description of the response rate or the characteristics of the responders and the nonresponders
- 4) Ascertainment of the exposure (risk factor):
 - a) Validated measurement tool **
 - b) Non-validated measurement tool, but the tool is available or described *
 - c) No description of the measurement tool

Comparability (Maximum 2 stars)

- 1) The subjects in different outcome groups are comparable, based on the study design or analysis. Confounding factors are controlled
 - a) Study controls for age *
 - b) Study controls for any additional fracture risk factors *

Outcome (Maximum 3 stars)

- 1) Assessment of outcome
 - a) Independent blind assessment **
 - b) Record linkage **
 - c) Self-report *
 - d) No description
- 2) Statistical test
 - a) The statistical test used to describe the data is clearly described and appropriate, and the measurement of the association is presented, including confidence intervals and the probability level (p value) *
 - b) The statistical test is not appropriate, not described or incomplete

Tabella 1

Case report e case series

Autore e anno	Causa Rottura tendine d'Achille
Huston 1994(61)	Terapia Fluorochinolone
Kawtharani 2016(62)	Terapia Fluorochinolone
Kingsley 2016(73)	Terapia Fluorochinolone
Kowatari 2004(74)	Terapia Fluorochinolone
Ozaras 2003(75)	Terapia Fluorochinolone
Panigrahi 2008(76)	Terapia Fluorochinolone
Seidel 2015(77)	Terapia Fluorochinolone
Shortt 2006(78)	Terapia Fluorochinolone
Van der Linden 2001(79)	Terapia Fluorochinolone
Vanek 2003(80)	Terapia Fluorochinolone
Vyas 2007(63)	Artrite reumatoide + Terapia Fluorochinolone
Budny 2015(64)	Terapia Fluorochinolone
De La Red 2003(65)	Malattia reumatica + terapia corticosteroidi e Fluorochinolone
Mehra 2004(66)	Terapia Fluorochinolone + corticosteroidi
Melhus 2003(67)	Bpcos terapia corticosteroidi e Fluorochinolone
Muzi 2007(68)	Emodialisi + terapia corticosteroidi e Fluorochinolone
Pantalone 2011(69)	Terapia corticosteroidi e Fluorochinolone
Pierfitte 1995(70)	Terapia corticosteroidi o terapia Fluorochinolone
Ramirez 2007(71)	Terapia corticosteroidi e Fluorochinolone
Akali 2008(72)	terapia Fluorochinolone + terapia corticosteroidi
Aydin 2008(98)	Lupus eritematoso sistemico + Terapia Corticosteroidi
Furie 1988(99)	Lupus + Terapia Corticosteroidi
Halpern 1977(81)	Infiltrazioni Corticosteroidi
Hestin 1993(82)	Trapianto renale + Terapia Corticosteroidi
Hersh 2002(83)	Terapia Corticosteroidi
Khurana 2002(84)	BPCO + Terapia Corticosteroidi
Kotnis 1999(85)	Terapia Corticosteroidi
McQuillan 2005(86)	Terapia Corticosteroidi
Mikashima 2010(87)	Artrite Reumatoide + Terapia Corticosteroidi
Murakoshi 2006(88)	Lupus + Terapia Corticosteroidi
Newham 1991(89)	Terapia Corticosteroidi
Park 2013(90)	Emodialisi + Terapia Corticosteroidi
Spencer 1988(91)	Emodialisi + Terapia Corticosteroidi
Stafford 1998(92)	Terapia orale Corticosteroidi
Ushio 2018(93)	Terapia Corticosteroidi
Ureten 2008(100)	Emodialisi + Terapia Corticosteroidi
Wu 2012(94)	Diabete, emodialisi + Terapia Corticosteroidi
Bedi 1970(95)	Artrite reumatoide dopo iniezione Corticosteroidi
Bradlow 1984(96)	Emodialisi + Terapia Corticosteroidi
Chiou 2005(97)	Lupus eritematoso sistemico + Terapia Corticosteroidi

