

Fluoroquinolone Antibiotics

The need for reductions in ciprofloxacin consumption

Antibiotic Resistance – An Urgent Problem

Antibiotic resistance is an urgent clinical and public health problem. Grim warnings of a return to the “pre-antibiotic era” where effective therapies for common infections will not be available seem more credible with each passing year. While the factors involved in the genesis and sustenance of antibiotic resistance are many and complicated, one thing is clear – as antibiotic consumption increases antibiotic resistance increases.

New Brunwickers, like other Canadians, are liberal prescribers and consumers of antibiotics. Several evaluations have revealed poor antibiotic prescription practices in Canada with estimates that as many as 50% of antibiotics are not indicated.^{1,2} These assessments are corroborated by evaluation of consumption rates in populations. In comparison to countries envied for their measured, careful approaches to antibiotic use we prescribe and consume at least twice as many antibiotics. While strides have been made in recent years to curb non-indicated antibiotic prescription especially for respiratory tract infections, there is a long way to go before we are able to describe ourselves as “measured” and “careful” with respect to antibiotic use.

Therapeutic Value of Fluoroquinolones

Fluoroquinolone antibiotics have been in widespread use for a relatively short time and have been extremely valuable and effective therapy for many conditions. In the hospital they are now an essential part of the armamentarium against many types of infections, in particular those caused by nosocomial Gram-negative bacilli.

In New Brunswick, fluoroquinolone consumption rates have increased markedly in recent years.

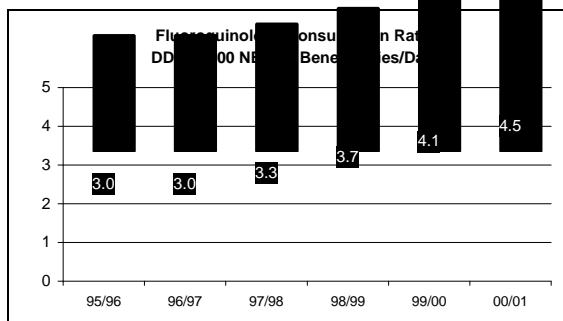


Figure 1

Figure 1 shows the consumption rate of fluoroquinolones measured in Defined Daily Dose (DDD) per 1000 NBPDP beneficiaries per day. This is the World Health Organization's system of measurement of population drug consumption. Figure 2 gives some context, demonstrating that these rates of fluoroquinolone consumption are some of the highest described in the world.

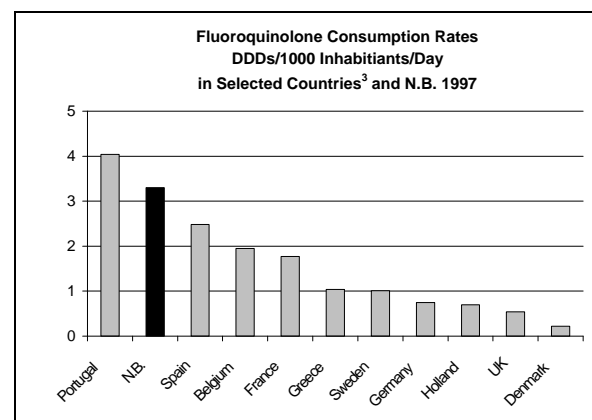


Figure 2

Ciprofloxacin has dominated the world and Canadian fluoroquinolone markets since its entry in the late 1980s. Marketed primarily for urinary tract infections but used in many other areas, it quickly became very popular with Canadian physicians. According to IMS Health there were 1,852,827 outpatient prescriptions for fluoroquinolones in 1998.

Ciprofloxacin has also been rapidly increasing as a proportion of total antibiotics consumed by NBPDP beneficiaries as can be seen in figure 3.

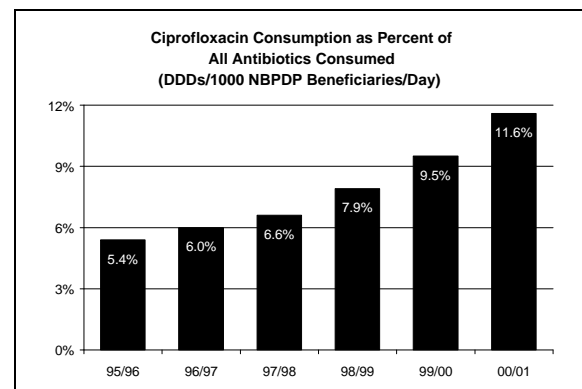


Figure 3

Consequences of Liberal Prescription - Resistance

Of course, the primary concern with high levels of fluoroquinolone consumption is the generation of fluoroquinolone resistance. Fluoroquinolone resistance levels in many pathogens have been increasing in Canada. While it is true that resistance to other classes of antibiotics is also increasing, the threat posed by fluoroquinolone resistance is arguably the most worrisome. A recent study from Ontario showing rising resistance in *S. pneumoniae* in elderly people even before the market launch of new fluoroquinolones for respiratory tract infections is cause for great concern.⁴ The value of fluoroquinolones in therapy of serious hospital acquired Gram negative infections cannot be understated and reservation of this class of agent when effective alternatives are available is a prudent course.

