22 listopad 2019. Dzień V: Miejsce fluorochinolonów w leczeniu zakażeń w szpitalu w świetle komunikatów o poważnych objawach ubocznych

Komunikaty EMA i URPL

EMA (European Medicines Agency) w dniu 16 listopada 2018 r. wydała komunikat ostrzegający o trwałych objawach ubocznych stosowania flurochinolonów, który powinien skutkować ograniczeniem wskazań do ich stosowania [1] . Polski Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych , Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych wydał ostrzegający komunikat dla pracowników ochrony zdrowia w dniu 20 marca 2019 roku, w którym zawarto następujące informacje [2]:

1. Nie należy przepisywać produktów leczniczych zawierających fluorochinolony lub chinolony
    a. w celu leczenia niezbyt ciężkich lub samoograniczających się zakażeń (takich jak zapalenie gardła, zapalenie migdałków i ostre zapalenie oskrzeli)
    b. w celu zapobiegania biegunce podróżnych lub nawracającym zakażeniom dolnych dróg moczowych
    c. w leczenie zakażeń niebakteryjnych
    d. w leczeniu łagodnych do umiarkowanych zakażeń (w tym niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego , ostrego zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, ostrego bakteryjnego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok oraz ostrego zapalenia ucha środkowego) chyba, że inne antybiotyki , które są powszechnie zalecane w przypadku tych zakażeń są uważane za nieodpowiednie
    e. pacjentom, u których wcześniej występowały ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem antybiotyku chinolonowego lub fluorochinolowego
2. Należy zachować szczególną ostrożność przy przepisywaniu tych leków osobom w podeszłym wieku, pacjentom z zaburzeniami czynności nerek , pacjentom po przeszczepieniu narządów oraz leczonych jednocześnie kortykosteroidami, ponieważ związane ze stosowaniem fluorochinolonu ryzyko zapalenia ścięgna i zerwania ścięgna może być u tych pacjentów zwiększone

Badania oceniające objawy uboczne stosowania flurochinolonów, tym aktualne metaanalizy badań

1. Metaanaliza oceniająca częstość występowania krótkotrwałych objawów: zaburzenia żołądkowo-jelitowe i neurologiczne (bóle, zawroty głowy, przejściowe zaburzenia nastroju lub snu) są średnio trzy razy częstsze przy stosowaniu fluorochinolonów niż innych antybiotyków z wyjątkiem amoksycyliny z klawulanianem, po którego stosowaniu objawy uboczne pojawiały się zdecydowanie częściej [3]
2. Metaanaliza badań oceniająca ryzyko powikłań kardiologicznych: na podstawie 13 badań oceniono, że stosowanie fluorochinolonów zwiększa o 85% ryzyko zaburzeń rytmu (OR=1,85, CI = 1,22-2,81) i o 71% ryzyko zgonu serco-pochodnego, stosowanie moksifloksacyny było obarczone największym ryzykiem [4]
3. Metaanaliza badań oceniająca ryzyko aortopatii: na podstawie badań stwierdzono , że w porównaniu z innymi antybiotykami stosowanie fluorochinolonów wiąże się z podwyższonym ryzykiem powstania tętniaka aorty i równoczesnego rozwarstwienia, RR 2,11 (CI=95%) [5]
4. Obwodowa neuropatia może trwać kilka miesięcy lub występować w sposób nieodwracalny, najczęściej pojawia się, w krótkim okresie od rozpoczęcia leczenia [6]
5. Tendinopatia: może obejmować różne rodzaje odchyleń w tym zerwania ścięgna, głownie ścięgna Achillesa; występuje rzadko (3-4 przypadki na 100 tys.) [7]

Miejsce flurochinolonów w leczeniu zakażeń w szpitalu - propozycje Stowarzyszenia Epidemiologii Szpitalnej

- U pacjentów z ciężkim zakażeniem: nie jest zalecane w terapii empirycznej z wyjątkiem zakażeń szpitalnych w oddziałach, w których taki wybór uzasadnia retrospektywna analiza profilu lekooporności; w terapii celowanej należy dokonać indywidualnej oceny korzyści vs. ryzyka powikłań; nie należy stosować u pacjentów z wydłużeniem czasu QT, lub pobierających inne leki wydłużające odstęp QT, pacjentów z rozpoznanym wcześniej tętniakiem aorty, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, pacjentów geriatrycznych z obwodową miażdżycą naczyń
- W leczeniu zakażeń układu moczowego: stosowanie fluorochinolów może być utrzymane w leczeniu powikłanych zakażeń układu moczowego, oraz w przypadku leczenia bakteryjnych zapaleń gruczołu krokowego; fluorochinolony nie powinny być stosowane w sepsie wywodzącej się z dróg moczowych, oraz w profilaktyce nawrotów zakażeń układu moczowego i w profilaktyce okołooperacyjnej [8]
- Profilaktyka zakażeń u pacjentów w głębokiej i długotrwałej neutropenii [9]
- U pacjentów w pozaszpitalnym zapaleniu płuc wymagających leczenia w OIT (terapia skojarzona) [1]
- W terapii celowanej u pacjentów z zapaleniami kości lub protez stawowych, gdy stanowią najlepszą terapię doustną ze względu na wysoką biodostępność
- W zaostrzeniach infekcyjnych u pacjentów z mukowiscydozą
- U pacjentów z reakcją nadwrażliwości na antybiotyki beta-laktamowe
- Można rozważyć gdy ich zastosowanie umożliwia szybsze wypisane pacjenta ze szpital jako jedyna dostępna terapia doustna

Piśmiennictwo

1. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics, EMA/795349/2018
2. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia, URL , Warszawa dn.20.03.2019
3. Tandan M., Cormican M., Vellinga A.: Adverse events of fluoroquinolones vs. other antimicrobials prescrib e d in primary care: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, Intern J Antimicrob Agent 2018;52:529-540
4. Goerlik E., Masarwa R., Perlman A., i wsp.: Fluoroquinolones and cardiovascular risk: a systematic reviem, metaanalysis and network metaanalysis , Drug Safe 2019;42:529
5. Latif A., Ahsan J., Malik S., I wsp. Abstract 15936: Fluoroquinolones and the Risk of Aortopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis, Circulation 2019;140; No. Supple 1, abstract 15936
6. Etminan M, Brophy JM, Samii A.: Oral fluoroquinolone use and risk of peripheral neuropathy: a pharmaco-epidemiologic study, Neurology 2014; 83:1261.
7. Obel N., Hallas J., Lassen A., i wsp.: Use of fluroquinolone and risk of Achilles tendon rupture: a population-based cohort study, Eur J Clin Pharmacol 2007; 63:499.
8. European Association of Urology Statement , https://apurologia.pt/wp-content/uploads/2019/06/Communication-letter-fluoroquinolonesl.pdf
9. Taplitz R., Kennedy E., Flowers Ch.: Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update Summary, J Clin Oncol 2018;36:3043-54
10. Metlay J., Waterer G., Long A., Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America, Am J Respir Crit Care Med 2019;200:e45-e67