

**Coordinador del
butlletí:**

Dr Jaume Sauleda

Edició intranet:

Dr Pascual Lozano, Dr
Francesc Puigventós

**Comissió
d'Infeccions**

Dra Ana Salas (Unitat
Malalties infeccioses de
Medicina Interna)

Dra Olga Hidalgo
(Medicina Preventiva)

Dr. Ricard Jordà (Cures
Intensives)

Dr. Pascual Lozano
(Cirurgia Vascolar)

D^a Mariona Marrugat (
Medicina Preventiva)

Dr. Francesc
Puigventós (Farmàcia)

Dr. Jordi Reina
(Microbiologia)

Dr. Jaume Sauleda
(Pneumologia)

Dr. Albert Pagan
(Cirurgia General i
Digestiva)

Dr. JCarlos de Carlos
(Pediatría)

Dr. Antoni Alomar
(Ginecologia)

Dr. Ginés Martínez
(Direcció Mèdica)

⊖ Lopinavir/Ritonavir: Nuevo antirretroviral. Informe de evaluación

Ana Salas, Francesc Puigventós, Asunción Boronat

⊖ Tobramicina solució para nebulizar. Informe de evaluació

Francesc Puigventós, Fran Comas, Juan Carlos de Carlos, Jaume
Sauleda, Pere Ventayol

⊖ Piperacilina-Tazobactam: Alternativas recomendadas

Comisión de infecciones

⊖ Memoria de actividad de 2001

Ana Salas, Pascual Lozano

LOPINAVIR/RITONAVIR

Informe para la Comisión de Infecciones del HUSD

Coordinadora: Ana Salas. Unidad Enfermedades Infecciosas. Autores del informe: Ana Salas, Francesc Puigventós, Asunción Boronat

7-03-2002

- SOLICITUD DE INCLUSION:

Ana Salas. Unidad Enfermedades Infecciosas. Fecha: Nov 2001

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Lopinavir/Ritonavir caps de 133,3 mg/33 mg. Nombre comercial: Kaletra (Lab Abbot). Envase de 180 capsulas. También existe un presentación en solución para pediatría con una concentración de 80 mg/ml (Lopinavir) y 20 mg/ml (Ritonavir). Envase de 5 frascos de 60 ml. Se almacena en nevera a temperatura entre 2°C-8°C. El precio para el hospital por envase: 394,74 euros.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1- **Indicaciones clínicas** aprobadas: Tratamiento de la infección por el VIH junto con otros agentes antirretrovirales.

Uso en pediatría: -No se dispone de información de los efectos de lopinavir/ritonavir en pacientes pediátricos de menos de 6 meses de edad, por lo que no se han establecido su seguridad y eficacia en este grupo de edad. -Se dispone de estudios en niños de 6 meses a 12 años de edad. Dichos estudios hasta la fecha no han demostrado problemas pediatría-específicos que limiten la utilidad de lopinavir/ritonavir.

Uso en pacientes geriátricos: -No se dispone de información específica sobre los efectos de lopinavir /ritonavir en pacientes geriátricos

4.2 **Mecanismo de acción.** Ritonavir y Lopinavir son inhibidores de las proteasas del VIH-1 y VIH-2. Lopinavir inhibe la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), reduciendo la maduración de las partículas virales, la actividad

antiviral del producto es debida al Lopinavir. Ambos fármacos, in vitro, son inhibidores de la isoforma CYP3A del citocromo P450. In vivo, el Lopinavir se metaboliza rápidamente por este CYP3A y el Ritonavir inhibe su metabolismo por lo que a dosis bajas aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de Lopinavir. Después de una dosis de Kaletra (400 mg de Lopinavir y 100 mg de Ritonavir) se objetiva un aumento de la AUC de 105 veces del Lopinavir comparado con la administración de 400 mg de Lopinavir sólo. La combinación de los dos fármacos a dosis de 400/100, es lo que constituye el fármaco en estudio denominado KALETRA.

4.3 **Posología.** Dosis usual 133,3 mg /33 mg, tres cápsulas cada 12 h. Duración de tratamiento: indefinido. La dosis puede aumentarse a 533 mg de lopinavir y 133 mg de ritonavir (4 cápsulas) dos veces por día con comida cuando se usa en combinación con efavirenz o nevirapina.

4.4 **Farmacocinética.** -*Absorción:* La absorción de la combinación de lopinavir y ritonavir mejora con los alimentos. La administración con una comida de alto contenido graso aumenta el área bajo la curva (AUC) de lopinavir en un 97% y la concentración máxima (C_{max}) en un 43% para la presentación en cápsulas blandas y en un 130% y 56% respectivamente para la solución oral.

-*Metabolismo:* In vitro, Lopinavir es metabolizado rápidamente en 3 metabolitos por el CYP3A: M-1, M-3 y M-4, estos metabolitos son menos activos que el Lopinavir. Ritonavir es un potente inhibidor de CYP3A e inhibe el metabolismo del Lopinavir aumentando sus niveles. Los pacientes tratados con Kaletra durante 12 semanas tienen niveles estables valle que exceden la IC50 del HIV wild-type (0,07 microgr/ml) más de 50 veces

-*Concentración plasmática (pico):*

Lopinavir: 9.6± 4.4 microgramos/ ml.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

5A. Eficacia microbiológica

-Sensibilidades microbiológicas según datos publicados: Los virus resistentes a otros IP son sensibles a Lopinavir. No se han descrito mutaciones que confieran resistencia cruzada. **-Sensibilidades microbiológicas locales.** No procede

5B. Eficacia clínica

5.1 Ensayos clínicos disponibles.

-ESTUDIO EN PACIENTES NAIVES. ESTUDIO M98-863. Estudio fase III, randomizado, doble ciego compara Lopinavir/Ritonavir con Nelfinavir (gold estándar) en combinación con d4T/3TC, en pacientes naives. Se analiza la eficacia en términos de respuesta virológica (proporción de pacientes con <400 copias a la semana 34) y duración hasta la semana 48.

