

COLLOCARE UN FARMACO IN UNA CLASSE

L'esempio dei chinoloni fluorurati

Ai fini dell'immissione in commercio di un nuovo farmaco, le Agenzie Regolatorie richiedono studi sull'animale e sulla farmacocinetica, sull'efficacia e sulla sicurezza. Per gli antibiotici solitamente gli studi di efficacia utilizzano come indicatore la risposta clinica e/o microbiologica.

In realtà gli studi disponibili non sempre forniscono al clinico tutti i dati necessari per definire il ruolo terapeutico dei singoli farmaci.

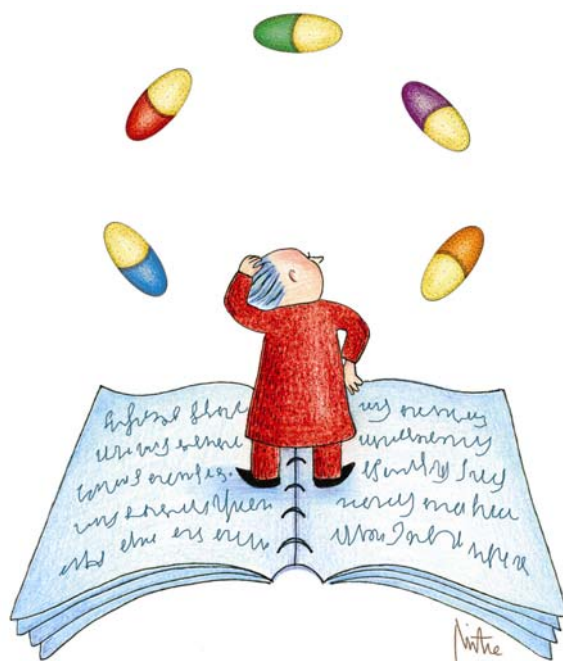
Generalmente le scelte terapeutiche raccomandate dalle linee guida fanno riferimento alla classe farmacologica e non al singolo principio attivo. Per esempio nella maggior parte delle linee guida sul trattamento delle infezioni dell'apparato urogenitale o respiratorio si raccomanda di utilizzare (e non necessariamente come prima scelta) "un chinolone fluorurato".

D'altra parte, l'industria farmaceutica mette in commercio prodotti spesso non innovativi rispetto a quelli di riferimento, esaltandone talvolta caratteristiche farmacologiche di scarsa rilevanza clinica. All'arrivo di un nuovo farmaco è quindi fondamentale per il clinico disporre di informazioni che, partendo dagli studi clinici, gli consentano di scegliere il principio attivo più efficace e sicuro. Per farlo occorre conoscere il numero, il tipo e le caratteristiche metodologiche degli studi disponibili.

Nel caso dei chinoloni fluorurati ad esempio, il frequente ricorso a **studi di non inferiorità** (vedi inserto) non consente di ottenere informazioni rilevanti dal punto di vista clinico.

Lo scopo che si prefigge questo Pacchetto Informativo è di:

- descrivere le principali caratteristiche della classe dei **chinoloni fluorurati**;
- analizzare le conoscenze disponibili ri-



guardo la **prulifloxacin**, l'ultimo fluoro-chinolone introdotto in commercio in Italia e di cui si sta osservando un rapido incremento della prescrizione.

Nelle pagine successive...

Orientarsi nella classe dei chinoloni fluorurati:	2
l'esempio della prulifloxacin	
Prulifloxacin.	3
Scarse le prove di efficacia	
Considerazioni conclusive e dati di prescrizione	4
Chinoloni fluorurati: quale sicurezza?	risguardo
Bibliografia	risguardo
Studi di superiorità, equivalenza e non inferiorità	inserto

Orientarsi nella classe dei chinoloni fluorurati: l'esempio della prulifloxacin



Nel caso dei chinoloni il medico dispone di un numero elevato di molecole supportate da prove di efficacia qualitativamente e quantitativamente molto diverse. Dagli anni '80 ad oggi l'aggiunta di uno o più atomi di fluoro alla struttura di base ha portato alla sintesi di svariati chinoloni fluorurati con miglioramento delle caratteristiche farmacocinetiche e allargamento dello spettro antibatterico (vedi figura 1).