Bibliografia

1. Ellis H. Gray's anatomy. 37th ed. P. L. Williams, R. Warwick, M. Dyson, L. H. Bannister. 305 × 235mm. Pp. 1598. Illustrated. 1989. Edinburgh: Churchill Livingstone. £70.00. Br J Surg. 1989;
2. Schuenke M, Schulte E, Schumacher U. General Anatomy and Musculoskeletal System (THIEME Atlas of Anatomy). General Anatomy and Musculoskeletal System (THIEME Atlas of Anatomy). 2019.
3. O'Brien M. The anatomy of the achilles tendon. Foot and Ankle Clinics. 2005.
4. Benjamin M, Evans EJ, Copp L. The histology of tendon attachments to bone in man. J Anat. 1986;
5. Jozsa L, Kannus P. Structure and metabolism of normal tendons. In: Human tendons: anatomy physiology and pathology. 1997.
6. Towler DA, Gelberman RH. The alchemy of tendon repair: A primer for the (S)mad scientist. J Clin Invest. 2006;116(4):863–6.
7. Ushiki T. Collagen fibers, reticular fibers and elastic fibers. A comprehensive understanding from a morphological viewpoint. Vol. 65, Archives of Histology and Cytology. 2002. p. 109–26.
8. Williams SK, Brage M. Heel pain - Plantar fasciitis and Achilles enthesopathy. Clinics in Sports Medicine. 2004.
9. Soma CA, Mandelbaum BR. Achilles tendon disorders. Clinics in Sports Medicine. 1994.
10. Clement DB, Taunton JE, Smart GW, McNicol KL. A survey of overuse running injuries. Phys Sportsmed. 1981;
11. Smart GW, Taunton JE, Clement DB. Achilles tendon disorders in runners-a review. Med Sci Sports Exerc. 1980;
12. Johansson C. Injuries in elite orienteers. Am J Sports Med. 1986;
13. Leppilahti J, Puranen J, Orava S. Incidence of Achilles tendon rupture. Acta Orthop Scand. 1996;
14. Gwynne-Jones DP, Sims M, Handcock D. Epidemiology and outcomes of acute achilles tendon rupture with operative or nonoperative treatment using an identical functional bracing protocol. Foot Ankle Int. 2011;
15. ARNER O, LINDHOLM A. Subcutaneous rupture of the Achilles tendon; a study of 92 cases. Acta Chir Scand Suppl. 1959;
16. Kannus P, Jozsa L. Histopathological changes preceding spontaneous rupture of a tendon: A controlled study of 891 patients. J Bone Jt Surg - Ser A. 1991;
17. Schepsis AA, Jones H, Haas AL. Achilles tendon disorders in athletes. American Journal of Sports Medicine. 2002.
18. Chiodo CP, Wilson MG. Current concepts review: Acute ruptures of the achilles tendon. Foot and Ankle International. 2006.
19. Chiodo CP, Glazebrook M, Bluman EM, Cohen BE, Femino JE, Giza E, et al. Diagnosis and treatment of acute achilles tendon rupture. J Am Acad Orthop Surg. 2010;
20. Thompson TC, Doherty JH. Spontaneous rupture of tendon of achilles: A new clinical diagnostic test. J Trauma - Inj Infect Crit Care. 1962;
21. Matles AL. Rupture of the tendo Achilles. Another diagnostic sign. Bull Hosp Jt Dis

