



DIREZIONE SANITÀ - REGIONE ABRUZZO
Commissione Regionale del Farmaco
(D.G.R. 663/2007)

Allegato 1 al Prontuario Terapeutico Regionale

**NOTE PRELIMINARI PER LA DEFINIZIONE DI INDICAZIONI
REGIONALI ALL'IMPIEGO DI FARMACI ANTI-INFETTIVI**

- 1.a** Terapia con farmaci antibiotici di nuova generazione
- 1.b** Farmaci a antiretrovirali per HIV
- 1.c** Farmaci nucleosidici per il trattamento dell'epatite cronica b
- 1.d** Interferoni e farmaci correlati per il trattamento dell'infezione cronica da HCV ed HBV

MARZO 2008

ALLEGATO 1a

Note preliminari per la definizione di indicazioni regionali all'impiego di farmaci anti infettivi

Terapia con farmaci antibiotici di nuova generazione

Una raccomandazione in tutti questi casi potrebbe essere quella di far ricorso ai presidi avanzati in di antibiotico terapia (vancomicina, teicoplanina, piperacillina/tazobactam, meropenem, imipenem, ertapenem, linezolid, daptomicina, tigeciclina ed eventuali altri) solo quando sia ragionevole ritenere che il controllo dell'infezione non possa essere raggiunto mediante il razionale impiego di presidi di generazione precedente, meglio se scelti e modulati sulla scorta di una adeguata caratterizzazione microbiologica dell'infezione. L'impiego razionale di questi nuovi presidi, oltre che ridurre e contenere la spesa farmacologica entro limiti ragionevoli, potrà permettere di mantenere a lungo integra la funzionalità e la efficacia di tali molecole nel trattamento delle infezioni gravi, prevalentemente od esclusivamente in ambito ospedaliero. Si auspica pertanto che le cosiddette note restrittive vengano nel tempo sostituite da un modulo di monitoraggio sistematico dell'impiego e dei risultati del nominate molecole sul campo, allo scopo di poter rendere effettivo un sistematico controllo epidemiologico dell'efficacia e dell'evoluzione delle resistenze. Si ritiene pertanto estremamente importante che ciascun presidio ospedaliero istituisca apposite modulistiche, controllate a livello regionale, per l'avvio del monitoraggio del consumo e dell'efficienza degli presidi indicati, e che tali presidi vengano sempre utilizzati in stretta ottemperanza delle indicazioni ministeriali e delle indicazioni rimborsabili di carattere nazionale.

Referenze

Roveta S, Marchese A, Debbia EA. Tigecycline in vitro activity against gram-negative and gram-positive pathogens collected in Italy. *Chemotherapy*. 2008; 54(1): 43-9.

Pliatsika V, Afkou Z, Protonotariou E, Sofianou D. In vitro activity of tigecycline against metallo-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother*. 2007 Dec; 60(6): 1406-7.

Jenkins I. Linezolid- and vancomycin-resistant Enterococcus faecium endocarditis: successful treatment with tigecycline and daptomycin. *J Hosp Med*. 2007 Sep; 2(5): 343-4.

Ziglam H. Daptomycin and tigecycline: a review of clinical efficacy in the antimicrobial era. *Expert Opin Pharmacother*. 2007 Oct; 8(14): 2279-92.

Goff DA, Dowzicky MJ. Prevalence and regional variation in methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in the USA and comparative in vitro activity of tigecycline, a glycylcycline antimicrobial. *J Med Microbiol*. 2007 Sep; 56(Pt 9): 1189-93.

Katz DE, Martone WJ. Community-phenotype-methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: a retrospective chart review of outcomes after treatment with daptomycin. *Clin Ther*. 2007 Nov; 29(11): 2440-7.

Lalani T, Boucher HW, Cosgrove SE, Fowler VG, Kanafani ZA, Vigliani GA, Champion M, Abrutyn E, Levine DP, Price CS, Rehm SJ, Corey GR, Karchmer AW; for the S. aureus Endocarditis and Bacteraemia Study Group. Outcomes with daptomycin versus standard therapy for osteoarticular infections associated with Staphylococcus aureus bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Jan; 61(1): 177-82.

Sauermann R, Rothenburger M, Graninger W, Joukhadar C. Daptomycin: A Review 4 Years after First Approval. *Pharmacology*. 2007 Oct 16; 81(2): 79-91

Erlandson KM, Sun J, Iwen PC, Rupp ME. Impact of the more-potent antibiotics quinupristin-dalfopristin and linezolid on outcome measure of patients with vancomycin-resistant *Enterococcus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2008 Jan 1; 46(1): 30-6

Falagas ME, Siempos II, Vardakas KZ. Linezolid versus glycopeptide or beta-lactam for treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 2008 Jan; 8(1): 53-66.

Eiland EH 3rd, Robinson JB. Effect of linezolid on the occurrence of vancomycin-resistant enterococci. *Am J Health Syst Pharm*. 2007 Dec 15; 64(24): 2535-6.

ALLEGATO 1b

Note preliminari per la definizione di indicazioni regionali all'impiego dei farmaci anti infettivi

Farmaci a antiretrovirali per HIV.