Prulifloxacina

La prulifloxacina, sviluppata negli anni '90 in Giappone, è stata registrata in Italia nel 2004; è il 10° fluoro-chinolone messo in commercio nel nostro paese.

È un profarmaco ad elevata lipofilia; viene assorbito dal tratto gastro-intestinale (non è stato possibile reperire dati sulla biodisponibilità) e trasformato dalle esterasi epatiche nel **farmaco attivo: ulifloxacina**.¹⁻² La eliminazione sembra essere prevalentemente fecale,² i dati presenti in letteratura però non sono univoci.

In scheda tecnica² viene raccomandato un monitoraggio della teofillinemia e del INR in corso di co-trattamento con il farmaco, sulla scorta di un potenziale effetto inibitore del citocromo P450 (CYP1A1-1A2),³ anche se i dati disponibili sono carenti.

È dispensata in compresse film rivestite da 600 mg.

Profilo microbiologico e clinico

I primi chinoloni presentavano uno spettro sostanzialmente limitato ai batteri aerobi Gram negativi (*E. coli* ed altri enterobatteri) e, dal punto di vista farmacocinetico, una rapida eliminazione per via renale. Il vero progresso si è però realizzato con l'avvento dei chinoloni fluorurati che, oltre a consentire il raggiungimento di migliori concentrazioni tissutali (rendendo così possibile il loro utilizzo anche per condizioni diverse dalle infezioni delle vie urinarie non complicate), hanno progressivamente allargato lo spettro a *Pseudomonas sp.*, ai batteri intracellulari (clamidie e micoplasmi), alle legionelle e ai micobatteri. Solo i più recenti fluoro-chinoloni (levofloxacina, moxifloxacina, sparfloxacina, gemifloxacina) si sono dimostrati efficaci anche verso lo *Streptococcus pneumoniae*.

Nei pochi studi di confronto disponibili ulifloxacina, metabolita attivo della prulifloxacina, mostra un'attività antibatterica "in vitro" comparabile a quella della ciprofloxacina, nei confronti dei bat-

teri Gram positivi⁴⁻⁵ e un'efficacia equivalente⁴ o leggermente superiore⁵ nei confronti dei Gram negativi.

I ceppi risultati resistenti alla ciprofloxacina o ad altri fluoro-chinoloni devono essere considerati resistenti anche alla prulifloxacina. Per i fluoro-chinoloni infatti l'antibiotico-resistenza rappresenta un effetto di classe.⁶

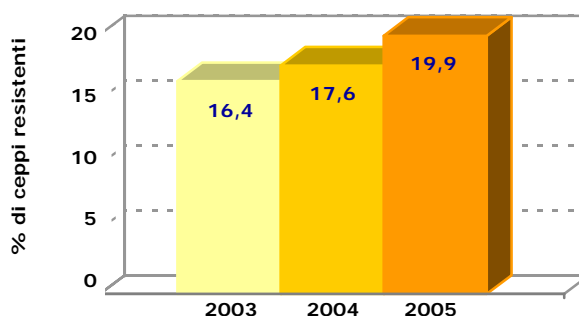


Figura 2. Andamento delle resistenze ai fluoro-chinoloni di *E. Coli* in Emilia Romagna dal 2003 al 2005.⁷

Prulifloxacin

Scarse le prove di efficacia

Una ricerca bibliografica ha consentito di reperire numerosi studi di fase II di piccole dimensioni (10-100 pazienti) sull'efficacia della prulifloxacin in diverse condizioni cliniche (polmoniti, bronchiti, patologie oculari, cutanee, ostetrico-ginecologiche). Di tali studi, pubblicati tra il 1994 e il 1996, in lingua giapponese, è consultabile solo l'abstract.

Fra gli studi randomizzati controllati (RCT) che hanno portato alla registrazione del farmaco solo 3 sono stati pubblicati in inglese.

Si tratta di **studi di non inferiorità** (vedi inserto) in cui la prulifloxacin è stata confrontata con un altro antibiotico; ognuno di essi ha arruolato meno di 260 pazienti. Nella bibliografia degli RCT consultati sono inoltre citati altri studi, facenti parte del dossier registrativo (data-on-file), mai pubblicati e non resi disponibili.