- Orthop Inst. 1975;
22. Maffulli N. The clinical diagnosis of subcutaneous tear of the Achilles tendon: A prospective study in 174 patients. *Am J Sports Med.* 1998;
 23. Gross CE, Nunley JA. Acute achilles tendon ruptures. *Foot and Ankle International.* 2016.
 24. Jozsa L, Kvist M, Balint BJ, Reffy A, Jarvinen M, Lehto M, et al. The role of recreational sport activity in Achilles tendon rupture. A clinical, pathoanatomical, and sociological study of 292 cases. *Am J Sports Med.* 1989;
 25. Gillies H, Chalmers J. The management of fresh ruptures of the tendo achillis. *J Bone Joint Surg Am.* 1970;
 26. Möller A, Åström M, Westlin NE. Increasing incidence of Achilles tendon rupture. *Acta Orthop Scand.* 1996;
 27. Leppilahti J, Orava S. Total achilles tendon rupture. A review. *Sports Medicine.* 1998.
 28. Houshian S, Tscherning T, Riegels-Nielsen P. The epidemiology of achilles tendon rupture in a Danish county. *Injury.* 1998;
 29. Lantto I, Heikkinen J, Flinkkilä T, Ohtonen P, Leppilahti J. Epidemiology of Achilles tendon ruptures: Increasing incidence over a 33-year period. *Scand J Med Sci Sport.* 2015;
 30. Nyysönen T, Lüthje P, Kröger H. The increasing incidence and difference in sex distribution of Achilles tendon rupture in Finland in 1987-1999. *Scand J Surg.* 2008;
 31. Huttunen TT, Kannus P, Rolf C, Felländer-Tsai L, Mattila VM. Acute achilles tendon ruptures: Incidence of injury and surgery in Sweden between 2001 and 2012. *Am J Sports Med.* 2014;
 32. Ganestam A, Kallemose T, Troelsen A, Barfod KW. Increasing incidence of acute Achilles tendon rupture and a noticeable decline in surgical treatment from 1994 to 2013. A nationwide registry study of 33,160 patients. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc.* 2016;
 33. Soroceanu A, Glazebrook M, Sidhwa F, Aarabi S, Kaufman A. Surgical versus nonsurgical treatment of acute achilles tendon rupture: A meta-analysis of randomized trials. *J Bone Jt Surg - Ser A.* 2012;
 34. Egger AC, Berkowitz MJ. Achilles tendon injuries. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine.* 2017.
 35. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses. (Available from URL http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp). 2012;
 36. Yasui Y, Tonogai I, Rosenbaum AJ, Shimozono Y, Kawano H, Kennedy JG. The Risk of Achilles Tendon Rupture in the Patients with Achilles Tendinopathy: Healthcare Database Analysis in the United States. *Biomed Res Int.* 2017;2017:2–5.
 37. Sode J, Obel N, Hallas J, Lassen A. Use of fluoroquinolone and risk of Achilles tendon rupture: A population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63(5):499–503.
 38. Persson R, Jick S. Clinical implications of the association between fluoroquinolones and tendon rupture: The magnitude of the effect with and without corticosteroids. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(5):949–59.
 39. Spoendlin J, Layton JB, Mundkur M, Meier C, Jick SS, Meier CR. The Risk of Achilles or