Potential Means of Reducing Consumption

Many initiatives aimed at reducing and improving antibiotic prescription have been undertaken in many Canadian jurisdictions in recent years. Physician and patient education, feedback, pharmacy based programs, and academic detailing have all been tried. While modest reductions in overall levels of prescription have been achieved the majority of the reduction has been in amoxicillin. This is not surprising as amoxicillin accounted for approximately one third of all antibiotics.

During this time fluoroquinolone, in particular ciprofloxacin, consumption has continued to rise. This trend of increasing consumption and the threat of resistance have lead to formulary restrictions in other jurisdictions. After a thorough review, the Ontario Drug Benefit program chose to remove ciprofloxacin from its full benefit list in February of this year. Similarly, ciprofloxacin reimbursement has been restricted in Nova Scotia. Significant decreases in consumption were seen after this policy was instituted.⁵ It appears that formulary restrictions are necessary in order to achieve meaningful reductions in prescription and consumption. Notably, there have been no reports from any Canadian jurisdictions of adverse health outcomes secondary to reduced fluoroquinolone consumption.⁶

Certainly, ciprofloxacin is an excellent and efficacious antibiotic – precisely the reason that it needs to be carefully used. The following conditions are appropriate indications:

Special Authorization Criteria for Ciprofloxacin

- Complicated urinary tract infections caused by resistant bacteria.
- Skin, soft tissue, bone and joint infections caused by **Gram negative** bacteria.
- Severe (“malignant”) otitis externa.
- Infections with *Pseudomonas aeruginosa* (susceptible strains – resistance is now common).
- Selected Patients with Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis with Risk Factors*
 - poor pulmonary lung function (FEV1 below 50% predicted)
 - age over 65
 - comorbid medical illness (CHF, DM, CRF, chronic liver disease)
 - chronic steroid use
 - antibiotic use in previous three months
 - malnutrition
 - prolonged duration of disease
 - 4 or more exacerbations per year

Prescriptions for ciprofloxacin written by urologists or infectious disease specialists do not require special authorization.

**Several full benefit alternatives such as amoxicillin/clavulanate, cefuroxime axetil, clarithromycin and azithromycin are also appropriate therapy for acute exacerbations of chronic bronchitis with risk factors*

References

1. Wang EE, Einarson TR, Kellner JD, Conly JM. Antibiotic prescribing for Canadian preschool children: evidence of overprescribing for viral respiratory infections. *Clin Infect Dis*. 1999 Jul;29(1):155-60.
2. Hutchinson JM, Jelinski S, Hefferton D, Desaulniers G, Parfrey PS. Role of diagnostic labeling in antibiotic prescription. *Can Fam Physician*. 2001 Jun;47:1217-24.
3. Cars O, Molstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet*. 2001 Jun 9; 357 (9271):1851-3.
4. Chen DK, McGeer A, de Azavedo JC, Low DE. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. *Canadian Bacterial Surveillance Network*. *N Engl J Med*. 1999 Jul 22;341(4):233-9.
5. MacCara ME, Sketris IS, Comeau DG, Weerasinghe SD. Impact of a limited fluoroquinolone reimbursement policy on antimicrobial prescription claims. *Ann Pharmacother*. 2001 Jul-Aug;35(7-8):852-8.
6. Anon. Antibiotic Resistance – Drug Quality and Therapeutics (DOTC) Bulletin. Antibiotic Review and Ontario drug Benefit Formulary Listing Changes, February 2001.

Antibiotiques fluoroquinolones

Le besoin de réduire la consommation de ciprofloxacine

Résistance aux antibiotiques – un problème urgent

La résistance aux antibiotiques est un problème clinique et de santé publique urgent. À mesure que les années passent, on craint un retour à l'ère « pré-antibiotiques », où il n'existera plus de thérapies efficaces pour traiter les infections courantes. Bien que les facteurs impliqués dans la genèse et la subsistance de la résistance aux antibiotiques soient nombreux et compliqués, une chose est claire : plus la consommation d'antibiotiques s'accroît, plus la résistance à ces médicaments augmente.

Les Néo-Brunswickois, comme les autres Canadiens, prescrivent et consomment des antibiotiques à loisir. Plusieurs études révèlent de piètres pratiques de prescription d'antibiotiques au Canada. En outre, dans 50 % des cas, les antibiotiques n'étaient pas indiqués.^{1,2} L'évaluation des taux de consommation de diverses populations confirment ces résultats. En comparaison avec les pays que nous envions pour leurs pratiques mesurées et attentives d'utilisation d'antibiotiques, nous prescrivons et consommons au moins le double d'antibiotiques. Bien que, au cours des dernières années, nous nous efforcions de ne pas prescrire des antibiotiques, surtout dans les cas d'infections respiratoires, nous sommes loin d'être « mesurés » ou « attentifs » en ce qui concerne leur utilisation.

