

SICUREZZA E TOLLERABILITA' DELLA MOXIFLOXACINA IN PEDIATRIA

A cura della Dott.ssa Antonia Manti

INTRODUZIONE

La moxifloxacinina è un fluorochinolone di quarta generazione approvato dalla FDA (Food and Drug Administration) nel 1999 per il trattamento di specifiche infezioni batteriche negli adulti (sinusite acuta batterica, riacutizzazione della bronchite cronica, polmonite acquisita in comunità, infezioni del tratto superiore dell'apparato genitale femminile, comprese salpingite ed endometrite) quando gli agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni abbiano fallito o siano ritenuti inappropriati (1). La sorveglianza postmarketing ha rivelato vari effetti avversi attribuiti al suo uso (2-10), i più gravi dei quali sono stati la rottura spontanea del tendine di Achille (11) e l'esacerbazione di miastenia grave negli adulti (12). Nel 2016, la FDA ha raccomandato di non usare i fluorochinoloni come farmaci di prima linea per il trattamento della sinusite acuta, della bronchite o di infezioni urinarie non complicate a causa dei loro potenziali gravi eventi avversi a carico del sistema muscolo-scheletrico e nervoso (13). L'uso sistemico di moxifloxacinina nei bambini non è attualmente approvato dalla FDA, ma data l'elevata biodisponibilità, l'ampio spettro d'azione e il passaggio della barriera emato-encefalica, rappresenta un trattamento di scelta quando non vi sono alternative valide tra le opzioni terapeutiche in pediatria. La moxifloxacinina viene usata in pediatria per la profilassi e la cura della tubercolosi multiresistente (14-16) e per il trattamento di altre infezioni da micobatteri, polmonite atipica (17) e meningite neonatale da *Mycoplasma hominis* (18,19). Inoltre, poiché la moxifloxacinina è efficace contro molti Batteri Gram-positivi, Gram-negativi e anaerobi, è usata in monoterapia come farmaco di prima linea nelle infezioni polimicrobiche. Sebbene sia stato riportato l'uso di moxifloxacinina nei pazienti pediatrici mancano dati riguardanti la sua sicurezza e tollerabilità in questa popolazione. A tal proposito è stato condotto uno studio presso il Boston Children's Hospital con l'obiettivo di valutare la sicurezza e la tollerabilità della moxifloxacinina per uso sistemico nei bambini in base alla frequenza e al tipo di reazioni avverse (ADRs) che si sono verificate durante la terapia per un periodo di cinque anni, e inoltre determinare i fattori di rischio associati a moxifloxacinina, indagare le pratiche di monitoraggio delle ADRs al basale e durante la terapia.

FOCUS SULLO STUDIO

Lo studio retrospettivo è stato condotto su 221 pazienti (1 è stato escluso per mancanza di dati, quindi hanno concluso lo studio 220 pazienti), che hanno assunto moxifloxacinina al Boston Children's Hospital. Sono stati arruolati tutti i pazienti di età <18 anni trattati con almeno una dose di moxifloxacinina per via endovenosa o orale durante il periodo di ricovero tra il 1 gennaio 2011 e il 31 luglio 2016. Sono stati inclusi nello studio

anche i pazienti la cui prima somministrazione di moxifloxacin è avvenuta in un ambiente ambulatoriale e le altre dosi come degenzi ospedalieri durante il periodo di studio. Le caratteristiche dei pazienti arruolati sono riportate nella tabella 1.

