



Hôpital du Valais  
Spital Wallis

---

# Nouvelles thérapeutiques

---

Drs ADRIANA IACOB POPESCU<sup>3</sup>, LIZ CORONADO<sup>3</sup>, AIKATERINI EFSTATHOPOULOU<sup>3</sup>, DANIELE FRISONE<sup>3</sup>,  
GIAN-MARCO STAMM<sup>3</sup>, JAVIER TORRALVO<sup>3</sup>, LUC BARBERINI<sup>3</sup> et Pr PIERRE-AUGUSTE PETIGNAT<sup>3</sup>

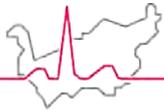
---

*Rev Med Suisse 2016; 12: 1479-81*

LES FLUOROQUINOLONES ORALES ET LE RISQUE  
D'ARYTHMIE SÉVÈRE EN AMBULATOIRE<sup>1</sup>

**Dr Adriana Popescu,  
cheffe de clinique , SMI**

---



# Oral fluoroquinolone use and serious arrhythmia: bi-national cohort study

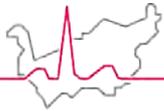
*Malin Inghammar et al, BMJ 2016*



## Plan

- Quinolones – généralités
- Etude: Hypothèse
- Méthodes
- Résultats
- Discussion
- Points forts/faibles
- Impression clinique

# Quinolones (FQ) - *mécanisme d'action*



Hôpital du Valais  
Spital Wallis



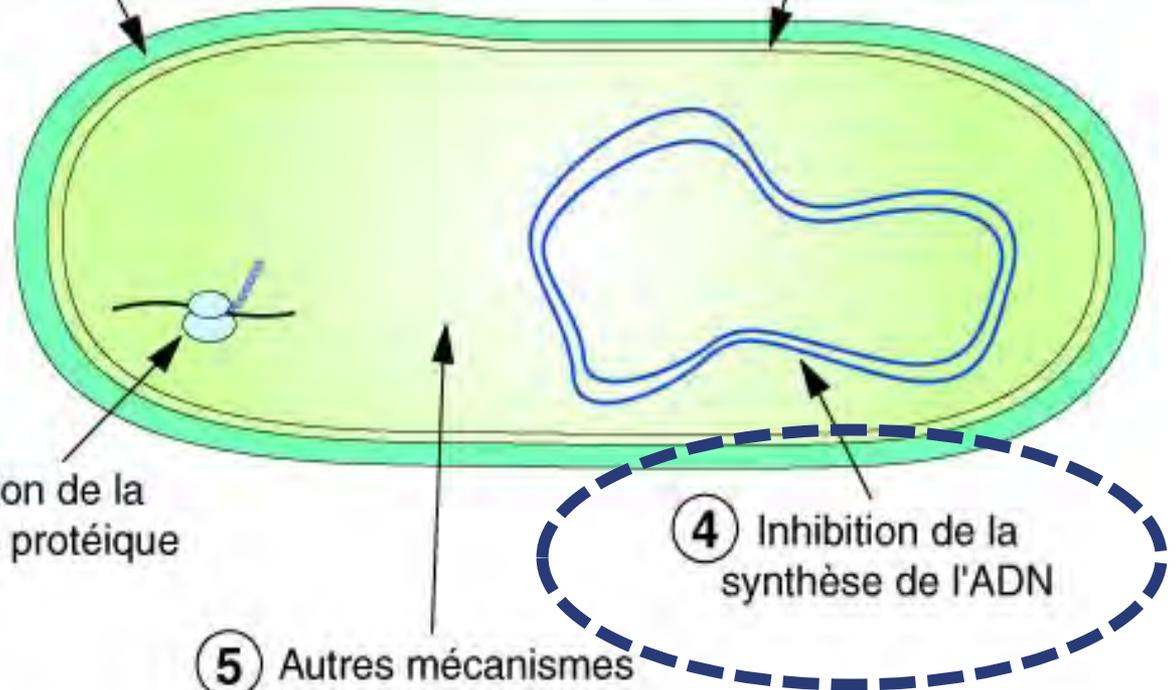
① Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne

