



TIGECICLINA (TYGACIL®)

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica
Fecha 12/04/07

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: TYGACIL®

Indicación clínica solicitada: infecciones de piel, tejidos blandos e intraabdominales complicadas (excepto por Pseudomona aeruginosa) con resistencia a beta-lactámicos, intolerancia-alergia a betalactámicos y problemas de distribución.

Autores / Revisores: Diana Heredia /Ana Ortega

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ninguna

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN:

Facultativo que efectuó la solicitud:

Servicio:

Justificación de la solicitud: útil en alérgicos a beta lactámicos, amplio espectro, no interacciones significativas (no metabolismo por citocromo P450) y bajo índice de resistencias.

Fecha recepción de la solicitud: 30/03/07

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO.

Nombre genérico: TIGECICLINA

Nombre comercial: TYGACIL®

Laboratorio: WYETH FARMA

Grupo terapéutico: TETRACICLINAS

Código ATC: J01AA

Vía de administración: endovenosa

Tipo de dispensación: Diagnóstico Hospitalario con visado de inspección. (DH, CPD)

Vía de registro: centralizada.

Presentaciones: Tygacil 50 mg polvo para solución para perfusión de color naranja. Cada vial de 5 ml contiene 50 mg de tigeciclina. Después de la reconstitución (con 5mL), cada ml contiene 10 mg de tigeciclina.

Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA	Coste por unidad PVL con IVA
"Solución" IV 50mg tigeciclina.	10	6539149	52,51 €	47,84€

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Antibiótico del grupo de las gliciliclinas, actúa inhibiendo la traducción de proteínas en las bacterias uniéndose a la subunidad ribosomal 30S y bloqueando la entrada de moléculas amino-acyl del RNAt al sitio A del ribosoma, impidiendo así la incorporación de aminoácidos y la posterior elongación de las cadenas peptídicas.

De forma general, la tigeciclina se considera un agente **bacteriostático**. Con un valor 4 veces superior a la CMI (concentración mínima inhibitoria), la tigeciclina produjo una reducción de 2-log en el recuento de

colonias de *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*.

Como mecanismos de resistencia es capaz de superar los desarrollados frente a tetraciclinas (bombas de flujo y protección ribosomal), pero no así contra las desarrolladas por *Pseudomonas aeruginosa* y familia Proteae. Debido a su mecanismo de acción, no es de esperar que tigeciclina presente resistencia cruzada con otros grupos de antibióticos.

Se ha detectado cierto grado de resistencia adquirida en *Klebsiella pneumoniae*, en *Enterobacter aerogenes* y *Enterobacter cloacae* atribuida a la sobreexpresión de la bomba de flujo multifármacos específica AcrAT. También se ha notificado sensibilidad reducida en *Acinetobacter baumannii*³.

Es activa frente a los siguientes patógenos:

Gram-positivos: *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus agalactiae*, Grupo *Streptococcus anginosus* (incluye *S. anginosus*, *S. intermedius* y *S. Constellatus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus* grupo viridans.

Gram-negativos: *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*.

Anaerobios: Grupo *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp.

Pseudomonas aeruginosa es un organismo intrínsecamente **resistente** a la tigeciclina, lo cual hay que tener en cuenta debido a su aislamiento habitual en el ámbito hospitalario. También hay que destacar que la actividad frente a *Proteus spp* es moderada.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

FDA, EMEA, AEM (06/2005 FDA y 04/2006 en EUROPA)

- Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos.
- Infecciones complicadas intra-abdominales.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis recomendada para adultos consiste en una dosis inicial de 100 mg, seguida de una dosis de 50 mg cada 12 horas, durante un periodo de 5 a 14 días.

La duración del tratamiento debe establecerse según la gravedad, el sitio de la infección y la respuesta clínica del paciente.

Forma de administración: Reconstituir cada vial con 5 mL de SF o G5% y diluir en 100mL de SF. Debe administrarse únicamente mediante perfusión intravenosa durante 30-60 minutos

4.4 Farmacocinética.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas in vitro de tigeciclina es aproximadamente de entre un 71 % y un 89 %, en las concentraciones observadas en los ensayos clínicos (0,1 a 1,0 µg/ml). Estudios farmacocinéticos en animales y en humanos han demostrado **que la tigeciclina se distribuye ampliamente a los tejidos**.

En ratas que recibieron dosis únicas o múltiples de 14C-tigeciclina, la radioactividad se distribuyó a la mayoría de los tejidos siendo la exposición más elevada en la **médula ósea, glándulas salivales, glándula tiroidea, bazo, y riñón**. En seres humanos, el promedio del volumen de distribución de tigeciclina en estado estacionario es de 500 a 700 l (de 7 a 9 l/kg), lo que indica que tigeciclina se distribuye ampliamente más allá del volumen plasmático y se concentra en los tejidos.

No se dispone de datos sobre si la tigeciclina atraviesa la barrera hematoencefálica en seres humanos.

Metabolismo

Se estima que, en promedio, menos de un 20 % de tigeciclina se metaboliza antes de la excreción. En voluntarios sanos varones, tras la administración de 14C-tigeciclina, se observó que la tigeciclina inalterada fue el primer material marcado con 14C recuperado en orina y en heces. No obstante, un glucurónido, un metabolito N-acetilo y un epímero de la tigeciclina se encontraban también presentes.

Estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos indican que **la tigeciclina no inhibe** de forma competitiva el metabolismo mediado por las siguientes isoformas del **citocromo P450** (CYP): 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, y 3A4.