TABELLA 1. CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI

CARATTERISTICHE DEL PAZIENTE	VALORE
ETA' MEDIA (INTERVALLO)	10.4 ANNI (8.5 MESI-17.9 ANNI)
SESSO, FEMMINA n (%)	95 (43)
≥1 CONCOMITANTE CONDIZIONE CRONICA n (%)	198 (98.6)
PZ CHE HANNO RICEVUTO LE CURE PRIMARIE PRESSO L'OSPEDALE n (%)	38 (17.2)
FARMACI CONCOMITANTI (MEDIA, INTRVALLO n)	8.45 (0-31)
MALATTIE CRONICHE n (%)	
MALATTIA INFETTIVA E PARASSITARIA	31 (14)
NEOPLASIA	69 (31.2)
MALATTIE DEL SISTEMA ENDOCRINO, IMMUNITARIO E NUTRIZIONALE	50 (22.6)
MALATTIE DEL SISTEMA CIRCOLATORIO	56 (25.3)
MALATTIE MENTALI	23 (10.4)
MALATTIE DEL SISTEMA NERVOSO E DEGLI ORGANI DI SENSO	64 (29)
MALATTIE DEL SANGUE	9 (4.1)
MALATTIE DEL SISTEMA RESPIRATORIO	38 (17.2)
MALATTIE DEL SISTEMA DIGESTIVO	40 (18.1)
MALATTIE DEL SISTEMA GENITO-URINARIO	19 (8.6)
MALATTIE DELLA PELLE	7 (3.2)
MALATTIE DEL SISTEMA MUSCOLOSCHIELETTRICO	7 (3.2)
ANOMALIE CONGENITE	22 (1)
CONDIZIONI DERIVANTI DAL PERIODO PERINATALE	15 (6.8)
RAZZA n (%)	
BIANCA	142 (64.3)
AFRICANA/AFROAMERICANA	16 (7.2)
ASIATICA	4 (1.8)
SCONOSCIUTA	31 (14)
ALTRA	28 (12.7)
ETNIA n (%)	
ISPANICA O LATINA	22 (10)
NON ISPANICA O LATINA	170 (76.9)
SCONOSCIUTA	29 (13.1)
TOTALE n (%)	221 (100)

Durante il periodo di studio sono stati effettuati circa 300 trattamenti con moxifloxacin. La febbre è stata la causa più comune per il trattamento con moxifloxacin (87 [29%]). Tra i pazienti con malattia cronica (n=198), le neoplasie sono state le più comuni (69 [34.8%]), seguite da disturbi del sistema nervoso e degli organi di senso (64 [32.3%]). La durata media della terapia con moxifloxacin è stata di 3 settimane. La dose media prescritta (10.17 mg/kg per i pazienti che pesavano <40 kg e 398.3 mg per coloro che pesavano ≥40 kg) rispettava il dosaggio raccomandato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (20). La prima dose per la

major part of the treatments (177 [59%]) was administered in a ward for care not intensive from the emergency (57 [19%]), intensive therapy unit (45 [15%]), ambulatories (20 [6.7%]) and operating room (1 [0.3%]). Of 300 treatments, the most common indication for the use of moxifloxacin was empirical therapy (121 [40.3%]), followed by pneumonia (38[12.7%]) and intra-abdominal infection (21 [7%]).

REAZIONI AVVERSE (ADRs)

During the study period 463 ADRs (Table 2) of which only 43 (14.3%) attributable to the use of moxifloxacin.

REAZIONI AVVERSE	ADRs DOVUTE A MOXIFLOXACINA n(%)	ADRs TOTALI n
Prolungamento QTc	18 (6.0)	29
Aumento transaminasi	8 (2.7)	52
Rash	3 (1.0)	7
Aumento bilirubina	3 (1.0)	27
Ipokaliemia	2 (0.7)	40
Diarrea	1 (0.3)	3
Senso del gusto alterato	1 (0.3)	1
Eosinofilia	1 (0.3)	17
Neuropatia periferica	1 (0.3)	2
Prurito	1 (0.3)	2
Arresto cardiaco	0 (0.0)	1
Iperglicemia	0 (0.0)	24
Nausea	0 (0.0)	3
Vomito	0 (0.0)	3
Agranulocitosi	0 (0.0)	31
Anemia aplastica	0 (0.0)	1
Pancitopenia	0 (0.0)	30
Aumento del tempo di protrombina	0 (0.0)	1
Trombocitopenia	0 (0.0)	67
Trombocitosi	0 (0.0)	5
Ittero	0 (0.0)	2
Insufficienza epatica	0 (0.0)	2
Reazione di ipersensibilità	0 (0.0)	1
Capogiri	0 (0.0)	1
Cefalea	0 (0.0)	1
Insonnia	0 (0.0)	1
Tremore	0 (0.0)	2
Allucinazioni	0 (0.0)	1
Nefrite interstiziale	0 (0.0)	1
Insufficienza renale	0 (0.0)	2
Insufficienza renale acuta	0 (0.0)	16
Febbre da farmaco	0 (0.0)	2
Mughetto cavo orale	0 (0.0)	1
Dolore bilaterale arti inferiori	0 (0.0)	1
Totale	46 (15.3)	463

Among the ADRs most severe attributable to the use of moxifloxacin two cases of leucopenia were reported. The patients were in concomitant therapy with vancomycin in one case and with levetiracetam in the other but they had remission of the disease after interruption of moxifloxacin. In addition, two episodes of convulsions were reported in patients who however presented a base pathology, however moxifloxacin seems to have worsened the pathology requiring in one case the suspension and in the other the reduction of the dose.