② Inhibition de la synthèse de la membrane cytoplasmique

③ Inhibition de la synthèse protéique

④ Inhibition de la synthèse de l'ADN

⑤ Autres mécanismes



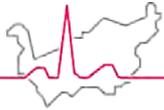
# Quinolones - *Classification biologique*



## Classification of Quinolones

Generation	Agent	Spectrum	Site of infection
<b>FIRST</b>	Nalidixic acid	<b>Gram Negative</b>	<b>Urinary tract</b>
	Enoxacin		
	Norfloxacin		
<b>SECOND</b>	Lomefloxacin	Gm (+) , (-)	Urinary tract
	Ciprofloxacin	Gm(-) P. aeruginos	Systemic
	Ofloxacin	Gm(+)/ chlamyd.	Systemic
	Pefloxacin		
<b>THIRD</b>	Gatifloxacin	Gm (+) , (-)	Systemic,UT
	Levofloxacin	Gm (+) , (-)	Systemic,UT
	Moxifloxacin	Gm (+) , (-)	Systemic,UT
	Sparfloxacin	Atypicals	Systemic,UT
<b>FOURTH</b>	Trovafloracin	Gm (+) , (-)	Systemic, Urinary tract
		Atypicals	
		Anaerobes	

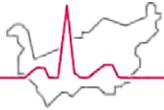
# Quinolones - overview



Hôpital du Val-de-Aisne  
Spital Wallis

- Spectre large (gram+, entérobactéries, atypiques, anaérobies)
- Excellente biodisponibilité orale (*norflo: 30%, cipro: 70 %, levo: >90%*)
- Absorption au niveau duodéno-jéjunale
- Bonne diffusion tissulaire car faible poids moléculaire  
(\* *moins bonne dans les compartiments dits « à barrière »  
oeil, SNC, larmes, salive*)
- Elimination essentiellement rénale, demi-vie variable
- Très nombreuses indications cliniques (infections broncho-pulmonaires, péritonites, urinaires, ostéo-articulaires) ...  
sauf enfant/femme enceinte !

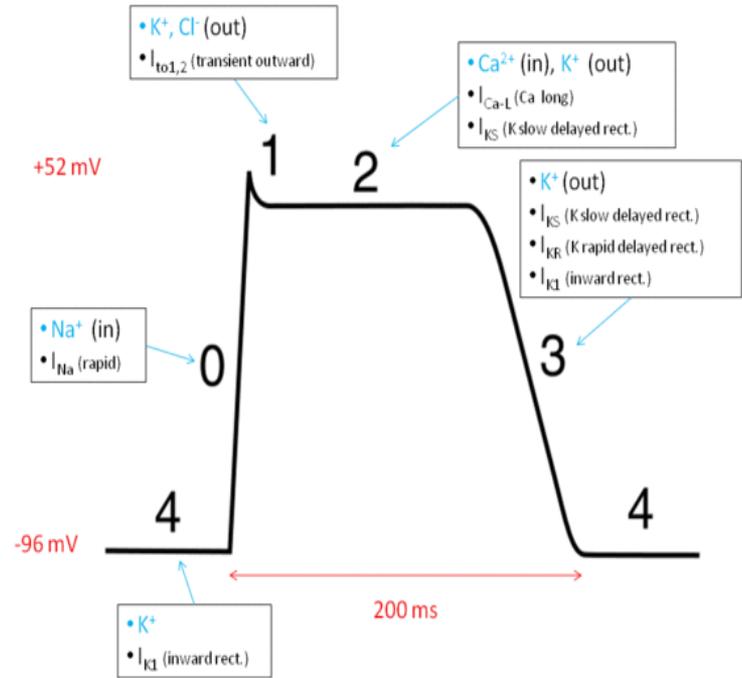
# Quinolones - effets secondaires



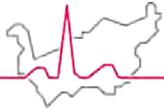
Hôpital du Valais  
Spital Wallis

- Troubles gastro-intestinaux
- Réactions du SNC
- Troubles cutanés
- Effets musculosquelettiques
- **Cardiotoxicité:**