Prulifloxacin: indicazioni registrate in Italia

- riacutizzazioni della bronchite cronica
- infezioni delle basse vie urinarie, acute non complicate (cistite semplice) e complicate²

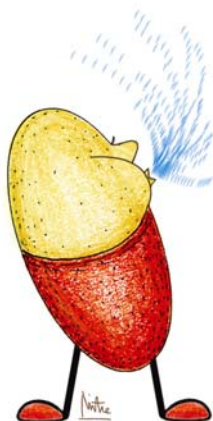


Bronchite cronica: un solo studio pubblicato

Si tratta di un RCT⁸ su 235 pazienti con riacutizzazione di bronchite cronica che ha confrontato prulifloxacin (600 mg, monosomministrazione) con ciprofloxacina (500 mg ogni 12 ore) per 10 giorni. Lo studio si prefiggeva di dimostrare che la prulifloxacin non è inferiore alla ciprofloxacina nel risolvere/migliorare i sintomi della riacutizzazione, accettando come non diversi risultati inferiori del 15% per la prulifloxacin rispetto al controllo (vedi inserto).

La prulifloxacin è risultata non inferiore alla ciprofloxacina nel controllo dei sintomi; in realtà nella maggior parte dei casi (69% per la prulifloxacin, 73% per la ciprofloxacina) si è osservato solo un miglioramento clinico. Inoltre in entrambi i gruppi il 15% dei pazienti non ha risposto alla terapia. Anche la valutazione microbiologica, possibile solo nel 42% dei pazienti, non ha evidenziato differenze fra i due farmaci.

In un articolo divulgativo⁹ sono inoltre comparsi i risultati sommari di due studi mai pubblicati, in cui la prulifloxacin (600 mg ogni 24 ore) è stata confrontata rispettivamente con amoxicillina/clavulanato (1 g ogni 12 ore) o ciprofloxacina (500 mg ogni 12 ore), senza evidenziare differenze fra i farmaci confrontati.



Infezioni delle basse vie urinarie: due studi disponibili

Sono stati pubblicati tre RCT che hanno valutato l'efficacia della prulifloxacin nelle infezioni delle basse vie urinarie (IVU) complicate e non. Di seguito viene presentata una sintesi dei due studi¹⁰⁻¹¹ che è stato possibile reperire (tabella 1); sono **entrambi studi di non inferiorità** in cui si accettano come non diversi risultati inferiori del 15% per la prulifloxacin rispetto al controllo (vedi inserto). Il terzo studio,¹² il più numeroso (355 pazienti), è stato pubblicato solo in lingua giapponese.

CISTITE ACUTA NON COMPLICATA

In un RCT¹⁰ in aperto, in giovani donne con cistite acuta, una monodose di prulifloxacin si è dimostrata non inferiore ad una monodose di pefloxacina sull'eradicazione microbiologica e nel controllo dei sintomi, sia dopo 5-7 giorni sia dopo 4 settimane dal trattamento.

INFEZIONI COMPLICATE DELLE BASSE VIE URINARIE

Un unico RCT¹¹ in doppio cieco, ha confrontato prulifloxacin vs ciprofloxacina ed ha concluso per una maggiore efficacia della prulifloxacin nella eradicazione microbiologica dopo 5-7 giorni dalla sospensione del trattamento, nonostante lo studio si prefiggesse di dimostrare la non inferiorità della prulifloxacin. Tale conclusione è tuttavia discutibile considerando che circa il 20% dei pazienti è stato escluso dall'analisi finale.

E' inoltre da sottolineare che il risultato favorevole alla prulifloxacin non è più evidenziabile a 4 settimane dalla sospensione della terapia.



Tabella 1. Descrizione delle principali caratteristiche dei due studi disponibili.