Sono stati riportati anche due casi di neuropatia periferica, uno dei quali è stato attribuito a moxifloxacin che si è risolto con l'interruzione della terapia. Il prolungamento del QTc è stato l'evento avverso più comunemente rilevato in corso di terapia, seguito da aumento delle transaminasi (21,22). Non sono stati osservati gravi eventi cardiaci, tuttavia, poiché il prolungamento del QTc è associato con un aumentato rischio di eventi avversi potenzialmente letali, si consiglia di eseguire un ECG al basale e durante il trattamento nei pazienti in terapia con moxifloxacin (23-26). Anche per quanto riguarda l'aumento delle transaminasi è stato suggerito di monitorare i livelli di questi enzimi e della bilirubina durante il trattamento con moxifloxacin. Questo studio è il più grande studio fino ad oggi condotto ad avere valutato la sicurezza e la tollerabilità della moxifloxacin in età pediatrica. Il tasso di eventi avversi è stato inferiore al tasso del 16% riportato da un sondaggio condotto in Francia sull'uso dei fluorochinoloni in pediatria (27) ed al 29% riportato da uno studio post-marketing sull'uso di ciprofloxacina in pediatria (28). In due precedenti studi condotti su campioni di dimensioni più piccole, è stata dimostrata la relativa sicurezza della moxifloxacin per il trattamento della tubercolosi, compresa la tubercolosi multiresistente in ambito pediatrico (29,30), inoltre sono stati documentati casi di epatotossicità ma nessun caso di prolungamento del QTc.

CONCLUSIONI

I risultati dello studio suggeriscono che la moxifloxacin sia generalmente ben tollerata nei bambini e che gli eventi avversi correlati raramente portano all'interruzione della terapia. Il prolungamento del QTc è una importante ADRs per la quale il monitoraggio dovrebbe essere eseguito di routine durante la terapia. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per caratterizzare la sicurezza e i rischi della moxifloxacin nella popolazione pediatrica.

BIBLIOGRAFIA

1. Center for Drug Evaluation and Research. Approval letter. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/99/21-085_Avelox_Approv.pdf. Accessed June 5, 2017;
2. Landen H, Möller M, Tillotson GS, et al. Clinical experience in Germany of treating community-acquired respiratory infections with the new 8-methoxyfluoroquinolone, moxifloxacin. *J Int Med Res* 2001; 29:51–60;
3. Barth J, Landen H. Efficacy and tolerability of moxifloxacin in 2338 patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Clin Drug Investig* 2003; 23:1–10;
4. Elies W, Landen H, Stauch K. Efficacy and tolerability of moxifloxacin in patients with sinusitis treated in general practice: results of a post-marketing surveillance study. *Clin Drug Investig* 2004; 24:431–9;
5. Koch H, Landen H, Stauch K. Once-daily moxifloxacin therapy for community-acquired pneumonia in general practice: evidence from a post-marketing surveillance study of 1467 patients. *Clin Drug Investig* 2004; 24:441–8;
6. Koch H, Landen H, Stauch K. Daily-practice treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis with moxifloxacin in a large cohort in Germany. *Clin Drug Investig* 2004; 24:449–55;
7. Kuzman I, Kincl-Brodnjak V, Ermakora S, et al. Efficacy of moxifloxacin in the treatment of respiratory tract infections: The Croatian post-marketing study. *Lijec Vjesn* 2005; 127:77–81;
8. Barth J, Stauch K, Landen H. Efficacy and tolerability of sequential intravenous/ oral moxifloxacin therapy in pneumonia: results of the first post-marketing surveillance study with intravenous moxifloxacin in hospital practice. *Clin Drug Investig* 2005; 25:691–700;
9. Chen W, Wu C, Li Z, Bai C. Efficacy and tolerability of moxifloxacin in patients with respiratory tract infections treated in general practice: results of a post-marketing surveillance study. *Clin Drug Investig* 2006; 26:501–9;
10. Schaberg T, Möller M, File T, et al. Real-life treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis with moxifloxacin or macrolides: a comparative post-marketing surveillance study in general practice. *Clin Drug Investig* 2006; 26:733–44;
11. Center for Drug Evaluation and Research. Postmarket drug safety information for patients and providers. Information for healthcare professionals: fluoroquinolone antimicrobial drugs [ciprofloxacin (marketed as Cipro and generic ciprofloxacin), ciprofloxacin extended-release (marketed as Cipro XR and Proquin XR), gemifloxacin (marketed as Factive), levofloxacin (marketed as Levaquin), moxifloxacin (marketed as Avelox), norfloxacin (marketed as Noroxin), and ofloxacin (marketed as Floxin). Published July 8, 2008. Accessed June 5, 2017;
12. Jones SC, Sorbello A, Boucher RM. Fluoroquinolone-associated myasthenia gravis exacerbation: evaluation of postmarketing reports from the US FDA adverse event reporting system and a literature review. *Drug Saf* 2011; 34:839–47;
13. Center for Drug Evaluation and Research. FDA Drug Safety Communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects. Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511530.htm>. Published July 26, 2016. Accessed June 5, 2017;
14. Principi N, Esposito S. Appropriate use of fluoroquinolones in children. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 45:341–6. 15;
15. Seddon JA, Fred D, Amanullah F, et al. Post-exposure management of multidrug-resistance tuberculosis contacts: evidence-based recommendations. Dubai, United Arab Emirates: Harvard Medical School Center for Global Health Delivery-Dubai; 2015. Available at: http://sentinel-project.org/wp-content/uploads/2015/11/Harvard-Policy-Brief_revised-10Nov2015.pdf. Accessed June 6, 2017;