M98-863: N° de pacientes: 653. Características demográficas semejantes

	Lopinavir/Ritonavir	Nelfinavir
CD4	260	258
HIV-RNA	4,9 log	4,9 log
Interrupción tto	17%	24%

M98-863: Resultados (semana 48)

	Lopinavir/Ritonavir	Nelfinavir	p	NN T
PCR-HIV<400 intencion de tratar	75%	63%	P<0,001	8,3
PCR-HIV<400 tratados	93%	82%	P<0,001	9,1
PCR-HIV<50 intencion de tratar	67%	52%	P<0,001	6,7
PCR-HIV<50 tratados	83%	68%	P<0,001	6,7
CD4 (aumento)	207	195	ns	--

-A las 48 semanas el 75% de los pacientes con Lopinavir/Ritonavir vs 63% en Nelfinavir tenían menos de 400 copias.

P<0,001.(análisis por intención de tratar).- Los resultados si se considera pacientes en tratamiento son 93% y 82% en los pacientes tratados con Lopinavir/Ritonavir vs Nelfinavir respectivamente p<0,001. - Pacientes con < 50 copias (semana 48): Intención de tratar 67 % Lopinavir/Ritonavir y 52% Nelfinavir Tratados : 83% Lopinavir/Ritonavir vs 68 % Nelfinavir- Todos los datos muestran una p<0,001. - Cambio en CD4: (semana 48). Incrementos de 207 cel/mm³ y 195 cel /mm³ el Lopinavir/Ritonavir y Nelfinavir respectivamente,

-Incidencia de resistencias a la semana 48: Se determinaron las resistencias genotípicas en los pacientes que presentaron PCR_HIV > 400 copias en alguna determinación (42 pacientes de Lopinavir/Ritonavir y 78 pacientes en Nelfinavir). Se definió como resistencia a las mutaciones D30N o L90M para Nelfinavir y cualquier mutación primaria para Lopinavir. Se pudieron analizar 31 pacientes con Lopinavir que no mostraron mutaciones y 64 de los de Nelfinavir en los cuales se desarrollaron las mutaciones descritas en 20 (mutaciones que se asocian a resistencia clínicamente significativa)

-Efectos adversos: Diarrea 16% Lopinavir, 17% Nelfinavir. Nauseas, 7% vs 5% (NS). Dolor abdominal, cefalea, astenia, vómitos (< 5% cada) con diferencia NS. -Anomalías de laboratorio: Los cambios en niveles de glucemia (<250), GOT/GPT (> 5 veces VN) y amilasa (> 2 VN) aparecieron en menos del 5% de los pacientes y no hubo diferencia significativas entre los 2 grupos. Colesterol > 300, 9% en pacientes en Lopinavir/Ritonavir y 5% en Nelfinavir (NS) TGR (>750) se dio en 9% de Lopinavir/Ritonavir vs 1% de pacientes en Nelfinavir con p<0,001

-ESTUDIO M97-720. -100 pacientes. Tratamiento en combinación con NRTIs. 156 semanas en pacientes naives. Media HIV-RNA 4,9 log (3,7-6). Media CD4 338 (3-918). Abandonan el estudio 15 pacientes 3 en relación con efectos adversos y 12 por otras razones.

M97-720. Resultados

	Semana 108	Semana 156	Semana 144
PCR-HIV<400 intencion de tratar	80%	75%	

PCR-HIV tratados	99%	99%
PCR-HIV <50 intencion de tratar		76%
PCR-HIV <50 tratados		96%

ESTUDIOS EN PACIENTES TRATADOS PREVIAMENTE: ESTUDIO-M97-765

- Pacientes tratados previamente con 1 IP. Fase II, randomizado, doble ciego de Kaletra en combinación con Nevirapina y 2 NRTIs durante 96 semanas. Eran pacientes que habían fracasado con un PI + 2NRTIs durante mas de 3 meses y que no habían recibido NNRTIs con PCR-HIV 1000-100000 copias/ml. Se comparan dos dosis de Lopinavir/Ritonavir: 400/100 bid vs 400/200 bid. Se cambia el PI por Lopinavir/Ritonavir y a los 15 días se añade Nevirapina y se ponen 2 NRTIs (1 debe ser naive) -Características de los pacientes: HIV-RNA mediana 4 log (2,9-5,8); CD4 mediana 349 (72-807).-Total pacientes: 70. Abandonos de tratamiento 8 y 7 pacientes que se estiman relacionados con le fármaco en estudio en 3 y 1 caso respectivamente

M97-765. Resultados semana 96

	400/100	400/200
PCR-HIV <400 Intención de Tratar	65%	61%
PCR-HIV tratados	81%	
CD4 (Aumento)	277	149

-Efectos adversos: Diarrea 25%, Astenia 6%, Reflujo GE 3%, Nauseas 3%. Metabólicos: Glucosa > 250 3%; Colesterol > 300...22%; Triglicéridos > 750...22%; GOT/GPT > 5 veces VN.....11%; Amilasa > 2 veces VN.....6 %

PROGRAMA DE USO EXPANDIDO: - **ESTUDIO M99-046:** -Estudio multicéntrico de uso expandido de Kaletra en combinación con otros antirretrovirales en pacientes previamente tratados realizado en 51 Hospitales españoles. Incluye 2077 pacientes. -Características de los pacientes 22% grupo A, 23% GRUPO B, 44,3 % grupo C (SIDA). Media CD4: 277 (44% menos de 200 CD4). Media PCR-HIV 4,37 log. -Los pacientes habían tomado como media 2,8 PIs, 4,3 NRTIs y 1,1 NNRTIs previamente a la entrada en el estudio. Los fármacos que se usaron con

mayor frecuencia asociados de Kaletra fueron: D4T (55,2%), Abacavir (51,4%), DDI (51,2%), Lamivudina (33,5%), Efavirenz (21,1%)-Sujetos analizables 1772 a la semana 24. 3,1 % dejan el tto debido a efectos adversos.