Casistica	IVU non complicata ¹⁰	IVU complicata ¹¹
P azienti (età media)	231 (37 anni)	257 (62 anni)
I ntervento	prulifloxacin 600 mg	prulifloxacin 600 mg
C onfronto	pefloxacina 800 mg	ciprofloxacina 500 mg x2
O biiettivo primario (secondario)	eradicazione microbiologica (successo clinico)	eradicazione microbiologica (successo clinico)
T empo	1 giorno	10 giorni

Considerazioni conclusive

- I fluoro-chinoloni hanno migliorato, nel corso degli anni, la capacità di diffusione sistemica e l'efficacia antibatterica, con un conseguente ampliamento delle indicazioni terapeutiche.
- Essi mostrano tuttavia un profilo di sicurezza da non sottovalutare: alcuni principi attivi sono stati ritirati dal commercio per una frequenza inaccettabile di Eventi Avversi (EA).
- Frequenza e gravità degli EA dipendono dalle caratteristiche delle singole molecole e possono essere favorite da specifiche condizioni (es. età, patologie croniche, terapie concomitanti, ecc.) o dalla interazione con altri farmaci.
- Per quanto riguarda il più recente fluoro-chinolone italiano, la prulifloxacinina, profarmaco del metabolita attivo ulifloxacinina, efficacia e sicurezza sono state valutate solo con pochi studi di scarsa numerosità e bassa qualità metodologica, basati su una ipotesi statistica di "non inferiorità" rispetto ai farmaci di confronto.
- I risultati degli studi mostrano che la prulifloxacinina è non inferiore per efficacia (microbiologica o clinica) e per tollerabilità, a molecole della stessa classe, meglio documentate.

Dati di prescrizione nazionali e locali

Tabella 2. Andamento delle prescrizioni dei fluoro-chinoloni in Italia, in Emilia Romagna e Sardegna espresso in DDD x 1000 abitanti/die e come confronto fra i primi nove mesi del 2005 e lo stesso periodo del 2006. (Fonte: dati OsMed 2005 e 2006)

Principio Attivo	Italia		Emilia Romagna		Sardegna	
	DDD 1000 ab /die	2006 vs 2005	DDD 1000 ab /die	2006 vs 2005	DDD 1000 ab /die	2006 vs 2005
levofloxacinina	1,09	+2,6%	0,91	-0,8%	0,81	-4,9%
ciprofloxacina	0,79	+0,5%	0,77	+1,4%	0,50	-0,8%
prulifloxacinina	0,46	+25,0%	0,34	+29,1%	0,37	+27,1%
moxifloxacinina	0,33	+2,5%	0,32	+1,6%	0,24	-4,5%
norfloxacina	0,26	-7,9%	0,21	-4,9%	0,14	-14,5%
lomefloxacina	0,14	-7,8%	0,13	-9,0%	0,07	-3,7%
ofloxacina	0,02	-9,6%	0,01	-8,9%	0,00	-28,5%
rufloxacina	0,01	-1,3%	0,01	-17,7%	0,00	-32,8%
pefloxacina	0,01	-10,8%	0,01	-12,6%	0,00	-4,7%
enoxacinina	0,00	-33,8%	0,00	-46,5%	0,00	-74,4%

Dalla tabella emerge come la prulifloxacinina si collochi al terzo posto per quantità prescritte. E' il fluoro-chinolone che presenta il maggior incremento nella prescrizione; in Emilia Romagna e in Sardegna tale incremento è superiore a quello nazionale.

Pacchetti Informativi sui Farmaci n. 3 / 2007

Periodico di Informazione medica dell'Azienda USL di Modena
CeVEAS - Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria -
 viale Muratori, 201 - 41100 Modena - Tel 059 435200 - Fax 059 435222

Direttore responsabile: Nicola Magrini

Vicedirettori: Anna Maria Marata, Giulio Formoso

Editing e grafica: Barbara Paltrinieri

Elaborazione dati: Claudio Voci

Disegni: Mitra Divshali

Stampa: Premiata Stabilimento Tipografico dei Comuni – Santa Sofia (Fo)

Questa copia è stata chiusa in redazione il 8/10/2007. Tiratura 13.000 copie.
 Inviato ai medici di medicina generale. Disponibile on line all'indirizzo www.ceveas.it
 Registrazione al Tribunale di Modena n.1787 del 27/02/2006



Questa pubblicazione va citata come:

Capelli O°, Daya L°, Bonacini I°, Formoso G°, Maltoni S°, Sarti M*, Magrini N°, Marata AM°.
 Collocare un farmaco in una classe. L'esempio dei chinoloni fluorurati. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2007; 3:1-4

° CeVEAS

* Laboratorio di Analisi Chimico-cliniche e Microbiologia - AUSL Modena

Chinoloni fluorurati: quale sicurezza?