- Biceps Tendon Rupture in New Statin Users: A Propensity Score-Matched Sequential Cohort Study. *Drug Saf.* 2016;39(12):1229–37.
- 40. Nyysönen T, Lantto I, Lüthje P, Selander T, Kröger H. Drug treatments associated with Achilles tendon rupture. A case-control study involving 1118 Achilles tendon ruptures. *Scand J Med Sci Sport.* 2018;28(12):2625–9.
 - 41. Park YH, Kim TJ, Choi GW, Kim HJ. Achilles tendinosis does not always precede Achilles tendon rupture. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc [Internet].* 2019;27(10):3297–303. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00167-018-5172-3>
 - 42. Humbyrd CJ, Bae S, Kucirka LM, Segev DL. Incidence, Risk Factors, and Treatment of Achilles Tendon Rupture in Patients With End-Stage Renal Disease. *Foot Ankle Int.* 2018;39(7):821–8.
 - 43. Spoendlin J, Meier C, Jick SS, Meier CR. Oral and inhaled glucocorticoid use and risk of Achilles or biceps tendon rupture: A population-based case-control study. *Ann Med.* 2015;47(6):492–8.
 - 44. Maffulli N, Reaper JA, Waterston SW, Ahya R. ABO blood groups and Achilles tendon rupture in the Grampian region of Scotland. *Clin J Sport Med.* 2000;10(4):269–71.
 - 45. Corrao G, Zambon A, Bertù L, Mauri A, Paleari V, Rossi C, et al. Evidence of tendinitis provoked by fluoroquinolone treatment a case-control study. *Drug Saf.* 2006;29(10):889–96.
 - 46. Kujala UM, Järvinen M, Natri A, Lehto M, Nelimarkka O, Hurme M, et al. ABO blood groups and musculoskeletal injuries. *Injury.* 1992;23(2):131–3.
 - 47. Van Der Linden PD. Increased risk of achilles tendon rupture with quinolone antibacterial use, especially in elderly patients taking oral corticosteroids. *Arch Intern Med.* 2003;163(15):1801–7.
 - 48. Morales DR, Slattery J, Pacurariu A, Pinheiro L, McGettigan P, Kurz X. Relative and Absolute Risk of Tendon Rupture with Fluoroquinolone and Concomitant Fluoroquinolone/Corticosteroid Therapy: Population-Based Nested Case–Control Study. *Clin Drug Investig [Internet].* 2019;39(2):205–13. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40261-018-0729-y>
 - 49. Seeger JD, West WA, Fife D, Noel GJ, Johnson LN, Walker AM. Achilles tendon rupture and its association with fluoroquinolone antibiotics and other potential risk factors in a managed care population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15(11):784–92.
 - 50. Spoendlin J. Bisphosphonate therapy start may transiently increase the risk of tendon rupture in patients with glucocorticoid co-medication: a population-based observational study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016;25(10):1116–23.
 - 51. Yang Y-P, Tao L-Y, Gao J-N, Wang P, Jiang Y-F, Zheng L-M, et al. Elevated lipid levels in patients with achilles tendon ruptures: a retrospective matching study. *Ann Transl Med.* 2020;8(5):217–217.
 - 52. Petersen W, Pufe T, Zantop T, Tillmann B, Tsokos M, Mentlein R. Expression of VEGFR-1 and VEGFR-2 in Degenerative Achilles Tendons. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;1(420):286–91.
 - 53. Brown KL, Seale KB, El Khoury LY, Posthumus M, Ribbans WJ, Raleigh SM, et al. Polymorphisms within the COL5A1 gene and regulators of the extracellular matrix modify the risk of Achilles tendon pathology in a British case-control study. *J Sports Sci.* 2017;35(15):1475–83.