- ESTUDIO M99-046. Efectos adversos importantes

Reacción alérgica.2

Hepatitis 7

Pancreatitis 3

Insuficiencia hepática 2

Sª Cushing 4

Hiperlipemia 2

5.4 Evaluación de fuentes secundarias.

Según la última actualización, en Febrero de 2002, de las "Directrices para el empleo de fármacos antirretrovirales en adultos y adolescentes VIH +" elaboradas por la Comisión sobre Prácticas Clínicas para el Tratamiento de la infección por VIH perteneciente al Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos (DHHS) y la fundación Henry J. Kaiser Family, el Lopinavir/Ritonavir se describe como uno de los fármacos incluidos en las terapias antirretrovirales de gran actividad (TARGA) enérgicamente recomendadas para el inicio de tratamiento en pacientes naive (que no han recibido fármacos antirretrovirales con anterioridad) con infección por VIH asociado a dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos. Cabe recordar que las opciones de regímenes terapéuticos de gran eficacia recomendados en la actualidad por los expertos son : 1 IP + 2 INTI, 1 INNTI + 2 INTI o 3 INTI.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

6.1 Descripción de los efectos secundarios más significativos

6.2 **-Interacciones.** Es importante porque interacciona con la mayoría de medicamentos que se metabolizan por el CYP3A y debe tenerse en cuenta. (Ver lista en ficha técnica)

-Precauciones y contraindicaciones: No debe utilizarse en casos de hipersensibilidad conocida. El riesgo-beneficio debe ser considerado en los siguientes casos:

-Pacientes diabéticos, puede requerir aumento de las dosis de Insulina o antidiabéticos orales, puede precipitar una diabetes latente, precaución en los pacientes con historia familiar de diabetes

-Hemofilia B (aunque una relación causal no se ha establecido, se ha informado de aumento de sangrado que incluye hematomas y hemartros en pacientes hemofílicos que reciben IPs >>

-Deterioro de la función hepático o Hepatopatía crónica VHB + y/o VHC +. El Lopinavir se metaboliza principalmente en el hígado; los pacientes con Hepatopatía crónica pueden tener niveles elevados en plasma y, por tanto, aumento de toxicidad. Se recomienda usar con cautela en ptes con Hepatopatía crónica

-Precauciones de empleo en casos especiales, pediatría, embarazo, ancianos, I., Renal,etc Ya se han descrito antes.

7.- AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento/ día y coste/ tratamiento completo. Comparación con la terapia de referencia a dosis usuales. Solo coste de medicación .

Coste tratamiento anual, en euros

	Ritonavir (Norvir)	Indinavir (Crixivan)	Nelfinavir (Viracept)	Lopinavir /Ritonavir (Kaletra)
dosis/ día	600 mg/12h	400 mg/8h	750 mg/8h	400/100 mg/12h
coste anual	3511 euros	3409 euros	3836 euros	4737 euros

El coste anual de un tratamiento con Lopinavir/Ritonavir es de 4737 euros (788.000 ptas). Entre un 19 % y un 28 % más alto que otros IP:

7.2 Coste eficacia. Cuando sea posible se calculará en base al NNT:

Según el estudio M98-863, el NNT es de 6,7 a 9,1, según los diferentes resultados. El coste eficacia incremental respecto a

Nelfinavir sería del orden de 6.037-8.199 euros (1.004.422 a 1.364.215 ptas)

7.3 Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en H. Son Dureta, coste estimado anual. Actualmente hay unos 49 pacientes adultos y 5 pacientes pediátricos en tratamiento en HUSD. Se estima que podemos llegar a tener 75 pacientes esta cantidad en el año 2002 y posiblemente aumente en los próximos años.

7.4 Estimación del impacto económico global para el hospital en base a costes reales del medicamento. El aumento estimado de gasto anual para el hospital es del orden de 63.070-92.960 euros (de 10.494.000 a 15.467.000 ptas).

7.5 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de atención primaria. no procede

8.- AREA DE CONCLUSIONES

8.1 Resumen de los aspectos más significativos.

Nuevo IP que carece de resistencias cruzadas con los demás. Datos de eficacia mejores que otros IP. Buen perfil de seguridad en relación a otros IP. Elevado número de interacciones farmacológicas que puede limitar su uso en muchos pacientes. Menos experiencia de uso a largo plazo que los demás. Menos estudios publicados.

8.2 Condiciones de uso en el hospital.

Se propone:

Incluir el Lopinavir/Ritonavir en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital con las siguientes indicaciones:

-Infección HIV con criterios de tratamiento (IO previas o CD4< 350 o PCR-HIV> 50.000 copias/ml asociado a otros antirretrovirales (2NRTIs) en pacientes naives

-En pacientes pretratados con intolerancia a otros fármacos o resistencia clínica o documentada mediante test de resistencias genotípicas: Asociado a otros antirretrovirales según protocolos

8.3 Indicaciones y servicios aprobados

Recomendación final realizada para la toma de decisiones, haciendo constar:-

- Indicaciones y servicios en los que se aprueba el fármaco. Servicio de medicina interna, unidad enfermedades infecciosas
- Inclusión en algún protocolo terapéutico: Si
- Especificar si se recomienda algún seguimiento o control de uso

8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco: No

8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PET (Programa de Equivalentes Terapéuticos): No