Sono farmaci molto prescritti e generalmente considerati sicuri. Da un'analisi delle principali revisioni¹³⁻¹⁴ sulla sicurezza che valutano sia gli studi clinici che la sorveglianza post-marketing, emerge che i fluoro-chinoloni possono causare Eventi Avversi (EA), la cui frequenza e gravità, variabile per i diversi principi attivi, non è da sottovalutare.

Di seguito si riportano gli EA clinicamente rilevanti e gli intervalli di frequenza riportati in letteratura per i singoli principi attivi.

EA clinicamente rilevanti	frequenza	
nausea, diarrea, disgeusia, dolore addominale, vomito, altri disturbi digestivi	2 - 20%	¹³⁻¹⁴
cefalea, vertigini, sonnolenza, insonnia, confusione mentale, agitazione, disorientamento, allucinazioni anche gravi	0,2 - 11%	¹⁴
rash, prurito, dermatite, eruzioni cutanee di aspetto variabile dal semplice eritema alla dermatite bollosa	0,5 - 3%	¹⁴⁻¹⁵
fototossicità	0,03 - 10%	¹⁴
artralgie, tendiniti, rotture dei tendini	1 - 5%	¹⁴
ipo/iperglicemia	0,6 - 1,9%	¹³
anafilassi (reazioni tipo 1 IgE mediate)	0,46 - 1,2 casi su 10 ⁵ trattati	¹⁴
aumento creatininemia, altri disturbi renali	0,2 - 1,3%	^{14,21}
prolungamento intervallo QT, <i>torsades de pointes</i> (TdP)	0 - 27 casi su 10 ⁷ trattati	¹⁸
reazioni idiosincrasiche immuno-mediate (anemia emolitica, piastrinopenia, leucopenia, nefrite interstiziale, epatite acuta, ittero colestatico acuto, vasculite cutanea, esantema maculo-papuloso, pancreatite acuta)	dati non disponibili	

Eventi particolarmente frequenti negli anziani, soprattutto in presenza di patologie neurologiche preesistenti.¹³⁻¹⁴

Uso protratto di steroidi, età > 60 anni, trapianto renale e insuff. renale aumentano il rischio di danno tendineo.^{13,20} Nel 2002 questo EA è rientrato in una Dear Doctor Letter.¹⁶ Inoltre il rischio di danno sulle cartilagini di coniugazione ne controindica l'uso in bambini e adolescenti.

L'evento è stato descritto sia in presenza che assenza di diabete ed è favorito dall'età avanzata, dall'uso di sulfaniluree/insulina, da insuff. renale, sepsi, ipoalbuminemia.¹³

Tale rischio è favorito da ipokaliemia o ipomagnesia, da patologie cardiovascolari preesistenti, dall'assunzione concomitante di antiaritmici o di farmaci che prolungano l'intervallo QT.¹⁷⁻¹⁸

Un database italiano che raccoglie i dati di Emilia Romagna, Lombardia e Veneto ha valutato, tra il 1999 ed il 2001, 1.920 segnalazioni di EA a terapie antibiotiche, di cui il 22,5% dovuto a fluoro-chinoloni.¹⁵ I dati riportati confermano sostanzialmente le prevalenze sopracitate.

Nell'ultimo ventennio, la frequenza e la gravità di alcuni EA (**non emerse nel corso degli studi clinici**) hanno causato il ritiro dal commercio/limitazione all'uso dei 4 fluoro-chinoloni, di seguito riportati.

Principio attivo	Anno di immissione in commercio	Anno di ritiro	Causa del ritiro/limitazione d'uso
temafloxacin	1991	1992	Ipoglicemia grave, anemia emolitica, insufficienza renale grave, epatotossicità, reazioni allergiche gravi (sindrome da temafloxacin)
grepafloxacin*	1997	1999	Aritmie ventricolari (TdP), in alcuni casi fatali
trovafloxacin	1997	1999	Epatotossicità grave di cui alcuni casi mortali; in USA il farmaco è stato limitato all'uso ospedaliero
gatifloxacin	1999	2007	Gravi episodi di ipo- e iper-glicemia, epatotossicità, insufficienza renale

*grepafloxacin, entrata in commercio in Italia nel 1999, è stata ritirata dopo poche settimane. Nessuno degli altri principi attivi ritirati è stato commercializzato in Italia.