La valeur thérapeutique des fluoroquinolones

Les fluoroquinolones, dont l'usage s'est très répandu en peu de temps, se sont avérées une thérapie très précieuse et efficace dans le traitement de nombreuses affections. Dans les hôpitaux, ils font désormais partie intégrante de la lutte contre de nombreux types de d'infections, en particulier celles causées par les bactéries Gram négatif nosocomiales.

Au cours des dernières années, les taux de consommation de fluoroquinolone ont augmenté de façon marquée au Nouveau-Brunswick.

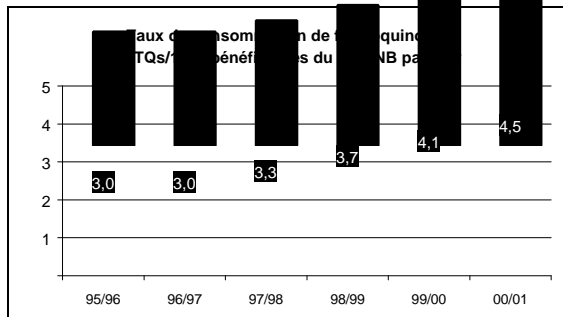


Figure 1

PMONB – Janvier 2002

La figure 1 illustre les taux de consommation de fluoroquinolones mesurées en doses thérapeutiques quotidiennes (DTQ) en fonction de 1000 bénéficiaires PMONB par jour. Ce système, qui est utilisé par l'Organisation mondiale de la santé, mesure la consommation de médicaments de la population. La figure 2 donne un certain contexte, démontrant que ces taux de consommation de fluoroquinolones sont décrits comme étant parmi les plus élevés au monde.

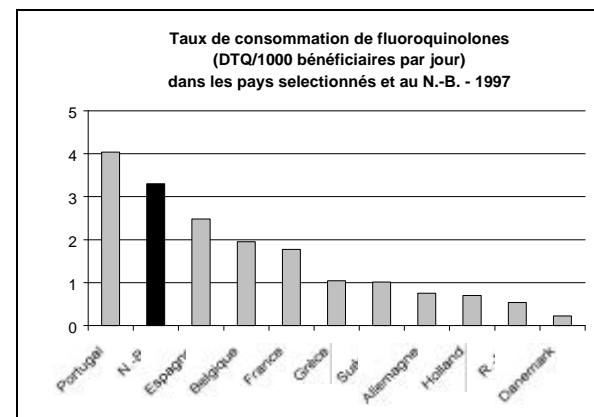


Figure 2

La ciprofloxacine a dominé les marchés mondiaux et canadiens de fluoroquinolones depuis son arrivée à la fin des années 80. Destinée principalement au traitement des infections urinaires, mais utilisée aussi à de nombreuses autres fins, elle est rapidement devenue très populaire auprès des médecins canadiens. Selon IMS Health, 1 852 827 malades externes se sont vus prescrire des fluoroquinolones en 1998.

L'usage de la ciprofloxacine a également augmenté rapidement dans la proportion de l'ensemble des antibiotiques consommés par les bénéficiaires du PNOMB, comme en témoigne la figure 3.

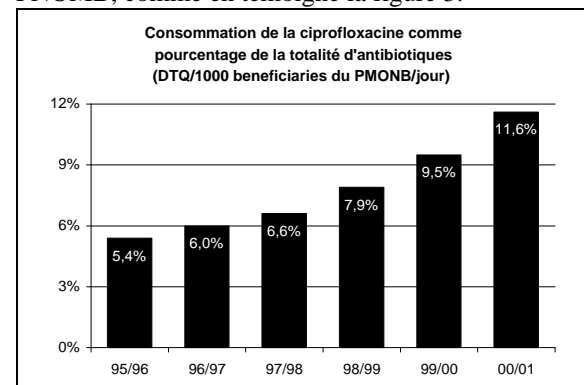


Figure 3

Conséquences de la prescription libérale : la résistance

Bien sûr, la principale préoccupation liée à la très grande consommation de fluoroquinolones est la résistance qu'elle entraîne. Les niveaux de résistance aux fluoroquinolones pour de nombreux pathogènes augmentent au Canada. Bien qu'il existe également une résistance aux autres classes d'antibiotiques, la menace que pose la résistance aux fluoroquinolones est, sans équivoque, ce qui inquiète le plus. Une étude récente menée en Ontario indiquant une résistance accrue au *S. pneumoniae* chez les personnes âgées, avant même le lancement de nouvelles fluoroquinolones pour le traitement des infections respiratoires, est une grande source de préoccupations.⁴ La valeur des fluoroquinolones dans la thérapie de graves infections Gram négatif hospitalières ne peut être minimisée. Il est donc prudent de ne pas utiliser ce type d'agent lorsqu'il est possible d'avoir recours à des solutions de rechange efficaces.