9.- BIBLIOGRAFÍA

1. Abbott Laboratories. Kaletra (lopinavir-ritonavir) package insert. North Chicago, IL; 2000.
2. Sham HL, Kempf DJ, Molla A, et al. ABT-378, A highly potent inhibitor of the human immunodeficiency virus protease. *Antimicrob Agents and Chemother* 1998;42:3218-24.
3. Bertz R, Lam W, Brun S, et al. Multiple-dose pharmacokinetics (PK) of ABT-378/ritonavir (ABT-378/r) in HIV+ subjects. Presented at the 39th interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, San Francisco, CA, September 26-29, 1999.
4. Kumar GN, Jayanti V, Lee RD, et al. In vitro metabolism of the HIV-1 protease inhibitor ABT-378: species comparison and metabolite identification. *Drug Metab and Dispos* 1999;27:86-91.
5. Fichtenbaum C, Gerber J, Rosenkranz S, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and selected HMG-CoA reductase inhibitors. Presented at the 7th conference on retroviruses and opportunistic infections, San Francisco, CA, January 30-February 2, 2000.
6. Panel on Clinical Practices for the Treatment of HIV Infection. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. *Ann Intern Med* 1998;128:1079-1100. (Available from www.hivatis.org [updated February 5, 2001]).
7. Aarnoutse RE, Burger DM, Hugen PWH, et al. A pharmacokinetic study to investigate the influence of efavirenz on a BID indinavir/ritonavir regimen (800/100 mg) in healthy volunteers. Presented at the 40th interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Toronto, Ontario, Canada, September 17-20, 2000.
8. Carrillo A, Stewart KD, Sham HL, et al. In vitro selection and characterization of human immunodeficiency virus type 1 variants with increased resistance to ABT-378, a novel protease inhibitor. *J Virol* 1998;72:7532-41.
9. Condra J, Petropoulos C, Ziermann R, et al. Drug resistance and predicted virologic responses to human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor therapy. *J Infect Dis* 2000; 192:758-65.
10. Stryker R, Brun S, King M, et al. Kaletra (ABT-378/Ritonavir) in antiretroviral naïve HIV+ patients: follow-up beyond two years and viral load suppression below 3 copies/ml. Presented at the 5th international congress on drug therapy in HIV infection, Glasgow, Scotland, October 22-26, 2000.
11. Johnson M, Beall G, Bradley A, et al. A Phase III, randomized, double-blind trial of Kaletra (ABT-378/r) + Stavudine (d4T) and Lamivudine (3TC) vs. Nelfinavir + d4T/3TC. Presented at the 5th international congress on drug therapy in HIV infection, Glasgow, Scotland, October 22-26, 2000.
12. Feinberg J, Brun S, Marsh T, et al. Durable suppression of HIV+ RNA after two years of Kaletra (ABT-378/ritonavir) therapy in single protease inhibitor experienced patients. Presented at the 5th international congress on drug therapy in HIV infection, Glasgow, Scotland, October 22-26, 2000.
13. Rockstroh J, Brun S, Bertz R, et al. Kaletra (ABT-378/ritonavir) and Efavirenz: 48-week safety/efficacy evaluation in multiple PI experienced patients. Presented at the 5th international congress on drug therapy in HIV infection, Glasgow, Scotland, October 22-26, 2000.
14. Clumeck N, Brun S, Sylte J, et al. Kaletra (ABT-378/r) and Efavirenz: one-year safety/efficacy evaluation and phenotypic breakpoints in multiple-PI-experienced patients. Presented at the 8th conference on retroviruses and opportunistic infections, Chicago, IL, February 4-8, 2001.
15. Reitmayer R, Rode R, Bernstein B, et al. Initial efficacy results from the Kaletra (formerly known as ABT-378/r) early-access program. Presented at the 8th conference on retroviruses and opportunistic infections, Chicago, IL, February 4-8, 2001.
16. Kessler H, Brun S, King M, et al. Analysis of safety data from ABT-378/ritonavir in two Phase II clinical trials. Presented at the XIII international AIDS conference: AIDS 2000, Durban, South Africa, July 9-14, 2000.
17. Youle M, Mocroft A, Johnson M, et al. Lipid profiles in patients on ritonavir/indinavir-

containing salvage regimens. Presented at the 39th interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, San Francisco, CA, September 26-29, 1999.

18. Agouron Pharmaceuticals, Inc. Viracept (nelfinavir) package insert. La Jolla, CA; 1999.
19. Abbott Laboratories Inc. Norvir (ritonavir) package insert. North Chicago, IL; 1999.
20. Glaxo Wellcome Inc. Agenerase (amprenavir) package insert. Research Triangle Park, NC; 1999.
21. Merck & Co., Inc. Crixivan (indinavir) package insert. West Point, PA; 1999.
22. Roche Pharmaceuticals. Fortovase (saquinavir) package insert. Nutley, NJ; 1997.
23. Cardinale V, ed. Drug topics redbook. Montvale, NJ: Medical Economics Co. Inc, 2001.
24. "Directrices para el empleo de fármacos antirretrovirales en adultos y adolescentes VIH +" Comisión sobre Prácticas Clínicas para el Tratamiento de la infección por VIH perteneciente al Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos (DHHS) y la fundación Henry J. Kaiser Family; 2002.

Tobramicina Solución para Nebulizador (TSN)

Informe para la Comisión de Infecciones y política antibiótica HUSD

20-02-2002

Coordinador: Francesc Puigventós. Autores del informe: Francesc Puigventós, Fran Comas, Juan Carlos de Carlos, Jaume Sauleda, Pere Ventayol

1.- Identificación del fármaco :

Tobramicina 300 mg solución para nebulizador (TSN)

2.- Solicitud:

Dr. Togores. Servicio de Neumología. 4-7-01.

3.- Area descriptiva del medicamento

-Tobramicina solución para nebulizador (TSN) para uso por vía inhalatoria. Nombre comercial TOBI 300 mg/5ml solución para nebulizador caja 56 ampollas monodosis. Coste para el hospital (P.V.L -2% descuento+4 % de IVA): 405.208 pts. Grupo Terapéutico: J01H: Antibióticos aminoglucósidos

-Tobramicina TSN, es una solución de Tobramicina en que se han ajustado varias características físico-químicas: la osmolaridad (158-183 mOsm/l) y el pH de la solución (6,0) y carece de conservantes (fenol, bisulfitos), con el fin de mejorar la tolerancia.

4.- Area de acción farmacológica.