**FQ** -> blocage du gène (GRSE-IKr) ->  
accumulation  $K^+$  -> retard repolarisation ->  
prolongation de l'intervalle QT



# Allongement du QT & Arythmies

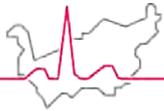


Hôpital du Valais  
Spital Wallis

- Allongement QT facteur de risque pour développer arythmies ventriculaires (TdP)
- QTc et FR: sexe, cardiopathies, troubles électrolytiques (HypoK, HypoMg), co-médication, prédisposition génétique, l'effort, les repas
- La relation entre le QTc et l'apparition de torsade de pointes n'est pas linéaire
- QTc > 500 msec et du augm. de 60 msec par rapport au QT avant introd. tt sont prédictifs de l'apparition de TdP (*VN: femme 460ms, homme 450ms*).

# Hypothese

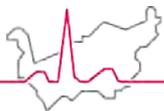
---



Hôpital du Valais  
Spital Wallis

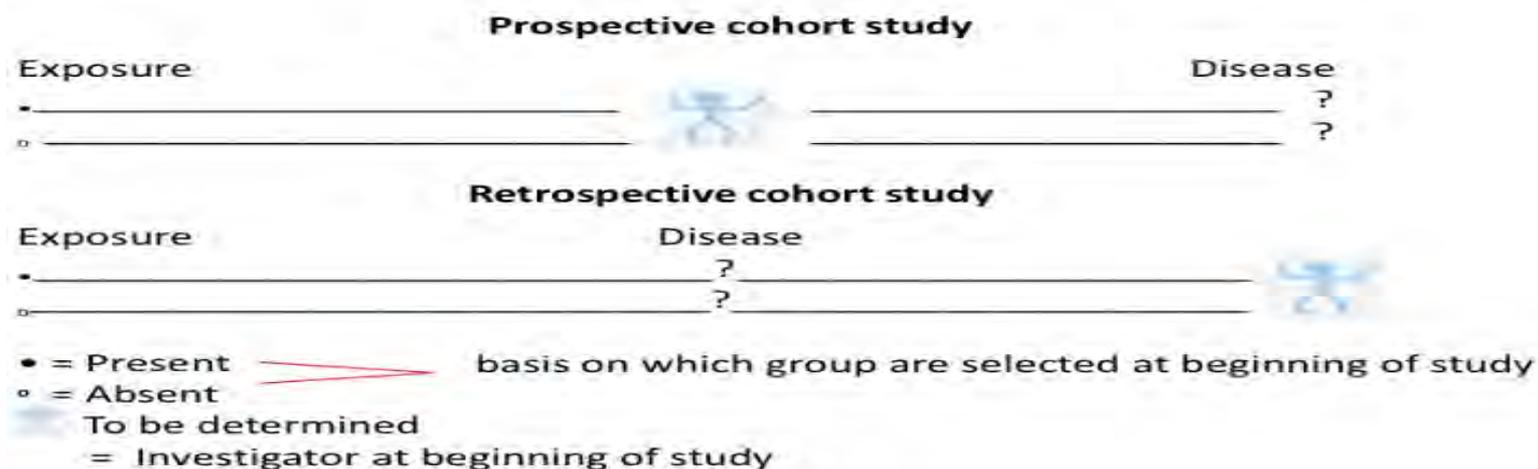
- *Etudes pharmacologiques*: ont démontré le potentiel des quinolones de prolonger le QT
  - ciprofloxacine < levofloxacine < moxifloxacine
  
- Peu d'études *cliniques* se sont intéressées sur le l'association entre l'administration des quinolones et la survenue des arythmies
  - Résultats contradictoires
  
- **But**: utilisation des quinolones par voie orale en ambulatoire est associée à un risque accru d'arythmie grave ?