16. Graham S, Grzemska M, Hill S, Kedia T, Wong N. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014. Available at: http://www.who.int/tb/publications/childtb_guidelines/en/. Accessed June 5, 2017;
17. Shen Y, Zhang J, Hu Y, Shen K. Combination therapy with immune-modulators and moxifloxacin on fulminant macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infection: a case report. *Pediatr Pulmonol* 2013; 48:519–22;
18. Hata A, Honda Y, Asada K, et al. *Mycoplasma hominis* meningitis in a neonate: case report and review. *J Infect* 2008; 57:338–43;
19. Watt KM, Benjamin DK Jr, Cheifetz IM, et al. Pharmacokinetics and safety of fluconazole in young infants supported with extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31:1042–7;
20. Stop TB Initiative (World Health Organization). Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: emergency update 2008. Emergency update. Geneva: World Health Organization, Stop TB Department; 2008;
21. Kang J, Wang L, Chen XL, et al. Interactions of a series of fluoroquinolone anti-bacterial drugs with the human cardiac K⁺ channel HERG. *Mol Pharmacol* 2001; 59:122–6;
22. Orman ES, Conjeevaram HS, Vuppalanchi R, et al; DILIN Research Group. Clinical and histopathologic features of fluoroquinolone-induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:517–523.e3;
23. Tschudy MM, Arcara KM, eds. *The Harriet Lane handbook: a manual for pediatric house officers*. Philadelphia: Elsevier, Inc.; 2012;
24. Lexicomp Online. Available at: https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/patch_f/1799129#f_adverse-reactions. Accessed January 5, 2018;
25. Honda H, Krauss MJ, Jones JC, et al. The value of infectious diseases consultation in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am J Med* 2010; 123:631–7;
26. Sellier E, Pavese P, Gennai S, et al. Factors and outcomes associated with physicians' adherence to recommendations of infectious disease consultations for inpatients. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:156–62;
27. Pariente-Khayat A, Vauzelle-Kervroedan F, d'Athis P, et al. Retrospective survey of fluoroquinolone use in children. *Arch Pediatr* 1998; 5:484–8;
28. Black A, Redmond AO, Steen HJ, Oborska IT. Tolerance and safety of ciprofloxacin in paediatric patients. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26:25–9;
29. Garazzino S, Scolfaro C, Raffaldi I, et al. Moxifloxacin for the treatment of pulmonary tuberculosis in children: a single center experience. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49:372–6;
30. Thee S, Garcia-Prats AJ, Draper HR, et al. Pharmacokinetics and safety of moxifloxacin in children with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2015; 60:549–56;