Indicación clínica formalmente aprobada en España: Tratamiento de larga duración de las infecciones pulmonares debidas a *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes de 6 años de edad o mayores, con fibrosis quística.

Mecanismo de acción. Antibiótico aminoglucósido bactericida activo contra enterobacterias y contra *P.aeruginosa*, *H. influenzae* y *S. aureus*. Son gérmenes no susceptibles: *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Alcaligenes xylosoxidans*.

Posología. La dosis de Tobramicina-TSN recomendada para adultos y para niños es de una ampolla (300 mg de Tobramicina) dos veces al día durante 28 días. Se

administra vía inhalatoria mediante nebulizador, durante aproximadamente 15 minutos. La dosis no se ajusta según peso corporal.

Duración tratamiento: Después de 28 días debe interrumpirse su administración durante los siguientes 28 días y seguir con nuevos ciclos de forma indefinida mientras el paciente obtenga beneficio clínico

5.- Evaluación de la eficacia

5.1 Eficacia microbiológica. La concentración de tobramicina aerosolizada en el esputo para la supresión de *P. aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística requiere niveles de 10 veces la CMI para suprimir crecimiento 25 veces la CMI como bactericida. Estas concentraciones se superan a nivel local cuando se administra vía aerosol.

Inducción de resistencias. En los pacientes con tratamiento de tobramicina inhalada se produce una disminución de susceptibilidad a *P aeruginosa*. A los 6 meses el número de pacientes con *Pseudomonas* con niveles de resistencia a Tobramicina >16 mcg/mL (punto de corte de resistencia para la vía parenteral) pasó de 13 % a 23 % en el grupo Tobramicina-TSN, versus 10 % a 8 % en el grupo placebo (Lipuma JJ 2001). El significado clínico de este aumento de resistencias es dudoso pues los niveles locales vía inhalada son muy altos. La terapia intermitente con descansos a meses alternos parece que permite recuperar la sensibilidad, pero solo de forma muy ligera y el efecto se pierde al año de tratamiento (Lipuma JJ 2001). Un estudio muestra que se recupera la sensibilidad después de un año sin tratamiento. (Lipuma JJ 2001). Se ha señalada aumento de aislamientos de *Aspergillus*. (Lamb HM Dis Manage Health Outcomes,1999).

5.2 Eficacia clínica. Ensayos clínicos.

a-Comparación con placebo. (Ramsey WB, NEJM 1999). Es el estudio principal, 520 pacientes fueron aleatorizados para recibir Tobramicina-TSN o placebo durante 4 semanas seguido de 4 semanas de descanso, un total de 3 ciclos, total 24 semanas. Las características de los pacientes fueron: mayores de 6 años, edad media 21 años, con FEV 1 basal > del 25

% y < del 75 % del valor de referencia. Se valora a las 20 semanas FEV 1 , densidad de *P.aeruginosa* en esputo de paciente, tasas de hospitalización y requerimientos de antibióticos antipseudomónico vía intravenosa, con diferencias favorables al grupo de Tobramicina-TSN. Resultados en tabla 1

Tabla 1 (Ramsey WB, NEJM 1999:)				
Medidas de la eficacia	Eficacia evaluada a las 20 -24 semanas		Significación	NNT
	Grupo Tobramicina-TSN :258 pacient.	Grupo placebo: 262 pacientes		
Objetivos primarios:				
FEV1**:	Aumento 10 %	Disminución 2 %	p<0,001	-
Densidad Pseudomona esputo	-0,8 log CFU/g	+0,3 log CFU/g	p<0,001	-
Objetivos secundarios:				
Ingreso hospitalario	37 %*	45 %*	p sig	12,5
Duracion hospitalización	5,1 días	8,1 días	p sig	-
Req de antibiot IV % pac	39 %*	52 %*	p sig	7,7
Req de antibiot IV duración	9.6 días	14,1 días	p sig ^o	-

* Pacientes con TSN presentaron un 26 % menos de probabilidad de ingresar (IC95%: 2%-43%) y un 36 % menos de probabilidad de recibir antibióticos iv (IC95%: 17%-51%). **En el subgrupo de pacientes de 6 a 12 años no se presentaron diferencias de eficacia respecto al FEV1. ***La seguridad y eficacia no ha sido estudiada en pacientes menores de 6 años, pacientes con FEV 1 pronosticado de <25% o >75%, o pacientes colonizados con Burkholderia cepacia.

El seguimiento abierto de los pacientes del mismo estudio a 96 semanas (Ramsey Congreso Europeo de FQ 1999), muestra buen perfil de seguridad, se mantiene la mejora de la función pulmonar (4,8 % de FEV1 en la semana 92).

Comparación con Colistina. (Hodson ME, European Conference CF, 2000). Hay un estudio comparativo entre Colistina y tobramicina-TSN inhaladas, con 115 pacientes aleatorizados, no ciego y seguimiento de 28 días. Se mira FEV1 y densidad de Pseudomona es esputo. El FEV 1 mejora en el grupo tratado con Tobramicina-TSN y no en el tratado con Colistina, mientras que la eficacia microbiológica es similar en ambos tratamientos. El grupo con Tobramicina-TSN presenta más efectos secundarios (37,7%) que Colistina (10 %). Tobramicina-TSN induce mayor disminución de susceptibilidad de las cepas de Pseudomonas.