Eliminación

La recuperación de la radioactividad total en heces y orina después de la administración de 14C-tigeciclina indica que el **59%** de la dosis es eliminada por **excreción biliar/fecal**, y el 33% se excreta por orina.

El aclaramiento total de tigeciclina tras una perfusión intravenosa es de 24 l/h. El aclaramiento renal es, aproximadamente, el 13 % del aclaramiento total.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

	Vía	Posología	Indicaciones (solo se hace referencia a las indicaciones cubiertas por tigeciclina)	Diferencias en su espectro
TIGECICLINA	IV	1ª D 100mg 50mg /12h	- Infección de piel, tejidos blandos e intraabdominal	GP, GN y Anaerobios Destaca su actividad frente a productores de beta-lactamasas, Acinetobacter y Stenotrophomonas y su inactividad frente a Pseudomonas
PIPER/TAZ	IV	4g /6h	- Piel - Tejidos blandos - Intraabdominal.	GP, GN y anaerobios. Activo frente a Pseudomonas pero ineficaz frente a MRSA y Acinetobacter
VANCOMICINA	IV	1g /12h	En función de la cepa aislada, no por lugar de infección.	GP aerobios y anaerobios. Últimamente ha aumentado el número de Enterococcus resistentes.
AZTREONAM	IV	2g / 12h	- Piel - Tejidos blandos - Intraabdominal.	GN y productores de beta-lactamasas. Inactivo frente a GP y anaerobios, moderada actividad frente a Pseudomonas aeruginosa.
MEROPENEM	IV	0,5-1 g cada 8h	- Piel - Tejidos blandos - Intraabdominal.	GP, GN y Anaerobios Activo frente a Pseudomonas, Acinetobacter y cepas productoras de beta-lactamasas.
ERTAPENEM	IV	1g/24 h	- Intraabdominal. - pie diabetico en piel y tj blandos	GP, GN y Anaerobios Inactivo frente a Pseudomonas, Acinetobacter y Stenotrophomonas.
LINEZOLID	IV Y ORAL	600 mg /12h	- Piel - Tejidos blandos	GP y Anaerobios.

GP = gram positivos, GN = gram negativos, MRSA = S. auerus meticilin resistente

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada.

Existen diversos ensayos clínicos ⁽⁴⁻¹²⁾ que evalúan la eficacia y seguridad del tratamiento con tigeciclina, incluyendo estudios in-vitro en el que se comparan CMI de patógenos frecuentemente aislados en el ambiente hospitalario.

Hay uno especialmente interesante por haberse llevado a cabo con cepas aisladas en hospitales españoles¹³. En él se compara la actividad de tigeciclina y otros antibióticos frente a las cepas mayoritariamente aisladas en 20 centros, además de hacer una comparación con el estudio de resistencias realizado en 2001 con las mismas cepas. Se observa una gran actividad del nuevo antibiótico, incluso en cepas productoras de beta-lactamasas (E.coli y Klebsiella spp.)

En cuanto ensayos clínicos en fase III, randomizados, doble ciego, comparativos hay dos en infección de piel y tejidos blandos^{4,18}, con diseños similares, uno realizado en el hemisferio oeste y el otro en todo el mundo⁴ y dos en infección intraabdominal^{3,6}, también con diseños similares, que fueron los estudios pivotaes³ todos ellos ensayos de **no inferioridad** de tigeciclina frente al comparador. Y también se han publicado los resultados conjuntos de los dos ensayos en piel y tejidos blandos¹⁹ y los dos ensayos en intraabdominal⁷. Todos demostraron la no inferioridad de tigeciclina.

5.2. Resultados de los ensayos clínicos.

Infección de piel y tejidos

Se presentan los resultados del estudio mundial pero el otro ensayo dió resultados similares.

Breedt J et al⁴			
-Nº de pacientes: 546 pacientes (261 con tigeciclina), evaluables 433 (223 con tigeciclina)			
-Ensayo fase III, doble ciego y randomizado (1:1). Se evalúan, para el éxito del tratamiento, criterios clínicos (CE) y microbiológicos (ME), aunque no todos los pacientes tratados pueden ser evaluados, por lo que las poblaciones finales varían en número de la inicial.			
Resultados eficacia			
Variable evaluada en el estudio	Tigeciclina N = 261	Vancomicina + Aztreonam N = 259	Diferencia IC95% P de no inferioridad ; p de diferencia
Pacientes con respuesta clínica favorable y evaluable (CE) ¹	200/223 (89,7%) IC 95% (84,9-93,3)	201/213 (94,4%) IC 95% (90,4-97,1)	-4,7% (-10,2; 0,8) p <0,001; P=0,1015
Pacientes con respuesta clínica favorable en análisis por intención de tratar modificado	84.3%	86.9%	-2,6% (-9;3,8) p<0,001; p=0,4755
Pacientes con erradicación microbiológica en análisis por intención de tratar modificado	84.8% (139 de 164)	93,2% (138 de 148)	-8.5% (-16;-1) p=0,046; p=0,0243
Pacientes con respuesta clínica entre los evaluables microbiológicamente.(ME) ²	148/164 (90,2%) IC 95% (84,6-94,3)	143/148 (96,6%) IC 95% (92,3-98,9)	-6,4% (-12,4;- 0,3) p=0,0019; P = 0,0372

Validez y utilidad prácticas
- ¹ : la mayoría de las infecciones fueron celulitis e infecciones de piel profundas, tipo úlcera y/o abscesos. - ² : T (21/164 (12,8%) persistencia del patógeno y 4/164 (2,4%) sobreinfección), y en el grupo V/A (9/148 (6,1 %) y 1/148 (0,7%) respectivamente) Patógenos que causaron las infecciones (de mayor a menor prevalencia) fueron: S. Aureus (MSSA), Streptococcus pyogenes y E.coli.