# Méthode

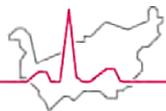


Hôpital du Valais  
Spital Wallis

- **Binationale (Danemark:1997-2011, Suède:2006-2013)**
- **Design: Observationnelle analytique**
- **Cohorte historique (rétrospective) avec un groupe comparatif (pénicilline V)**
- **Patients: aucun rapport dans l'étude**



# Méthode

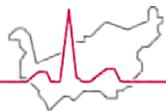


Hôpital du Valais  
Spital Wallis

- **Au niveau statistique pour contrôler les facteurs de confusion :**
  - scores de propension
  - régression logistique
  
- **Sources des données:**
  - Prescription sur ordonnance: registres nationaux des pays
  - Arythmies: enregistré soit dans le registres au cours d'une admission à l'hôpital ou dans la cause de registres de décès

# Méthode

---



Hôpital du Valais  
Spital Wallis

## ○ Critères d'inclusion:

Adultes 40-79 ans

Prescription orale de quinolone-penicilline

Toutes ordonnances remplies

Chaque ordonnance a été un événement distinct

## ○ Critères d'exclusion:

Admission à l'hôpital

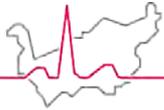
Prise précédente/concomitante d'ATB (< 45 j avant)

Aucun ttt les derniers 2 ans

Maladies avancées (CV, IRC, HIV, Cancer...)

Anamnèse de prise de drogues/alcool à risque

---



## Arythmie Sévère

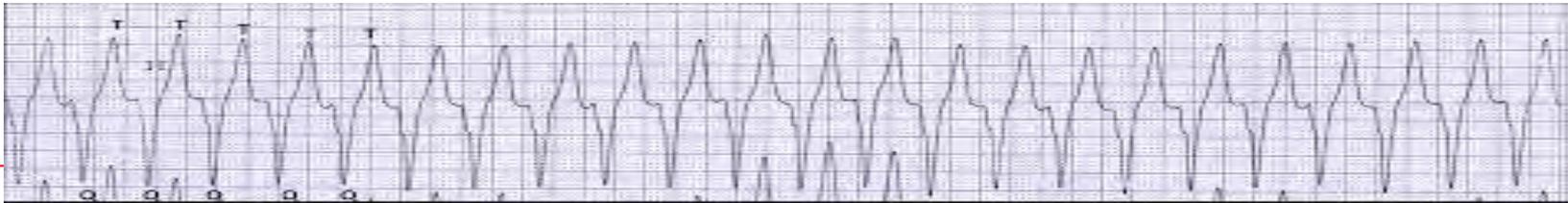
- **Classification internationale des maladies (ICD-10)**
- **Mortelle et non mortelle**