Tabla 2 (Hodson ME, European Conference CF, 2000)				
Medidas de la eficacia	Eficacia evaluada a las 4 semanas		Significación	NNT
	Grupo Colistina: 62 pacientes	Grupo Tobramicina TSN: 53 pacientes		
FEV1:	Aumento 0,37 %	Aumento 6,70 %	0,008	-
Densidad Pseudomon a esp	-0,59 log CFU	-0,86 log CFU	ns	-

5.3 Metaanálisis y otros estudios. Un metaanálisis de la Cochrane incluye analiza 10 ensayos y 758 paciente (dos ensayos son con colimicina, cuatro con tobramicina, dos con gentamicina y dos con otros antibióticos). Se concluye que el tratamiento antibiótico inhalado anti-Pseudomonas mejora la función pulmonar y reduce la frecuencia de exacerbaciones e ingresos hospitalarios.. La mayor evidencia de eficacia es con Tobramicina y se ha

usado a dosis diarias entre 40 mg y 1800 mg. (Ryan G Cochrane review 2000). En un estudio reciente Tobramicina amp 80mg /12 h administrada vía inhalatoria fue eficaz en erradicar la infección por Pseudomonas en una serie de 14 de 15 pacientes. (Ratjen F, 2001)

5.4 Evaluación de fuentes secundarias.

-Consenso grupo español (de Gracia J, Med Clin, 2001). Se ha publicado un documento de consenso sobre antibióticos nebulizados en fibrosis quística de un grupo de expertos de 18 hospitales españoles en el que se expone "*Colistina...*, su ventaja principal es que es un antibiótico contra el que *P. aeruginosa* raramente desarrolla resistencias, lo que para algunos autores lo convierte en antibiótico de primera elección "... Las recomendaciones principales son "Los antibióticos de primera línea para administrar por vía nebulizada en pacientes con fibrosis quística son la Colistina (1,3 mill de U cada 12 h) y la Tobramicina (100-200 mg/12h)... En la infección bronquial crónica por *P. aeruginosa* tratamientos intermitentes con ciclos de 4 semanas a dosis elevadas (Tobramicina-TSN) son eficaces y con menor aparición de resistencias"

-Consenso grupo europeo.(Doring G EUR Respir J 2000) : Esta indicado el tratamiento en aerosol en paciente con infección crónica por *P. aeruginosa*. "presencia de *P aeruginosa* en el árbol bronquial durante al menos 3 cultivos positivos realizados con al menos 1 mes de intervalo acompañada de signos directos o indirectos de infección,...". Colistina es el antibiótico más usado en Gran Bretaña, Italia, Francia, Países Bajos y Dinamarca. En Alemania se usa más Tobramicina" El mayor efecto secundario de los antibiotico nebulizados es el broncoespasmo "Colistina de 1 millón U dos veces al día o Tobramicina 80 mg a 160 mg dos veces al día es seguro". "Tobramicina a 300 mg dos veces al día en meses alternos se ha mostrado seguro". "Puede desarrollarse resistencia de *P.aeruginosa* a Tobramicina. Hay poca evidencia de resistencia a Colistina"

6. Evaluación de la seguridad

-Efectos adversos. Tobramicina-TSN vía

inhalada presenta buena tolerancia a nivel renal y ótico.

-En un estudio comparativo los efectos adversos que fueron superiores en el grupo Tobramicina-TSN que en grupo placebo Tinnitus 3,1 % y alteración e la voz 12%. El más frecuente y similar al grupo placebo fue Hemoptisis 26,7 % (Ramsey BW 1999)

-En otro estudio comparativo con Colistina presentaron efectos adversos 38 % de los pacientes con Tobramicina-TSN y 10 % de los pacientes con Colistina aerosol Los efectos de Tobramicina-TSN fueron faringitis (9,4 % de los pacientes con TSN versus 0% con Colistina), tos (5,7 % versus 4,8 %), alteración voz (5,7 % versus 0 %), dolor pecho (5,7% de los pacientes versus 3,2 %). (Hodson ME, European Conference CF, 2000).

Es necesario obtener evidencias sobre la toxicidad en estudios a largo plazo en pacientes con antibióticos inhalados.(Doring G EUR Respir J 2000)

-Broncoespasmo. El documento español de consenso señala (De Gracia J, Med Clin 2001), que el 90 % de las unidades de fibrosis quística se ha observado broncoespasmo en alguna ocasión relacionado con la administración inhalada de antibiótico intravenosos. La presencia de broncoconstricción puede minimizarse con soluciones libres de aditivos en el caso de aminoglucósidos, con soluciones isotónicas o hiposomolares en caso de Colistina (disolución de la Colistina con agua destilada en vez de suero fisiológico) y con la administración de broncodilatadores antes del antibiótico nebulizado. Ninguna unidad de fibrosis quística han comunicado casos de toxicidad renal o auditiva. Un estudio evalúa el número de pacientes que pierden más de un10 % de FEV1: 11,3 % en Tobramicina-TNS y 17,7 % en el grupo Colistina (Hodson ME 2000). La presencia de broncoespasmo, según una revisión bibliográfica de los diferentes estudios publicados (definido como ≥ 10 % disminución del FEV1 después de la administración del antibiótico) es Tobramicina-TSN: 12 %; Tobramicina extemporánea: 25-33 %, Colistina 20-61 %. (Lamb HM Dis Manage Health Outcomes,1999).

7.- Area económica

7.1 Coste tratamiento comparado.

Coste anual por paciente comparado (ptas)				
	Dosis	Nº de Dosis /año	Coste unitario	Coste/año
Tobramicina TSN 300 mg	300 mg/12h días alternos	28 meses 364 amp 300 mg	7.236 ptas	2.633.904
Tobramicina amp 100 mg vía aerosol	200 mg/12h	1460 viales de 100 mg	113 ptas	164.980
Colistina (Colimycine-Rhone-Poulenc)*	1000000UI/12h	730 viales de 1 mill	153 ptas*	111.690
Colistina (Colomycin-Pharmax)*			559 ptas*	408.070

*Es medicamento extranjero: Hay dos suministradores de Colistina metansulfonato 1.000.000 : Colimycine (Lab Rhone-Poulenc) y Colomycin (Lab Pharmax), ésta última tiene aprobada de forma específica la vía inalatoria .Habría que considerar nebulizadores.

7.2 Coste eficacia.

a) Coste-eficacia respecto a placebo:

Respecto a placebo, la disminución de hospitalización presenta un NNT de 12,5 evaluados aproximadamente a los 6 meses, respecto a uso de antibioticos IV, un NNT de 7,7.