Los microorganismos que se aislaron más frecuentemente en los dos ensayos en piel y tejidos blandos fueron S aureus, Streptococcus pyogenes y Enterococcus. No se aisló **ningún enterococo vancomicin resistente**. Los rangos de erradicación en la población ME fue similar en ambos grupos: 78,3% y 77% en grupo de Tigeciclina y V+A respectivamente. Para MARSa estos rangos fueron mejores para el comparador 81% que para Tigeciclina 76,2% (26/33). En estos ensayos se excluyeron aquellos con neutropenia o enfermedad hepática entre otros.

En ausencia de comparación directa con linezolid se hace a través de un estudio en el que se comparó **vancomicina (V) Vs Linezolid (L) en el tratamiento de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos**⁵. En el caso del grupo tratado con vancomicina se permitía el tratamiento concomitante con un antibiótico que cubriese patógenos gram-negativos, generalmente asociada a aztreonam.

En este estudio se incluyeron 1180 pacientes (592 en tratamiento con L y 588 con V, aunque finalmente las poblaciones que se tuvieron en cuenta a la hora de la evaluación fueron inferiores. Al igual que en el estudio anterior las infecciones fueron mayoritariamente celulitis y abscesos. Las tasas de respuesta clínica (curación de la infección) por intención de tratar son 92,2 con linezolid frente a 88,5% p=0,057. En el caso de MRSA la respuesta con linezolid fue mayor, 88,6% vs 66,9% p<0,001.

Ningún estudio evalúa la eficacia de tigeciclina frente a patógenos resistentes a estos tratamientos, de modo que no se puede evaluar su uso como 3ª opción (aunque ya se ha publicado un caso, ver apartado 5.3).

Infección intra-abdominal.

Resultados de los ensayos 307A1-301-WW y 307A1-306-WW					
Los ensayos se plantean como de <u>no inferioridad</u> . Objetivo primario: Respuesta clínica a los 14-35 días después de finalizar el tratamiento, en la visita de evaluación (test-of cure, TOC) en el grupo microbiológicamente evaluable (ME) y en grupo por intención de tratar modificado microbiológicamente (m-mITT). Consideran un valor delta de no inferioridad del 15% (absoluto) en el TOC. Sólo una pequeña proporción de pacientes tenían APACHE > 15 (3,5%), por lo que se presentan los resultados globales. La población de estudio comprendió principalmente sujetos de raza blanca (66%). Edad media 47 años El tipo de infección complicada más frecuente fue la apendicitis (51,4%), seguido de colecistitis (13,5%), abscesos intra-abdominales (10%), perforación intestinal (10%) y menos frecuente las úlceras gástricas e intestinales perforadas. Ensayo 301: Criterios de inclusión: infección intra-abdominal complicada (con abscesos que necesitan cirugía), desarrolladas tras tto con ATB's standard (más de 48h pero menos de 5 días). Ensayo 301: Los patógenos que causaron las infecciones (de mayor a menor prevalencia) fueron: E.coli, Streptococcus spp, Bacteroides fragilis, Klebsiella spp, Pseudomonas aeruginosa.					
Resultados Ensayo 301 n= 825 pacientes (m-ITT).					
Variable principal Curación Clínica	Trat estudiado TIGECICLINA n=413	Trat control IMIPE/CIL n=412	% curaciones (TOC) (IC95%)		% Diferencia absoluta entre los tratamientos (IC95%)
			TIGECICLINA	IMIPE/CIL	
microbiológicamente evaluable (ME) Per protocolo	199/247	210/255	80,6 (75,1 - 85,3)	82,4 (77,1 - 86,8)	-1,8 (-9,0 a 5,4)
M-mITT	227/309	244/312	73,5 (68,2 - 78,3)	78,2 (73,2 - 82,7)	-4,7 (-11,0 a 2,5)
Resultados Ensayo 306 n=817 pacientes (m-ITT).					
Variable Principal Curación Clínica	Trat estudiado TIGECICLINA n=404	Trat control IMIPE/CIL n=413	% curaciones (TOC) (IC95%)		% Diferencia absoluta entre los tratamientos (IC95%)
			TIGECICLINA	IMIPE/CIL	
Microbiological evaluable (ME) Per protocolo	242/265	232/258	91,3 (87,3 - 94,4)	89,9 (85,6 - 93,3)	1,4 (-4,0 a 6,8)
M-mITT	279/322	270/319	86,6 (82,4 - 90,2)	84,6 (80,2 - 88,4)	2,0 (-3,7 a 7,7)

m-ITT: Población por intención de tratar modificada: Pacientes que recibieron por lo menos una dosis de los fármacos en estudio. M-mITT: Intención de tratar microbiológica modificada: Pacientes de la población m-ITT con manifestaciones clínicas de una infección intra-abdominal complicada y un aislamiento basal confirmado. ME: Microbiológicamente evaluable: Pacientes que cumplen los criterios de inclusión y exclusión, que han recibido el tratamiento durante al menos 5 días y acudieron a la visita de evaluación.