54. Årøen A, Helgø D, Granlund OG, Bahr R. Contralateral tendon rupture risk is increased in individuals with a previous Achilles tendon rupture. *Scand J Med Sci Sport.* 2004;14(1):30–3.
55. Chhajed PN, Plit ML, Hopkins PM, Malouf MA, Glanville AR. Achilles tendon disease in lung transplant recipients: Association with ciprofloxacin. *Eur Respir J.* 2002;19(3):469–71.
56. Wise BL; Peloquin C; Choi H; Lane NE; Zhang Y. Impact of Age, Sex, Obesity, and Steroid Use on QuinoloneAssociated Tendon Disorders. *Am J Med.* 2012;125(12):1228.e23-1228.e28.
57. De Sá A, Hart DA, Khan K, Scott A. Achilles tendon structure is negatively correlated with body mass index, but not influenced by statin use: A cross-sectional study using ultrasound tissue characterization. *PLoS One.* 2018;13(6):1–9.
58. Godoy-Santos AL, Bruschini H, Cury J, Srougi M, de Cesar-Netto C, Fonseca LF, et al. Fluoroquinolones and the Risk of Achilles Tendon Disorders: Update on a Neglected Complication. *Urology [Internet].* 2018;113:20–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2017.10.017>
59. Van der Linden PD, Sturkenboom MCJM, Herings RMC, Leufkens HGM, Stricker BHC. Fluoroquinolones and risk of Achilles tendon disorders: Case-control study. *Br Med J.* 2002;324(7349):1306–7.
60. Melhus Å. Fluoroquinolones and tendon disorders. *Expert Opin Drug Saf.* 2005;4(2):299–309.
61. Huston K. Achilles tendinitis and tendon rupture due to fluoroquinolone antibiotics. *N Engl J Med.* 1994;331(11):748.
62. Kawtharani F, Masrouha KZ, Afeiche N. Bilateral Achilles Tendon Ruptures Associated With Ciprofloxacin Use in the Setting of Minimal Change Disease: Case Report and Review of the Literature. *J Foot Ankle Surg [Internet].* 2016;55(2):276–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jfas.2014.07.005>
63. Vyas H, Krishnaswamy G. Quinolone-Associated Rupture of the Achilles' Tendon. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2067–2067.
64. Budny AM, Ley AN. Fluoroquinolone-Mediated Achilles Rupture: A Case Report and Review of the Literature. *J Foot Ankle Surg [Internet].* 2015;54(3):494–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jfas.2014.09.037>
65. de la Red G, Mejía JC, Cervera R, Lladó A, Mensa J, Font J. Bilateral Achilles tendinitis with spontaneous rupture induced by levofloxacin in a patient with systemic sclerosis [5]. *Clin Rheumatol.* 2003;22(4–5):367–8.
66. Mehra A, Maheshwari R, Case R, Croucher C. Bilateral simultaneous spontaneous rupture of the Achilles tendon. *Hosp Med.* 2004;65(5):308–9.
67. Melhus A, Apelqvist J, Larsson J, Eneroth M. Levofloxacin-associated Achilles tendon rupture and tendinopathy. *Scand J Infect Dis.* 2003;35(10):768.
68. Muñoz F, Gravante G, Tati E, Tati G. Fluoroquinolones-Induced Tendinitis and Tendon Rupture in Kidney Transplant Recipients: 2 Cases and a Review of the Literature. *Transplant Proc.* 2007;39(5):1673–5.
69. Pantalone A. Diagnostic failure of ciprofloxacin-induced spontaneous bilateral Achilles tendon rupture: case-report and medical-legal considerations. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011;24(2):519–22.

70. Pierfitte. More on fluoroquinolone antibiotics and tendon rupture. *the New Engl J Med.* 1995;332(3):193.
71. Ramirez MA, Richardson LC. Pulmonary Embolism Associated with Spontaneous Bilateral Achilles Tendon Rupture. *J Foot Ankle Surg.* 2007;46(4):283–7.
72. Akali AU, Niranjan NS. Management of bilateral Achilles tendon rupture associated with ciprofloxacin: A review and case presentation. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg.* 2008;61(7):830–4.
73. Kingsley P. Achilles tendon rupture in atypical patient populations. *Emerg Nurse.* 2016;23(10):34–6.
74. Kowatari K, Nakashima K, Ono A, Yoshihara M, Amano M, Toh S. Levofloxacin-induced bilateral Achilles tendon rupture: A case report and review of the literature. *J Orthop Sci.* 2004;9(2):186–90.
75. Ozaras R, Mert A, Tahan V, Uraz S, Ozaydin I, Yilmaz MH, et al. Ciprofloxacin and Achilles' tendon rupture: A causal relationship [6]. *Clin Rheumatol.* 2003;22(6):500–1.
76. Panigrahi R, Longcroft-Wheaton G, Laji K. Bilateral ankle pain and quinolone use: A case of tendon rupture secondary to quinolone use. *Br J Hosp Med.* 2008;69(3):168–9.
77. Seidel J, Clarke T, Mathew B. To cipro or not to cipro: Bilateral achilles ruptures with the use of quinolones. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2015;105(2):185–8.
78. Shortt P, Wilson R, Erskine I. Tendinitis: the Achilles heel of quinolones! *Emerg Med J.* 2006;23(12):1.
79. Van Der Linden PD, Van Puijenbroek EP, Feenstra J, In T Veld BA, Sturkenboom MCJM, Herings RMC, et al. Tendon disorders attributed to fluoroquinolones: A study on 42 spontaneous reports in the period 1988 to 1998. *Arthritis Care Res.* 2001;45(3):235–9.
80. Vanek D, Saxena A, Boggs JM. Fluoroquinolone therapy and achilles tendon rupture. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2003;93(1–6):333–5.
81. Halpern AA, Horowitz BG, Nagel DA. Tendon ruptures associated with corticosteroid therapy. *West J Med.* 1977;127(5):378–82.
82. Hestin D, Mainard D, Pere P, Bellou A, Renault E. Spontaneous bilateral rupture of the Achilles tendons in a renal transplant recipient. *Nephron.* 1993;65(3):491.
83. Hersh BL, Heath NS. Achilles tendon rupture as a result of oral steroid therapy. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2002;92(6):355–8.
84. Khurana R, Torzillo PJ, Horsley M, Mahoney J. Spontaneous bilateral rupture of the Achilles tendon in a patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* 2002;7(2):161–3.
85. Kotnis RA, Halstead JC, Hormbrey PJ. Atraumatic bilateral Achilles tendon rupture: An association of systemic steroid treatment. *J Accid Emerg Med.* 1999;16(5):378–9.
86. McQuillan R, Gregan P. Tendon rupture as a complication of corticosteroid therapy. *Palliat Med.* 2005;19(4):352.
87. Mikashima Y, Kawamura K, Miyawaki M, Murakoshi K, Usami N, Momohara S. Neglected spontaneous rupture of the achilles tendon in elderly patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2010;16(5):221–4.
88. Murakoshi K, Momohara S, Ikari K, Iwamoto T, Kawamura K, Tomatsu T, et al. Neglected spontaneous rupture of the Achilles' tendon in patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol.* 2006;16(5):324–6.
89. Newnham D, Douglas J, Legge J, Friend J. Achilles tendon rupture: An underrated