In conclusione

- Incidenza ed entità degli EA dei fluoro-chinoloni dipendono dalle caratteristiche delle singole molecole e possono essere favorite da specifiche condizioni cliniche o dall'interazione con altri farmaci.
- Per farmaci come gli antibiotici, per i quali esiste ampia disponibilità di molecole efficaci e ben tollerabili, un rischio anche basso di incorrere in EA gravi o mortali è da considerare inaccettabile.
- **Prulifloxacin.** Lo scarso numero di pazienti studiati non consente di trarre alcuna conclusione definitiva sulla sua tollerabilità.

BIBLIOGRAFIA

1. Nakashima M et al. Pharmacokinetics and safety of NM441, a new quinolone, in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 930-7
2. Prulifloxacin. Riassunto delle caratteristiche delle specialità medicinali disponibili (REFI), consultabile attraverso www.codifa.it (ultimo accesso 21/09/2007)
3. Fattore C et al. Pharmacokinetic interactions between theophylline and prulifloxacin in healthy volunteers. *Clin Drug Invest* 1998; 5: 387-392
4. Prats G et al. In vitro activity of the active metabolite of prulifloxacin (AF 3013) compared with six other fluoroquinolones. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 328-34
5. Montanari MP et al. In vitro antibacterial activities of AF 3013, the active metabolite of prulifloxacin, against nosocomial and community Italian isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45 (12): 3616-22
6. Ruiz J. Mechanisms of resistance to quinolones: target alterations, decreased accumulation and DNA gyrase protection. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 51 (5): 1109-17
7. A.S.R. Sistema regionale dell'Emilia-Romagna per la sorveglianza dell'antibioticoresistenza 2003-2005. Area Rischio Infettivo - Dossier 140-2006. Disponibile on line: http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss140.htm (ultimo accesso 27/09/2007)
8. Grassi C et al. Randomized, double-blind study of prulifloxacin versus ciprofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Respiration.* 2002; 69: 217-22
9. Cazzola M et al. Prulifloxacin: a new fluoroquinolone for the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Pulm Pharmacol Ther.* 2006; 19 (Suppl 1): 30-7
10. Cervigni M et al. Single-dose prulifloxacin versus single-dose pefloxacin in the treatment of acute uncomplicated urinary tract infection in women. *Urogynaecologia International Journal* 2003; 17: 69-77
11. Carmignani G et al. Prulifloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of adults with complicated urinary tract infections. *Urol Int.* 2005; 74(4): 326-31
12. Kumazawa J et al. Double blind comparative trial of prulifloxacin and ofloxacin for the treatment of complicated urinary tract infections. *Nishinon Journal of Urology.* 1997; 59: 357-72
13. Owens RC et al. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. *CID* 2005; 41: S144-57
14. Fish DN. Fluoroquinolone adverse effects and drug interaction. *Pharmacotherapy.* 2001; 21(10 Pt2): 253S-272S
15. Leone R et al. Adverse drug reactions related to the use of fluoroquinolone antimicrobials. *Drug Safety* 2003; 26 (2): 109-120
16. Ministero della Salute. Dear Doctor Letter 15/03/2002
17. Rubinstein E et al. Cardiotoxicity of fluoroquinolones. *JAC* 2002; 49: 593-596
18. Falagas ME et al. Arrhythmias associated with fluoroquinolone therapy. *Int J Antimicrob Ag.* 2007; 29: 374-379
19. Clark DWJ et al. Profile of hepatic and dysrhythmic cardiovascular events following use of fluoroquinolone antibacterials. *Drug Safety* 2001; 24 (15): 1143-1154
20. Corrao G et al. Evidence of tendinitis provoked by fluoroquinolone treatment. A case-control study. *Drug Safety* 2006; 29 (10): 889-896
21. Lomaestro BM. Fluoroquinolone-induced renal failure. *Drug Safety* 2000; 22 (6): 479-485

Per le informazioni relative ai principi attivi citati in questa pubblicazione sono stati consultati anche i riassunti delle caratteristiche dei prodotti (REFI) disponibili su <http://www.codifa.it> (ultimo accesso 21/09/2007).