Erradicación microbiológica con respecto al aislamiento					
Aislamientos basales en la población ME	Respuesta	TIGECICLINA		IMIPENEM/CILASTATINA	
		n/N	% (IC 95%)	n/N	% (IC 95%)
E.coli	Erradicación	280/325	86,2 (81,9 - 89,7)	296/340	87,1 (83,0 - 90,4)
Bacteroides fragilis	Erradicación	68/87	78,2 (68,0 - 86,3)	59/73	80,8 (69,9 - 89,1)
Klebsiella pneumoniae	Erradicación	46/52	88,5 (76,6 - 95,6)	54/60	90 (79,5 - 96,2)

Tratamiento del grupo activo y grupo control: Dosis inicial de 100 mg de tigeciclina i.v. seguido de 50 mg cada 12 horas, e imipenem/cilastatina dosis de entre 200mg a 500mg i.v. ajustado por función renal cada 6 horas durante hasta un máximo de 14 días.

-Criterios de inclusión : Edad >18 años, hospitalizados, ya sometidos o candidatos a laparotomía, laparoscopia o drenaje percutáneo de absceso intraabdominal. Diagnóstico de infección complicada intra-abdominal (abscesos, perforaciones, peritonitis purulenta o con contaminación fecal...), y además, que no hayan recibido más de una dosis de otro tratamiento antibiótico (uno sólo de amplio espectro o una dosis de antibiótico en una combinación como metronidazol, ampicilina y gentamicina tras la obtención de una muestra basal para cultivo a partir del foco infeccioso).

-Criterios de exclusión : Pacientes con cualquier proceso concomitante que impidiera la evaluación de una respuesta o disminuyera la probabilidad de completar un curso programado de tratamiento, antibioterapia previa, sospecha de peritonitis primaria, infecciones no complicadas, APACHE II >30, **neutropenia** (<1000/mm³), Infecciones intra-abdominales causadas por *P.aeruginosa*, *Proteus mirabilis* u otros patógenos no sensibles a los antibióticos en estudio, pacientes con **enfermedad hepática** (cifras de AST y ALT 10 veces por encima del límite superior de normalidad (LSN), niveles de bilirrubina 3 veces por encima del LSN, insuficiencia hepática aguda o descompensación aguda de una insuficiencia hepática crónica, neoplasia maligna, diagnóstico de SIDA, presencia de cualquier enfermedad no controlada del SNC, tratamiento concomitante con ganciclovir, embarazo o lactancia, **enfermedad renal** significativa, procedimientos quirúrgicos que requerían mantener abiertas las fascias o las capas musculares profundas, o expectativas de una reexploración abdominal programada, administración de irrigaciones intraoperatorias de antibacterianos o productos para uso intra-peritoneal. Tratamiento antibacteriano sistémico adicional.

-Pérdidas: 12,2% con tigeciclina y 10,3% con I/C.

4,9% en el grupo de la tigeciclina (69 pacientes) y el 4,2% en el grupo control (58 pacientes) no continúan el tratamiento por reacciones adversas.

343 pacientes (casi 22%), (190 en el estudio 301 y 153 en el 306) fueron excluidos para el análisis por protocolo (población microbiológicamente evaluable) por presentar patógenos resistentes a los antibióticos en estudio.

-Tipo de análisis: Estudio de no inferioridad. Se aceptó la no inferioridad cuando el límite inferior del IC95% bilateral era superior o igual a -15% (Valor delta 15%). Análisis por protocolo (*per protocol*) y por intención de tratar (*ITT*).

Los análisis secundarios incluyeron la respuesta bacteriológica en la visita de evaluación de la respuesta (según paciente y aislamiento), así como las tasas de respuesta clínica estratificada como "monomicrobiana frente a polimicrobiana" y estratificadas según aislamiento. No se observaron diferencias significativas entre la tigeciclina e I/C en la respuesta clínica al tratamiento cuando los pacientes se estratificaron según el número de microorganismos aislados en el periodo basal.

En la población ME para las infecciones monomicrobianas, la diferencia resultó ser del 2,6% (92,8% para la tigeciclina y 90,2% para I/C), en las infecciones polimicrobianas la diferencia fué de -1,2% (82,5% para la tigeciclina y 83,7% para I/C) y la diferencia ajustada según el tipo de infección del 0,7% (IC95%, -3,3% a 4,8%).

En la población m-mITT, la diferencia en las infecciones monomicrobianas fue de -0,4 (85,1% para la tigeciclina y 85,4% para I/C). En las infecciones polimicrobianas, la diferencia fué de -1,7% (77,2% en la tigeciclina y 78,9% en I/C) y la diferencia ajustada por el tipo de infección -1,1% (IC 95%, -5,4% a 3,2%).

Las tasa de erradicación de los microorganismos intraabdominales aislados fueron similares entre la tigeciclina e I/C. En estos ensayos *E. Coli* y los patógenos del grupo *Bacteroides* y *Streptococcus* fueron los patógenos que se aislaron más a menudo, seguido de *K.pneumoniae*, el segundo aerobio gram negativo aislado en frecuencia.