	Coste Tobramicina TSN 3 periodos de 28 días	NNT	Coste para evitar 1 ingreso
Disminución de 1 paciente hospitalizado en 24 semanas de tratamiento	1.215.648 ptas	12,5	15.195.600 ptas
Disminución de 1 paciente en tratamiento antibiótico en 24 semanas de tratamiento	1.215.648 ptas	7,7	9.360.490 ptas

b) Coste-eficacia respecto a Colistina

	Coste TSN	Coste Colistina	Coste increment al por mes aumento 7 % FEV1	Coste increment al estimado por año
Aumento de FEV1 un 7 % a los 28 días	405.216 ptas	8568 ptas	396648 ptas	2.379.888 ptas
		31304 ptas	373912 ptas	2.243.472 ptas

7.3 Estimación del número de pacientes año .

En el HUSD se dispensa medicación para 32 pacientes con FQ, 16 son Adultos (Neumología) y 16 pediátricos. Durante el último año, con tratamientos prolongados vía inhalatoria, se han tratado con Tobramicina 12 pacientes, con Colistina 4 pacientes. Se ha consumido 3792 viales de Tobramicina 100 mg y 1673 viales de Colistina 1 mill UI. La mayor parte de pacientes adultos la dosis de tobramicina ha sido de 100 mg dos veces al día. Puede estimarse que 5 pacientes necesitan tratamiento 1 año completo, 9 medio año y 6 un trimestre al año.

7.4. **Estimación del impacto económico** global para el hospital. Si los tratamientos actuales se pasaran todos a Tobramicina-TSN (132 meses de tratamiento a ciclos alternos): 26.750.000 ptas/año.

8.- Area de conclusiones

8.1 Resumen de los aspectos más significativos.

a) Disponibilidad: -Colistina No está comercializado en España pero puede conseguirse como Medicamento Extranjero. Tiene la vía de administración en aerosol aprobada. -Tobramicina ampollas inyectables se han empleado por vía inhalatoria y se dispone de amplia experiencia de uso. -Tobramicina-TSN (Tobi): Comercializado en España y aprobada la vía de administración en aerosol.

b) Eficacia Colistina se ha usado ampliamente en Europa en pacientes con FQ, induce pocas resistencias y algunos autores la consideran terapia de referencia. -Tobramicina ampollas inyectables, existe una amplia experiencia de uso en nuestro país y también en el hospital. Tobramicina-TSN (Tobi): En el ensayo clínico de referencia se ha comparado con placebo, los resultados de mejora de eficacia respecto a placebo son modestos. Un ensayo comparativo con Colistina muestra similar eficacia microbiológica y algo superior en sus efectos sobre FEV1, pero se evalúa solo a 28 días.

c) Seguridad: -Colistina. Se han descrito casos de broncoespasmo. Un estudio comparativo muestra más efectos adversos con Tobramicina-TSN que con Colistina aerosol. La experiencia en nuestro hospital es de una tolerancia óptima y sin casos de broncoespasmo agudo. -Tobramicina ampollas inyectables, Se han descrito casos de broncoespasmo. La experiencia en nuestro hospital es de una tolerancia óptima y sin casos de broncoespasmo agudo. -Tobramicina-TSN (Tobi): Se tolera bien, produce más tinnitus, alteración de la voz que placebo. Produce más faringitis, tos, alteración de voz y dolor en pecho que Colistina.

d) Resistencias microbianas: Colistina Induce pocas resistencias a pseudomonas. Tobramicina y Tobramicina-TSN (Tobi): Induce resistencias a Pseudomonas durante el tratamiento, aunque no está claro su significado clínico, o la influencia de su administración a meses alternos.

d) Coste. Impacto importante: 2.600.000 ptas/año de TSN (Tobi) en comparación a 111.000 o 460.000 ptas/año de Colistina o Tobramicina .

8.2 HUSD: Condiciones de uso en pacientes con FQ

El tratamiento usualmente se realiza a nivel domiciliario y es dispensado por el servicio de farmacia del hospital.

PROPUESTA

1ª Elección: *Colistina metansulfonato. Dosis: 1.000.000 UI de Colistina metansulfonato/12 h para pacientes más de 40 Kg (BNF), puede emplearse hasta 3.000.000 UI/12h. Se usa de la forma usual con broncodilatadores para facilitar su tolerancia. La dilución en agua en vez de suero fisiológico mejora la tolerancia.*

Alternativa: *Tobramicina extemporánea vía aerosol: 100-200 mg/12 h en pacientes adultos. 50-100 mg/12 en niños. Nota: Los pacientes que están en tratamiento con este fármaco y buena tolerancia seguir igual. Lo nuevos pacientes iniciar con Colistina o cursar petición de uso compasivo.*

Uso restringido: *Tobramicina TSN-(Tobi). Pacientes con broncoespasmo grave (ver nota) que impida la administración de las alternativas anteriores a pesar de la administración concomitante de broncodilatadores y otras medidas de mejora de la tolerancia.*

Nota: *-El broncoespasmo grave se objetiva mediante una prueba de espirometría realizada antes y 30 minutos después de la administración del antibiótico (la administración del antibiótico se realizará en las condiciones usuales de tratamiento domiciliario, es decir con inhalación previa de un broncodilatador: 2 puffs de salbutamol). -Se considera broncoespasmo significativo la pérdida de FEV1 (VEMS) de más de 12 % y más de 200 cc. en el valor del FEV1.*

8.3 Indicaciones y servicios aprobados

De forma restringida en las condiciones de uso del hospital (ver cuadro) y en las indicaciones aprobadas en el informe técnico: Pacientes con FQ de más de 6 años de los servicios de pediatría y neumología.

8.4 Conclusiones

Se propone incluir en el hospital de forma restringida en pacientes con FQ con *P.aeruginosa* en que esté indicado tratamiento antibiótico vía inhalatoria, como antibiótico alternativo según las condiciones de uso señaladas (ver cuadro) : presencia de broncoespasmo grave que impida la administración de otros antibióticos inhalados a pesar de la administración concomitante de broncodilatadores y otras medidas de mejora de la tolerancia.