Flutter

TV

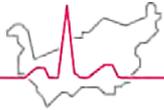
Arrêt cardiaque

Mort subite



# Méthode - *follow up*

---



Hôpital du Valais  
Spital Wallis

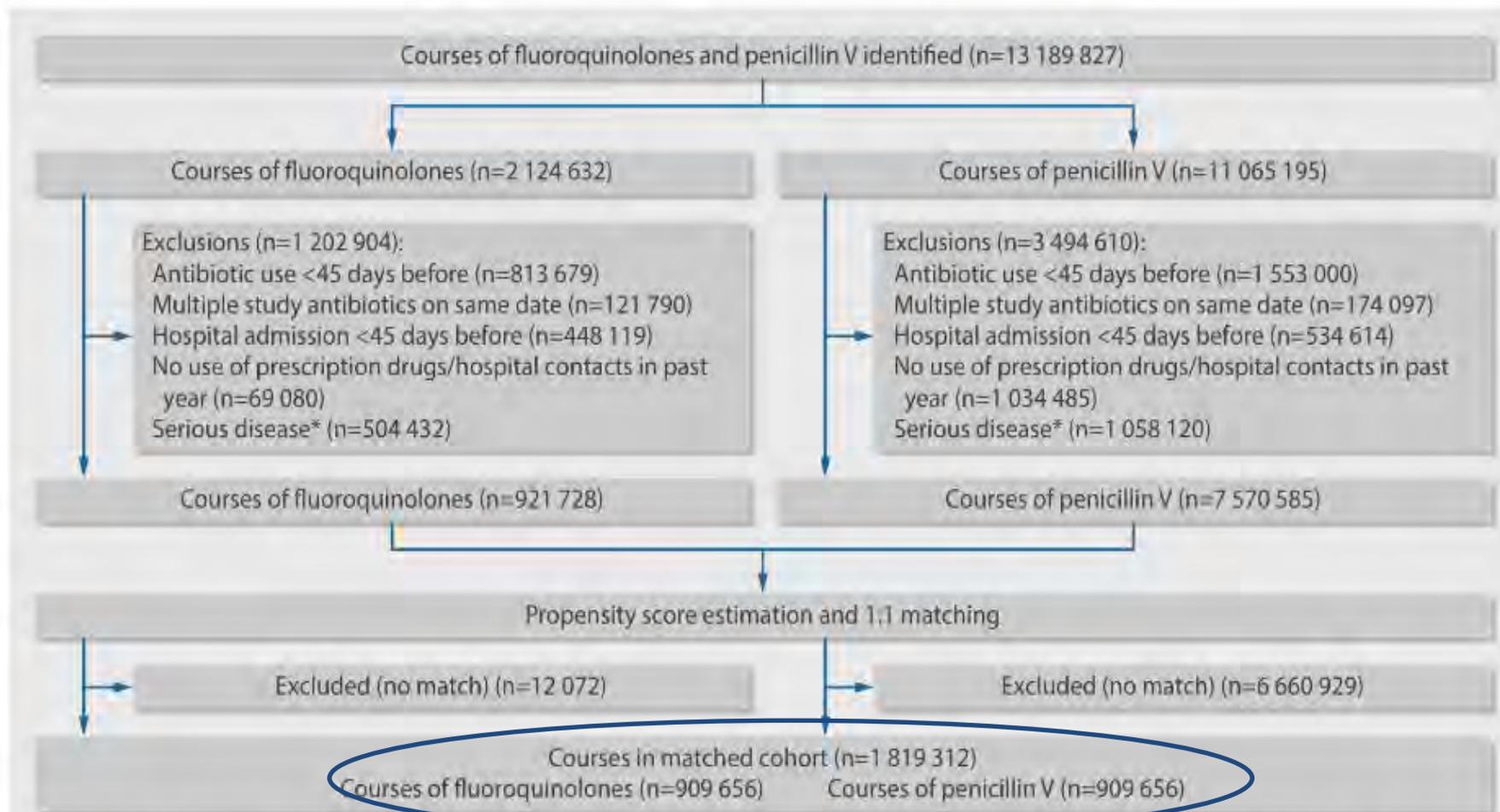
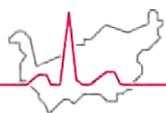
## ○ Follow up - durée:

### Index date (J0 de prescription)

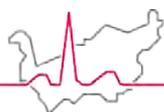
- 1) Current use: 0-7 jours
- 2) Intermediate use: 8-14 jours
- 3) Past use: 15-44 jours

## ○ Follow up - Fin:

- 1) Survenue d'arythmie sévère (*primary end point*)
- 2) Admission à l'hôpital
- 3) > 80 ans
- 4) 45 jours après la prescription J0
- 5) fin de l'étude
- 6) Décès