En el ensayo 306, aislamientos previos al tratamiento (*K.pneumoniae* y *Morganella morganii*) fueron resistentes a tigeciclina según los límites de sensibilidad provisionales utilizados (CMI=8 µg/mL), y los dos pacientes experimentaron fracaso clínico. Para la tigeciclina se utilizaron los siguientes puntos de corte para la CMI:

Sensible	CMI: ≤2 µg/mL
Sensibilidad intermedia	CMI: 4 µg/mL
Resistente	CMI: ≥ 8 µg/mL

En resumen, según estos resultados la tigeciclina en monoterapia demostró no ser inferior al tratamiento de imipenem/cilastatina en el tratamiento de infecciones intra-abdominales, ya que todos los valores que engloba el IC95% de la diferencia son superiores a -15%, valor delta preestablecido. En ambos grupos de tratamiento los pacientes tendieron a tener mayores tasas de curación cuando la infección se debía a un único aislamiento que cuando se trataba de una infección polimicrobiana.

En cuanto a las **limitaciones** de estos estudios²⁰ se podrían resumir en 2 bloques: diseño y población. Respecto al diseño, son todos ensayos de no inferioridad y se preespecifica un margen de +-15% para poder demostrar peor eficacia de Tigeciclina frente al comparador. No existe análisis por intención a tratar, incluyendo retrospectivamente sólo aquellos pacientes con signos clínicos de infección y confirmadas microbiológicamente, lo cual hace que **no se refleje la práctica clínica habitual**. En relación con la población estudiada, la edad media fue de 49,6 años (24,9;67,9) y el valor de escala APACHE fue en general menor de 15, por tanto hay una **limitada evidencia en pacientes ancianos o de mayor**

gravedad (APACHE>15). Los **datos también son limitados para** pacientes con comorbilidades tales como **diabetes mellitus, enfermedad vascular periférica y bacteriemia** por estar representados en una minoría de pacientes. Por otra parte, al ser criterios de **exclusión** pacientes con: enfermedades de base **graves, inmunodepresión, úlcera de decúbito, infecciones que requieran tratamientos de más de 14 días** como fascitis necrotizante y gangrena; no habría evidencia para utilizarlo en este tipo de pacientes. También estaría limitado su uso en monoterapia en pacientes con sepsis severa y riesgo de infección por Pseudomonas sp, (cateter central, inserción de prótesis e infecciones nosocomiales) esto probablemente incluya a todos los pacientes de UCI. Respecto al comparador utilizado, parece que el uso de Vancomicina en pacientes con cocos Grampositivos meticilin sensibles es cuestionable, y en todo caso su uso empírico se determinaría por patrones de prevalencia locales y factores de riesgo. Asimismo la utilización de Imipemen-cilastatina a la dosis de 500mg/6h puede resultar baja en determinadas infecciones intraabdominales.

Además se han tenido en cuenta otras posibles aplicaciones (debido al amplio espectro que cubre la nueva molécula), aunque para su utilización se tuviese que tramitar USO COMPASIVO:

1. Infección asociada a catéter

Se ha visto en algunos estudios ⁽¹⁰⁻¹¹⁾ que el uso de tigeciclina puede ser eficaz en infecciones asociadas a catéter, fundamentalmente mediadas por S. aureus y S. epidermidis.

En uno de ellos ⁽¹⁰⁾ se ve una mayor eficacia en el uso del antibiótico (tigeciclina) asociado a N-acetilcisteína (fármaco que parece presentar una disminución en la formación del biofilm (el mismo catéter se sometía a tratamiento solo, combinado y control).

Estos estudios, aunque prometedores, son **in vitro**, por lo que todavía está por ver su eficacia en pacientes con infección activa.

2. Neumonía

¹⁴ Se hace una revisión de los patógenos aislados habitualmente en pacientes ingresados en UCI (S. aureus causa el 17% de las Neumonías, y aproximadamente el 60% son cepas MRSA; lo mismo pasa con E. coli y Klebsiella pneumoniae), y la tigeciclina, debido a su amplio espectro, podría ser de utilidad en pacientes graves, con infección recurrente al tratamiento convencional. (Ver apartado 5.3).

Además está **en curso** un ensayo clínico¹⁵ fase III que compara la eficacia de tigeciclina (Vs Imipenem/cilastatina) en pacientes con neumonía adquirida en el hospital.

5.3 Evaluación de fuentes secundarias.

Se ha publicado recientemente un caso¹⁶ de una paciente trasplantada pulmonar con infección generalizada debida a un absceso intraabdominal, y que acabó desarrollando una neumonía. En todos los cultivos se aisló el mismo S. aureus, por lo que fue tratada en primer lugar con Vancomicina + Rifampicina (6 días), tras empeoramiento se cambió a Linezolid. Transcurridos 12 días sin evolución favorable se decidió comenzar tratamiento con tigeciclina. A los 2 días se redujo el oxígeno requerido por la paciente. Pasadas 3 semanas de tratamiento con tigeciclina se objetivó la erradicación del patógeno.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1 Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

Las reacciones adversas más frecuentemente descritas por toda la población de voluntarios sanos y pacientes fueron náuseas y vómitos (El tratamiento de elección para atajarlos es metoclopramida), normalmente desarrollados en los dos primeros días de terapia.

Para la evaluación de seguridad se incluyeron un total de 2797 pacientes, que fueron aquellos que recibieron al menos 1 dosis del fármaco de estudio. La duración media del tratamiento fue de 7 a 8 días para TGC y el grupo comparador.

Aunque la frecuencia de nauseas y vomitos es alta, el índice para la suspensión del tratamiento fue bajo, 1,5%.