- complication of corticosteroid treatment [2]. *Thorax*. 1991;46(11):853.
- 90. Park JH, Kim S Bin, Shin HS, Jung GH, Jung YS, Rim H. Spontaneous and serial rupture of both Achilles tendons associated with secondary hyperparathyroidism in a patient receiving long-term hemodialysis. *Int Urol Nephrol*. 2013;45(2):587–90.
 - 91. Spencer JD. Spontaneous rupture of tendons in dialysis and renal transplant patients. *Injury*. 1988;19(2):86–8.
 - 92. Stafford L. Reactive arthritis and ruptured Achilles tendon. Vol. 57, *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1998. p. 61.
 - 93. Ushio K, Imade S, Takuwa H, Kadokawa M, Uchio Y. Atraumatic Spontaneous Achilles Tendon Rupture in Patients Receiving Oral Corticosteroids Treated With the Modified Side-Locking Loop Suture Technique. *J Foot Ankle Surg [Internet]*. 2018;57(3):600–4. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.jfas.2017.10.015>
 - 94. Wu YC, Wang HH, Chang CK, Hsu YC, Huang GS. Spontaneous achilles tendon rupture in a diabetic neuropathy patient on slong-term hemodialysis. *Qjm*. 2012;105(12):1221–2.
 - 95. Bedi SS, Ellis W. Spontaneous rupture of the calcaneal tendon in rheumatoid arthritis after local steroid injection. *Ann Rheum Dis*. 1970;29(5):494–5.
 - 96. Bradlow. Multiple spontaneous ruptures of tendons in renal transplant recipient. *Br Med J*. 1984;288(6414):364.
 - 97. Chiou YM, Lan JL, Hsieh TY, Chen YH, Chen DY. Spontaneous achilles tendon rupture in a patient with systemic lupus erythematosus due to ischemic necrosis after methyl prednisolone pulse therapy. *Lupus*. 2005;14(4):321–5.
 - 98. Aydin. A rare case of spontaneous, bilateral Achilles tendon rupture in systemic lupus erythematosus and a review of the literature. *Lupus*. 2008;17(11):1051.
 - 99. Furie R, Chartash E. Tendon Rupture in Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1988;18(2):127.
 - 100. Üreten K, Öztürk MA, Özbeş M, Unverdi S. Spontaneous and simultaneous rupture of both Achilles tendons and pathological fracture of the femur neck in a patient receiving long-term hemodialysis. *Int Urol Nephrol*. 2008;40(4):1103–6.