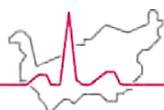


\*Including cancer, serious respiratory disease, serious neurological disease, congenital abnormalities/childhood conditions, liver disease, end stage renal disease, HIV/AIDS, other end stage illness, dementia, substance misuse, alcohol misuse, psychosis, and organ transplant



**Table 1 | Baseline characteristics of 1:1 propensity score matched cohort of treatment courses with oral fluoroquinolones and penicillin V. Values are numbers (percentages) unless stated otherwise**

Characteristics	Fluoroquinolones	Penicillin V	Standardised difference
No in cohort	909 656	909 656	
Country:			
Denmark	309 995 (34.1)	309 995 (34.1)	—
Sweden	599 661 (65.9)	599 661 (65.9)	—
Men	487 141 (53.6)	490 199 (53.9)	0.007
Mean (SD) age (years)	60.7 (10.7)	60.7 (10.6)	0.001
Calendar year:			
1997-99	50 272 (5.5)	50 141 (5.5)	0.001
2000-02	34 485 (3.8)	34 252 (3.8)	0.001
2003-05	52 011 (5.7)	51 663 (5.7)	0.002
2006-08	343 836 (37.8)	347 723 (38.2)	0.009
2009-11	303 971 (33.4)	302 381 (33.2)	0.004
2012-13	125 081 (13.8)	123 496 (13.6)	0.005
Periods:			
March-May	216 932 (23.8)	216 598 (23.8)	0.001
June-August	216 510 (23.8)	216 513 (23.8)	0.000
September-November	241 599 (26.6)	241 877 (26.6)	0.001
December-February	234 615 (25.8)	234 668 (25.8)	0.000
Medical history:			
Acute coronary syndrome	26 808 (2.9)	26 818 (2.9)	0.000
Other ischaemic heart disease	67 752 (7.4)	67 962 (7.5)	0.001
Heart failure/cardiomyopathy	24 804 (2.7)	24 540 (2.7)	0.002
Valve disorders	11 295 (1.2)	11 225 (1.2)	0.001
Cerebrovascular disease	33 189 (3.6)	32 314 (3.6)	0.005
Arterial disease	25 434 (2.8)	24 724 (2.7)	0.005
Arrhythmia	55 201 (6.1)	55 455 (6.1)	0.001
Renal disease	13 979 (1.5)	13 351 (1.5)	0.006
Other respiratory disease	56 327 (6.2)	56 572 (6.2)	0.001
Other psychiatric disorder	41 504 (4.6)	41 442 (4.6)	0.000
Cardiac surgery/invasive procedure in past year	9 614 (1.1)	9 606 (1.1)	0.000

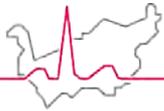


Hôpital du Valais  
Spital Wallis

Prescription drug use in previous year:

Angiotensin receptor blocker/angiotensin converting enzyme inhibitor	219 863 (24.2)	220 892 (24.3)	0.003
Dihydropyridine calcium channel blocker	103 684 (11.4)	103 388 (11.4)	0.001
Non-dihydropyridine calcium channel blocker	14 631 (1.6)	14 640 (1.6)	0.000
Loop diuretics	72 886 (8.0)	72 568 (8.0)	0.001
Other diuretics	109 336 (12.0)	109 186 (12.0)	0.001
β blockers	184 701 (20.3)	185 166 (20.4)	0.001
Anti-arrhythmic class I and III	5 131 (0.6)	5 235 (0.6)	0.002
Digoxin	13 772 (1.5)	13 750 (1.5)	0.000
Nitrates	48 657 (5.3)	48 738 (5.4)	0.000
Platelet inhibitors	166 141 (18.3)	166 356 (18.3)	0.001
Anticoagulants	34 739 (3.8)	34 957 (3.8)	0.001
Lipid lowering drugs	187 517 (20.6)	188 806 (20.8)	0.003
Oral antidiabetic drugs	63 478 (7.0)	63 574 (7.0)	0.000
Insulin	36 517 (4.0)	36 401 (4.0)	0.001
Antidepressants	130 600 (14.4)	129 820 (14.3)	0.002
Antipsychotics	22 080 (2.4)	22 210 (2.4)	0.001
Anxiolytics, hypnotics, and sedatives	215 226 (23.7)	215 983 (23.7)	0.002
β2 agonist inhalants	79 854 (8.8)	80 042 (8.8)	0.001
Corticosteroid inhalants	96 144 (10.6)	96 695 (10.6)	0.002
Xantines	5 057 (0.6)	5 110 (0.6)	0.001
Anticholinergic inhalants	25 043 (2.8)	24 984 (2.7)	0.000
Oral corticosteroids	92 834 (10.2)	93 694 (10.3)	0.003
Non-steroidal anti-inflammatory drugs	282 665 (31.1)	283 340 (31.1)	0.002
Opioids	169 024 (18.6)	168 357 (18.5)	0.002
Systemic hormone replacement therapy	118 786 (13.1)	119 718 (13.2)	0.003
Anti-osteoporotic drugs	23 948 (2.6)	24 111 (2.7)	0.001
Drugs for peptic ulcer/gastroesophageal reflux	208 592 (22.9)	209 157 (23.0)	0.001
No of prescription drugs used in previous year:			
0-4	376 232 (41.4)	373 530 (41.1)	0.006
5-9	291 144 (32.0)	293 242 (32.2)	0.005
>10	242 280 (26.6)	242 884 (26.7)	0.002

# Résultats



Hôpital du Valais  
Spital Wallis

**Table 2 | Risk of serious arrhythmia with oral fluoroquinolone compared with penicillin V use**

Drugs by period of use	Cases of arrhythmia	Incidence rate per 1000 person years	Rate ratio (95% CI)
Current use*:			
Fluoroquinolones	66	3.4	0.85 (0.61 to 1.18)
Penicillin V	78	4.0	1.00 (reference)
Indeterminate use†:			
Fluoroquinolones	39	2.5	1.13 (0.71 to 1.78)
Penicillin V	35	2.2	1.00 (reference)
Past use‡:			
Fluoroquinolones	108	1.8	1.08 (0.83 to 1.42)
Penicillin V	103	1.7	1.0 reference)

\*Days 0-7 after prescription.

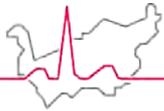
†Days 8-14 after prescription.

‡Days 15-44 after prescription.

Au total 429 cas  
d'arythmie grave

$$RR = (\text{taux d'arythmie dans la FQ}) / (\text{taux d'arythmie dans la PEN})$$

# Résultats



Hôpital du Valais  
Spital Wallis

**Table 3 | Subgroup analyses of risk of serious arrhythmia during current use of fluoroquinolones and penicillin V\***

Analyses	Fluoroquinolones		Penicillin V		Rate ratio (95% CI)	P value†
	Cases of arrhythmia	Incidence rate per 1000 person years	Cases of arrhythmia	Incidence rate per 1000 person years		
Primary analysis	66	3.4	78	4.0	0.85 (0.61 to 1.18)	
Sex:						
Women	23	2.6	18	2.0	1.27 (0.69 to 2.36)	0.13
Men	43	4.2	60	5.8	0.73 (0.49 to 1.08)	
Age (years):						
40-64	12	1.0	27	2.3	0.45 (0.23 to 0.88)	0.02
65-80	54	7.5	51	7.0	1.07 (0.73 to 1.57)	
History of cardiovascular disease:						
No	26	1.6	30	1.9	0.87 (0.52 to 1.47)	0.91
Yes	40	12.7	48	15.1	0.84 (0.55 to 1.28)	
Co-treatment with drug for torsades de pointes:						
No	54	3.0	60	3.3	0.91 (0.63 to 1.31)	0.43
Yes	12	12.3	18	18.8	0.65 (0.31 to 1.38)	
Country of residence:						
Denmark	30	4.6	30	4.6	1.00 (0.60 to 1.65)	0.42
Sweden	36	2.9	48	3.8	0.76 (0.49 to 1.17)	
Fluoroquinolone:						
Ciprofloxacin	56	3.5	78	4.0	0.88 (0.62 to 1.24)	0.61
All other fluoroquinolones	10	3.0	78	4.0	0.74 (0.38 to 1.43)	
Arrhythmia risk score‡:						
Low	3	0.3	6	0.6	0.50 (0.13 to 2.00)	0.66
Moderate	9	1.6	11	1.9	0.83 (0.34 to 2.01)	
High	54	14.2	61	15.9	0.89 (0.61 to 1.29)	