	Ensayos Tigeciclina vs comparador		
	TGC	COMPARADOR	diferencia
Algún efecto adverso	76,6%	71,1%	P<0,001
Nauseas	33,5%	19,9%	
Vómitos	22,3%	13,4%	
Diarrea	12,9%	11,9%	

En cuanto a las reacciones adversas que requirieron tratamiento urgente fueron del 71,6% en grupo de Tigeciclina frente a 64,7% en el grupo comparador. Estas fueron: nauseas, vómitos infecciones,

reacciones locales y reacciones alérgicas. Si analizamos las infecciones, la incidencia fue de 7% en grupo de Tigeciclina vs 4,2% en grupo comparador.

Respecto a los efectos adversos graves, al analizar el total de pacientes se observa que fueron similares: 13,3% vs 11,5%, no hubo diferencia significativa. Entre los efectos adversos graves que obtuvieron diferencia significativa fueron: sepsis (1% vs. 0,2% p=0,013), desórdenes hepáticos (9 vs 1 caso) y fallo renal o nefropatía (6 vs 4 casos). Asimismo no se detectaron diferencias en cuanto a toxicidad renal entre el fármaco de estudio y los comparadores.

En relación a la mortalidad, hubo significativamente **más muertes en grupo de Tigeciclina** que en el comparador. Según todos los estudios fase III publicados hasta la fecha, ha habido 32 casos (2,3%) en el grupo de Tigeciclina y 22 (1,6%) en grupo control. La mayoría de las muertes ocurrieron en pacientes con infecciones intraabdominales (26/32). Parece que una edad elevada, alto valor en escala APACHE II y diagnóstico clínico de perforación intestinal fueron factores de riesgo en ambos grupos. Hubo 17 muertes en el grupo de tigeciclina (1,3%) y 8 (0,5%) en el comparador relacionadas con la infección. Un total de 21 pacientes (14 Tigeciclina; 7 comparador) murieron por empeoramiento de la infección. De estos 12 tuvieron sepsis (8 Tigeciclina; 4 comparador), 5 tuvieron neumonía (todos Tigeciclina) y 3 tuvieron sepsis y neumonía. En un caso de muerte tras shock séptico, ésta estuvo posiblemente relacionada con el uso de Tigeciclina²². La alta incidencia de neumonía y sepsis aparecidas en el curso de infecciones intraabdominales, algunos autores²⁰ lo achacan a la pérdida de actividad sobre *Pseudomonas sp.*

Hasta la fecha, han ocurrido 111 muertes en todos los estudios incluyendo los 3 estudios abiertos para microorganismos multirresistentes, 67 en el grupo de Tigeciclina y 44 en el grupo comparador.

Resultados de seguridad en ⁴ Breedt J, Teras J., et al		
	Pacientes con tigeciclina N = 274	Vancomicina/Aztreonam N = 269
Pacientes que sufrieron al menos un efecto adverso	143 (52,2%)	118 (43,9%)
Dolor de cabeza	13 (4,7%)	11 (4,1%)
Cardiovascular	16 (5,8%)	26 (9,7%)
Hipertensión	7 (2,6%)	14 (5,2%)
Sistema Digestivo*	89 (32,5%)	38 (14,1%)
Diarrea*	11 (4%)	4 (1,5%)
Náuseas*	69 (25,2%)	14 (5,2%)
Vómitos*	33 (12%)	6 (2,2%)
Sistema Hematológico	18 (6,6%)	14 (5,2%)
Anemia	4 (1,5%)	9 (3,3%)
Metabólicas	34 (12,4%)	30 (11,2%)
GOT*	4 (1,5%)	14 (5,2%)
GPT*	5 (1,8%)	18 (6,7%)
Dermatológicas	20 (7,3%)	37 (13,8%)
Prurito	11 (4%)	10 (3,7%)
Rash	3 (3%)	10 (3,7%)

*la diferencia entre grupos es significativa (p<0.05).

En un estudio de eficacia y seguridad del tratamiento de infección intra - abdominal, (⁷ Babinchak T, Ellis-Grosse E, et al), se observó también como efectos adversos prevalentes las náuseas (24,4% Tigeciclina Vs 19% Imipenem/Cilastatina con p = 0.01) y vómitos (19,2 % Tigeciclina Vs 14,3% Imipenem/Cilastatina con p = 0.008). La diarrea fue también mayoritario (13,8% T Vs 13,2% I/C), pero no significativa la diferencia (p = 0.719).

INFORMACIÓN POST-COMERCIALIZACIÓN

Desde su autorización por la FDA en EEUU, (JUN 2005) se han descrito 3 casos de **pancreatitis** aguda que han sido relacionados con el tratamiento con tigeciclina, sin que se haya aportado ningún dato más.

Hay una asociación descrita entre pancreatitis y tetraciclinas, por lo que podría también asociarse a Tigeciclina. Hubo 3 casos de pancreatitis en cada grupo de estudio. Sin embargo se observó mayor número de pacientes con incremento de amilasa (2,7% vs. 1,2%) que resultó significativo (p=0,004). Posteriormente y en estudios postmarketing se ha asociado tigeciclina con el desarrollo de pancreatitis aguda. Por ello *En mayo 2006, la FDA mandó una advertencia referida a seguridad, para incluirla en la ficha técnica del medicamento, en el apartado de PRECAUCIONES, textualmente es: "Glycylcycline es una clase de antibiótico estructuralmente similares a tetraciclinas y pueden tener efectos adversos similares. Tales efectos pueden incluir: fotosensibilidad, pseudotumor cerebri, acción antianabólica (que permite incrementar BUN, azotemia, acidosis, y hiperfosfatemia). Como con tetraciclinas, se han detectado casos de pancreatitis con el uso de TYGACIL".*

6.2 Precauciones de empleo en casos especiales, contraindicaciones e interacciones

Insuficiencia hepática No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve-moderada (Child Pugh A y Child Pugh B).

En pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C), la dosis de Tygacil debe reducirse a 25 mg cada 12 horas, administrados tras la dosis inicial de 100 mg. Los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) deben tratarse con precaución, vigilando su respuesta al tratamiento .

Insuficiencia renal No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal ni en hemodiálisis .

Pacientes de edad avanzada No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada

Pacientes pediátricos No se recomienda el uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos de seguridad y eficacia

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Los pacientes con hipersensibilidad a antibióticos del tipo de las tetraciclinas pueden presentar hipersensibilidad a la tigeciclina, debido a su analogía estructural.

INTERACCIONES

- Se ha visto una disminución del aclaramiento de warfarina, con un consecuente aumento del AUC, pero el mecanismo de esta interacción no ha sido todavía dilucidado. Los datos disponibles no sugieren que esta interacción pueda dar lugar a cambios significativos del INR. Sin embargo, puesto que la tigeciclina puede prolongar tanto el tiempo de protrombina (TP) como el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), cuando se administre tigeciclina junto con anticoagulantes se deben monitorizar estrechamente los tests relevantes de la coagulación.

- La tigeciclina no se metaboliza ampliamente. Por consiguiente, no se espera que el aclaramiento de tigeciclina se vea afectado por las sustancias activas que inhiben o inducen la actividad de las isoformas del CYP450.

- El uso concomitante de antibióticos con anticonceptivos orales puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos orales.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

Se compara el tratamiento estándar a dosis usuales en fase de mantenimiento, sin tener en cuenta la dosis de carga necesaria en algunos fármacos, ni los costes de administración y material.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s

	TIGECICLIN	PIPER/TAZ	VANCO	AZTREON.	MEROPENEM	IMIPENEM	ERTAP ENEM	LINEZOLID
Precio unitario (PVL+IVA)	47,84 €	13,54 €	10,43 €	10,05 €	500 mg 14,2 € 1 g 24,64 €	11,66€	43,94 €	62 €
Posología	1ª D 100mg 50mg /12h	4g /6h	1g /12h	2 g / 12h	0,5-1 g c/8h	500-750 mg c/12 h ²	1g/12 h	600 mg /12h
Coste día	95,68 €	54,16 €	20,86 €+ 40,20 €		42,6-73,92€	23,3-34,98 €	87,88 €	124 €
Coste tratamiento completo ¹	956,8 €	541,6 €	610,6 €		426-739,2€	233-349,8 €	878,8 €	1240 €
Costes asociados	-----	-----	Niveles vanco a veces 160 € max		-----		-----	Benadon 3 € aprox
Coste global	956,8 €	541,6 €	770,6 €		426-739,2€	233-349,8 €	878,8 €	1243 €

¹ se considera 10 días como media de duración del tratamiento

² en los ensayos clínicos 200-500 mg c/6h

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

Es un fármaco con amplio espectro, ya que cubre patógenos Gram-positivos, Gram-negativos y anaerobios, incluyendo también cepas formadoras de beta-lactamasas. Pero no es activa frente a Proteae y Pseudomona aeruginosa lo que supone una importante limitación en pacientes en situación grave e inmunodeprimidos hospitalizados. En estos casos no se debería utilizar la tigeciclina en monoterapia, convendría asociarla a un antibiótico antipseudomónico, lo que supondría un incremento del coste del tratamiento. Se ha detectado cierto grado de resistencia adquirida en *Klebsiella pneumoniae*, en *Enterobacter aerogenes* y *Enterobacter cloacae*. También se ha notificado sensibilidad reducida en *Acinetobacter baumannii*.

Solo hay estudios de no inferioridad frente a vancomicina y aztreonam en infección complicada de piel y tejidos blandos y frente a imipenem en infección intraabdominal complicada, demostrándose la no inferioridad. Aunque en los ensayos se utilizó la dosis de imipenem de 200 a 500 mg cada 6 horas que

puede ser inferior a la dosis que se utiliza en algunos de estos pacientes en la práctica. No hay información respecto a los pacientes con neutropenia o enfermedades de base graves en infección intraabdominal porque fueron excluidos de los ensayos y muy limitada en ancianos o enfermos graves o con otras comorbilidades como diabetes o bacteriemia porque había muy pocos pacientes en los ensayos. En infección de piel y tejidos blandos también fueron excluidos aquellos pacientes con neutropenia o fallo hepático entre otros y no se aisló ningún enterococo resistente a vancomicina por lo que no se sabe la eficacia clínica de tigeciclina en estos casos.

En cuanto a seguridad presenta más efectos adversos que las alternativas frente a las que se ha comparado principalmente náuseas y vómitos. Se han comunicado algunos casos de pancreatitis.

Para ambas indicaciones existen varias alternativas eficaces, seguras, más económicas y con más experiencia sobre ellas.