Se propone al servicio de farmacia que estudie si es posible la preparación de una fórmula de tobramicina sin aditivos y con características similares a TSN.

9.- Bibliografía

-Ramsey WB, et al Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group N

Eng J Med 1999; 340: 23-30

-Hodson ME et al, Randomised UK/Eire clinical trial of the efficacy and safety of tobramycin 300 mg/5ml nebuliser solution or nebulised colistin in CF patients, European Cystic Fibrosis Conference CF, Junio 2000. Estocolmo

-Ramsey WB et al Survival and lung function during two years of treatment with intermittent tobramycin solution for inhalation in CF patients. European Cystic Fibrosis Conference CF, Junio 2000. Estocolmo

-De Gracia J et. Nebulized antibiotics in patients with cystic fibrosis Med Clin (Barc), 2001; 117: 233-237

-Doring G et al Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a european consensus, Eur Respir J, 2000. 16: 749-767

-Banerjee,D et al The treatment of respiratory *Pseudomonas* infection in cystic fibrosis: what drug and which way? Drugs 2000; 60, 5: 1053-1064

-Ratjen F et al. Effect of inhaled tobramycin on early *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis Lancet 2001, 351: 983-84

-Kuhn R. Formulation of aerosolized therapeutics Chest 2001, 120 (3) supp: 94S-98S

-LiPuma JJ Microbiological and immunologic considerations with aerosolized drug delivery. Chest 2001; 120(3) supp: 118S-123S.

-Ryan G et al Nebulised anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis (Cochrane review) Issue3 , 2001

-Lamb HM et al: Management of patients with Cystic Fibrosis. Dis Manage Health Outcomes,1999, 6(2):93-108.

-BNF. British National Formulary. 39 ed 2000

Nota de la Comisión de Infecciones del HUSD

27-02-2002

Tema: Piperacilina-Tazobactam y alternativas ante la falta de suministro

Ante la escasez de Piperacilina-Tazobactam (TAZOCEL) en el hospital y en todo el país, que parece se va a prolongar durante varios meses, debido a problemas de producción del laboratorio farmacéutico, la Comisión de Infecciones del HUSD ha acordado difundir las siguientes recomendaciones.

1º TRATAMIENTO ANTIBIOTICOS EN TERAPIA A GERMEN CONOCIDO:

-Piperacilina-Tazobactam **debe reservarse** para aquellas infecciones de germen conocido en que el antibiograma muestre resistencia a los demás antibióticos o éstos de forma excepcional no puedan emplearse.

-Para estos casos el servicio de farmacia tendrá un estoc de reserva de 50 viales que solo se dispensará en los casos señalados.

2ª TERAPIA EMPIRICA:ALTERNATIVAS RECOMENDADAS:

CUIDADOS INTENSIVOS:

-Tratamiento empírico de la neumonia de origen intrahospitalario en pacientes con > ó = 5 días de estancia en UCI, o con tratamiento antibiótico previo. Alternativas: Cefepime, Imipenem, Meropenem.

CIRUGÍA GENERAL:

-Peritonitis secundaria en paciente sin tratamiento previo de antibióticos :

Amoxicilina-Clavulánico: 2gr/8h

Cefoxitina 1gr/6h,

Cefotaxima 1-2 g/8h + Metronidazol 500 mg/8h o Clindamicina 600mg/8h

Piperacilina 4g /6h+ aminoglucósido.

-Peritonitis secundaria en pacientes con tratamientos antibióticos previos:

Imipenem 1g/6h o Meropenem

1g/6h + Amikacina

-Colecistitis: Paciente menor 60 años con afectación leve, no diabético, cirrótico, inmunodeprimido y sin episodios previos:

Amoxicilina-Clavulánico 2g/8h

Resto de paciente: Imipenem 1g/6h o Meropenem 1g/8h

HEMATOLOGÍA, ONCOLOGÍA

-Fiebre paciente neutropénico sin signos de sepsis grave:

Cefepime 2gr/8h

Imipenem 1g/8h o Meropenem 1gr/8h

-Si signos de sepsis grave añadir Vancomicina y Amikacina

DIGESTIVO:

-Peritonitis primaria:

Cefotaxima 1-2 gr/8h

Ceftriaxona 1-2 gr /24H

-Absceso hepático, esplénico pancreático, retroperitoneal:

Cefotaxima 1-2g/8h o Ceftriaxona 1-2g/24h + Metronidazol 500 mg/8h

Imipenem 1g/6h o Meropenem 1g/8h

En ambas pautas asociar aminoglucósido hasta tener cultivos

-Colecistitis: Ver aparatdo cirugía.

VASCULAR:

-Pie diabético: Si shock séptico: Imipenem o Meropenem.

NEUMOLOGIA

-Neumonia de origen intrahospitalario: Cefepime 1-2g/12h + Tobramicina

MEMORIA DE ACTIVIDAD CIH AÑO 2001

1. Elaboración de las Normas y Procedimientos de la Comisión
2. Elaboración de las Normas estandarizadas para la redacción de informes sobre nuevos fármacos.
3. Informes sobre nuevos antimicrobianos:
 - Meropemen
 - Moxifloxacino
4. Otros informes realizados:
 - Informe sobre cambio de profilaxis en cirugía torácica
 - Informe sobre cambio de profilaxis en cirugía biliopancreática
5. Protocolos de tratamiento antimicrobiano realizados
 - Pie Diabético
6. Vigilancia de la infección nosocomial
 - Seguimiento de la profilaxis antibiótica en cirugía.
 - Incidencia de infección herida quirúrgica.
 - Encuesta de Prevalencia de Infección Nosocomial (EPINE)
7. Informe sobre consumo antibióticos año 2000
8. Mantenimiento y actualización de la página en intranet
9. Edición de los Boletines del 2001
10. Edición y distribución de la GUIA PARA LA PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN HOSPITALARIA