\*Days 0-7 after prescription.

†Test of homogeneity.

‡Categorised into three levels (by 10ths): low (1-5), moderate (6-8) and high (9-10).

# Discussion



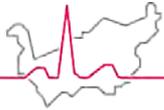
- 2 études *case-control*<sup>1 2</sup> ont conclut à un risque 2-4x élevé des arythmies avec des FQ **pas de comparaison!**
- 1 étude<sup>3</sup> de *cohorte* a rapporté à un risque 3x élevé pour l'arythmie ventriculaire avec l'utilisation seulement de la moxifloxacine, par rapport à l'Augmentin. **>30 jours de ttt !**
- 1 étude RCT<sup>4</sup> a comparé moxifloxacine vs levofloxacine chez des patients > 65 ans avec PAC -> profil cardiaque en termes de rythme comparable

<sup>1</sup>Lapi & al; Fluoroquinolones and the risk of serious arythmia; *Clin infect dis.* 2012.

<sup>2</sup>Zampon & al; effect of macrolide & fq on the risk of ventricular arythmia; *Drug saf.*2009.

<sup>3</sup>Chou et al; risk of cardiac arythmia among patients; *Clin infect dis.* 2015.

<sup>4</sup>Morganroth et al; A randomized trial comparing the cardiac rhythm safety; *chest* 2005.

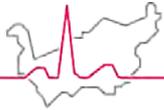


## Cette étude:

- Une antibiothérapie par quinolones en mode ambulatoire dans une population adulte sans maladie terminale n'augmente pas le risque de la survenue des arythmies malignes
- Plupart des ordonnances (env. 80%)
  - > **Ciprofloxacin**Donc résultats applicables à ce molécule

# Points Forts

---

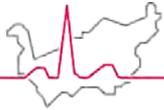


Hôpital du Valais  
Spital Wallis

- **Grande étude** (>900.000 prescriptions) dans 2 pays différents
- **Multipl**es Stratégies afin de **diminuer les facteurs de confusion** (score de propension, exclusion des patients polymorbides, patients avec d'autres antibiotiques concomitants)
- **Etude comparative** avec un ATB de référence qui n'a pas d' effet pro-arythmogène

# Limitations

---

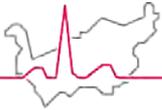


Hôpital du Valais  
Spital Wallis

- design observationnel
- biais dus à des erreurs de classification
- recueil d'informations insuffisantes au sujet de l'indication
- la durée et posologie du traitement ainsi que sur les facteurs de risque pouvant contribuer aux arythmies, notamment les troubles électrolytiques
- absence de protocole de validation des données
- exclusion des patients en milieu hospitalier et un suivi incomplet.

# Impression clinique

---



Hôpital du Valais  
Spital Wallis

**Quinolones en mode ambulatoire n'augmente pas le risque de survenue d'arythmies malignes dans une population adulte, résultats extrapolables pour la ciprofloxacine.**

Cependant, l'effet pro-arythmogène des quinolones chez les patients atteints d'infections graves nécessitant une hospitalisation reste inconnu.