Recomendamos incluir la tigeciclina en el formulario de la CUN, no como tratamiento empírico, sino solo como última alternativa ante infecciones en piel y tejidos blandos o intraabdominales por microorganismos resistentes a todas las alternativas presentes en la CUN y sensibles a tigeciclina. Para otras infecciones es necesario tramitar el uso compasivo. O bien no incluirlo y traerlo en estos casos. Se podría preguntar a la Comisión de enfermedades infecciosas sobre la incidencia estimada de estos casos. Y revisar la decisión si se publican los resultados de estudios en curso frente a linezolid o en microorganismos resistentes, así como si aparecen nuevos datos respecto a su seguridad o aparición de resistencias.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Tygacil®. Ficha técnica del medicamento
2. Drugdex Drug Evaluations monographs: Tigecycline. Micromedex® healthcare series 2006
3. Tigacyl. Scientific discussion. The European Agency for the evaluation of Medicinal Products (EMA).
4. Breedt J, Teras J, Gardovskis J, Maritz FJ, Vaasna T, Ross DP, Gioud-Paquet M, Dartois N, Ellis-Grosse EJ, Loh E; Tigecycline 305 cSSSI Study Group. Safety and efficacy of tigecycline in treatment of skin and skin structure infections: results of a double-blind phase 3 comparison study with vancomycin-aztreonam. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Nov;49(11):4658-66.
5. Weigelt J, Itani K, Stevens D, Lau W, Dryden M, Knirsch C; Linezolid CSSTI Study Group. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Jun;49(6):2260-6.
6. Oliva ME, Rekha A, Yellin A, Pasternak J, Campos M, Rose GM, Babinchak T, Ellis-Grosse EJ, Loh E 301 Study Group. A multicenter trial of the efficacy and safety of tigecycline versus imipenem/cilastatin in patients with complicated intra-abdominal infections [Study ID Numbers: 3074A1-301-VVV; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00081744]. *BMC Infect Dis.* 2005 Oct 19;5:88.
7. Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, Rose GM, Loh E; Tigecycline 301 Study Group; Tigecycline 306 Study Group. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. *Clin Infect Dis.* 2005 Sep 1;41 Suppl 5:S354-67.
8. Lau YJ, Hsueh PR, Liu YC, Shyr JM, Huang WK, Teng LJ, Liu CY, Luh KT. Comparison of in vitro activities of tigecycline with other antimicrobial agents against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in Taiwan. *Microb Drug Resist.* 2006 Summer; 12(2):130-5.
9. Gales AC, Jones RN, Andrade SS, Pereira AS, Sader HS. In vitro activity of tigecycline, a new glycolcyclycline, tested against 1,326 clinical bacterial strains isolated from Latin America. *Braz J Infect Dis.* 2005 Oct;9(5):348-56. Epub 2006 Jan 6.
10. Saima Aslam, Barbara W. Trautner, Venkat Ramanathan, Rabih O. Darouiche. Combination of Tigecycline and N-Acetylcysteine Reduces Biofilm-Embedded Bacteria on Vascular Catheters. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, Apr. 2007, p. 1556–1558 Vol. 51, No. 4
11. Raad I, Hanna H, et al. Comparative activity of Daptomycin, Linezolid and Tigecycline against catheter-related methicillin-resistant *Staphylococcus bacteremic* isolates embedded in biofilm. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2007 Mar 12.
12. Fritsche TR, Sader HS, Stilwell MG, Dowzicky MJ, Jones RN. Antimicrobial activity of tigecycline tested against organisms causing community-acquired respiratory tract infection and nosocomial pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005 Jul;52(3):187-93.
13. Betriu C, Rodríguez-Avial I, Gomez M, Culebras E, Lopez F, Alvarez J, Picazo JJ; Spanish Tigecycline Group. Antimicrobial activity of tigecycline against clinical isolates from Spanish medical centers. Second multicenter study. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2006 Dec;56(4):437-44. Epub 2006 Sep 1.
14. Esposito S, Leone S. Antimicrobial treatment for Intensive Care Unit (ICU) infections including the role of the infectious disease specialist. *Int J Antimicrob Agents.* 2007 Mar 6
15. Study evaluating tigecycline versus imipenem/cilastatin in hospital-acquired pneumonia. National Library of Medicine; 2004–2006. www.clinicaltrials.gov/ct/gui/show/NCT00080496?order=1 (accessed 2006 Sept 25).
16. Saner FH, Heuer M, Rath PM, Gensicke J, Radtke A, Druhe N, Rungeler EM, Nadalin S, Malago M, Broelsch CE. Successful salvage therapy with tigecycline after linezolid failure in a liver transplant recipient with MRSA pneumonia. *Liver Transpl.* 2006 Nov;12(11):1689-92.
17. Maclayton DO, Hall RG 2nd. Pharmacologic treatment options for nosocomial pneumonia involving methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Pharmacother.* 2007 Feb;41(2):235-44. Epub 2007 Feb 13.
18. Sacchidanand S et al. Efficacy and safety of tigecycline monotherapy compared with vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and skin structure infections: results from a phase 3, randomized, double blind trial. *Int J Infect Dis* 2005; 9:251-261.
19. Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, Rose G, Loh E, et al. The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam. *Clin Infect Dis* 2005;41(Suppl. 5):S341e53.
20. Tigecycline. LNDG APC/DTC Brief Doc 2006; (Aug). Tygacil-(R). Disponible en www.nelm.nhs.uk, ultimo acceso el 3/03/2007.
21. Informe de tigeciclina de Galdakano
22. Informe de tigeciclina del Hospital U. Virgen de la Macarena.