Moyens possibles de réduire la consommation

Au cours des dernières années, beaucoup de provinces canadiennes ont lancé de nombreuses initiatives dans le but de réduire et d'améliorer la prescription d'antibiotiques. Ils ont essayé d'informer les médecins et les patients, de tenir compte des rétroactions, d'établir des programmes axés sur les pharmacies et de fournir des détails universitaires. Bien qu'ils aient réussi à réduire modestement l'ensemble des niveaux de prescription, la réduction a surtout été notée pour l'amoxicilline – fait peu surprenant puisqu'elle compte pour environ le tiers des antibiotiques.

Pendant ce temps, la consommation des fluoroquinolones, en particulier la ciprofloxacine, continue à augmenter. Cette tendance et la menace de résistance ont mené à des restrictions aux formulaires pharmaceutiques dans d'autres provinces. Après un examen rigoureux de la question, le Programme de médicaments de l'Ontario a choisi d'enlever la ciprofloxacine de sa liste d'indemnité intégrale en février de cette année. La Nouvelle-Écosse a également pris les choses en main lorsqu'elle a décidé de limiter le remboursement de la ciprofloxacine. On a été témoin de réductions significatives après que cette politique a été établie.⁵ Il semble que des restrictions aux formulaires pharmaceutiques soient nécessaires pour réduire de façon significative la prescription et la consommation. Fait intéressant, aucune des provinces canadiennes n'a eu connaissance de problèmes de santé causés par la réduction de la consommation de fluoroquinolones.⁶

Il va sans dire, la ciprofloxacine est non seulement un excellent antibiotique, mais elle est aussi efficace. Il faut donc l'utiliser avec prudence. Son utilisation est appropriée dans les cas suivants :

Critères d'autorisation spéciale pour la ciprofloxacine

- Infections urinaires compliquées causées par une bactérie résistante
- Infections cutanées, des tissus mous, des os et des articulations causées par **la bactérie Gram négatif**
- Otite externe grave (« maligne »)
- Infections causées par *Pseudomonas aeruginosa* (souches susceptibles – résistance maintenant fréquente)
- Certains patients qui souffrent d'exacerbations aiguës de bronchite chronique avec des facteurs de risque*
 - piètre fonction pulmonaire (VEMS 1 inférieur à la valeur prévue de 50 %)
 - patient de plus de 65 ans
 - maladies débilitantes (défaillance cardiaque, diabète, insuffisance rénale, atteinte hépatite aiguë)
 - usage de stéroïde chronique
 - utilisation d'antibiotiques trois mois plus tôt
 - malnutrition
 - durée prolongée de la maladie
 - quatre exacerbations ou plus par année

Une autorisation spéciale n'est pas nécessaire pour la prescription de ciprofloxacine par des urologues ou des infectiologues.

**Plusieurs solutions de rechange à indemnité intégrale comme l'amoxicilline/clavulanate, le céfuroxime axetil, la clarithromycine et l'azithromycine sont également une thérapie appropriée pour les exacerbations aiguës de bronchite chronique avec facteurs de risque.*

Références

1. Wang EE, Einarson TR, Kellner JD, Conly JM. « Antibiotic prescribing for Canadian preschool children: evidence of overprescribing for viral respiratory infections », *Clin Infect Dis.*, n° 29-1 (juillet 1999), p.155-160.
2. Hutchinson JM, Jelinski S, Hefferton D, Desautels G, Parfrey PS. « Role of diagnostic labeling in antibiotic prescription », *Can Fam Physician*, n° 47 (juin 2001), p. 1217-1224.
3. Cars O, Molstad S, Melander. « A.Variation in antibiotic use in the European Union », *Lancet*, n° 357-9271 (9 juin 2001), p. 1851-1853.
4. Chen DK, McGeer A, de Azavedo JC, Low DE. « Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada . Canadian Bacterial Surveillance Network », *N Engl J Med.*, n° 341-4 (22 juillet 1999), p. 233-239.
5. MacCara ME, Sketris IS, Comeau DG, Weerasinghe SD. « Impact of a limited fluoroquinolone reimbursement policy on antimicrobial prescription claims », *Ann. Pharmacother*, n° 35– 7-8 (juillet-août 2001), p. 852-858.
6. Anon. *Antibiotic Resistance – Drug Quality and Therapeutics (DQTC) Bulletin*, Antibiotic Review and Ontario drug Benefit Formulary Listing Changes, février 2001.