La sempre più ampia disponibilità di presidi farmacologici per il trattamento dell'infezione da HIV rappresenta un grandioso successo per la ricerca di settore. Parallelamente, sempre più complesso diviene l'onere della scelta per coloro che sono responsabili della definizione dei regimi terapeutici di associazione. A questo riguardo, in considerazione della sempre più ampia disponibilità di farmaci ad alto costo appartenenti alle nuove classi farmacologiche (inibitori delle proteasi di terza generazione; inibitori della integrasi; inibitori della fusione; inibitori della interazione recettoriale) si ritiene doveroso sottolineare ed indicare che, per quanto possibile, la definizione di un regime di associazione di prima o seconda linea dovrebbe tener conto del costo dei farmaci disponibili, e pertanto evitare di includere nella prima/seconda linea farmaci ad alto costo laddove le esigenze di potenza farmacologica e di bassa tossicità possano essere adeguatamente soddisfatte dall'impiego di presidi di più lunga e consolidata esperienza e di costo minore, a fronte di una tollerabilità comunque elevata. Ad esempio, gli studi clinici che documentano che il darunavir (IP di terza generazione) è estremamente potente e tollerabile in prima linea non dovrebbero di per sé, nemmeno a fronte di un precoce riconoscimento nelle linee guida internazionali, indurre ad un precipitoso e sistematico impiego del farmaco nelle linee di terapia precoci, stante la documentata efficacia di un presidio come il lopinavir, che lo stesso studio documenta di pari efficacia e tollerabilità quando somministrato due volte al dì. Tutto ciò, ovviamente, stante la disparità di costo.

Referenze

McCoy C. Darunavir: a nonpeptidic antiretroviral protease inhibitor. Clin Ther. 2007 Aug; 29(8): 1559-76.

Busse KH, Penzak SR. Darunavir: a second-generation protease inhibitor. Am J Health Syst Pharm. 2007 Aug 1; 64(15): 1593-602.

Temesgen Z, Feinberg J. Tipranavir: a new option for the treatment of drug-resistant HIV infection. Clin Infect Dis. 2007 Sep 15; 45(6): 761-9.

King JR, Acosta EP. Tipranavir: a novel nonpeptidic protease inhibitor of HIV. Clin Pharmacokinet. 2006; 45(7): 665-82

Bartlett JA, Chen SS, Quinn JB. Comparative efficacy of nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in combination with efavirenz: results of a systematic overview. HIV Clin Trials. 2007 Jul-Aug; 8(4): 221-6.

Vrouenraets SM, Wit FW, van Tongeren J, Lange JM. Efavirenz: a review. Expert Opin Pharmacother. 2007 Apr; 8(6): 851-71

Palacios R, Aguilar I, Hidalgo A, Santos J. Didanosine, lamivudine-emtricitabine and efavirenz as initial therapy in naive patients. Expert Rev Anti Infect Ther. 2006 Dec; 4(6): 965-71.

Kaplan SS, Hicks CB. Lopinavir/ritonavir in the treatment of human immunodeficiency virus infection. Expert Opin Pharmacother. 2005 Aug; 6(9): 1573-85.

Kaplan SS, Hicks CB. Safety and antiviral activity of lopinavir/ritonavir-based therapy in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection. *J Antimicrob Chemother.* 2005 Aug; 56(2): 273-6.

Pérez-Elías MJ. Atazanavir: simplicity and convenience in different scenarios. *Expert Opin Pharmacother.* 2007 Apr; 8(5): 689-700.

Hester EK, Chandler HV, Sims KM. Fosamprenavir: drug development for adherence. *Ann Pharmacother.* 2006 Jul-Aug; 40(7-8): 1301-10.

Gazzard B, Bernard AJ, Boffito M, Churchill D, Edwards S, Fisher N, Geretti AM, Johnson M, Leen C, Peters B, Pozniak A, Ross J, Walsh J, Wilkins E, Youle M; Writing Committee, British HIV Association. British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy (2006). *HIV Med.* 2006 Nov; 7(8): 487-503.

ALLEGATO 1c

Note preliminari per la definizione di indicazioni regionali all'impiego di farmaci anti infettivi

Farmaci nucleosidici per il trattamento dell'epatite cronica b.

A questo riguardo, si sottolinea come la disponibilità dell'entecavir, analogo guanosinico ad alta potenza antivirale ed alta barriera genetica per il virus epatite B, andrebbe considerata per il momento come una risorsa preziosa, da riservare a casi con alta carica virale, alto rischio di progressione clinica, ed assai probabile necessità di protrarre trattamento per l'intera durata della vita. In questi casi, i vantaggi derivanti dall'impiego di questo farmaco in termini di durevole risposta e prevenzione dei fallimenti - che inevitabilmente predispongono all'impiego di una terapia associativa di seconda linea, sono sicuramente costo efficaci; per converso, nella profilassi della riattivazione del virus epatite b in corso di immunodeplezione peritrapiantologica o di altra natura, l'impiego di un presidio costoso come l'entecavir appare non opportuno per il momento, in assenza di adeguate evidenze di letteratura, e l'uso della meglio consolidata lamivudina preferibile per tutta la fase di rischio di riattivazione.

Analogamente, protocolli di terapia associativa tra differenti presidi per il trattamento del virus epatite b andrebbero valutati sempre in seconda battuta, ed a fronte della evidenza, magari anche precoce, del fallimento del trattamento monoterapico. In altri termini, in tutti casi in cui la terapia antivirale va avviata ed è rimborsabile secondo le indicazioni ministeriali, si suggerisce di impiegare sempre uno dei tre nucleosidici in monoterapia, di monitorare frequentemente l'andamento della carica virale e di fare ricorso alla terapia associativa tra due nucleosidici (emtricitabina e tenofovir, adefovir e lamivudina, tenofovir e lamivudina) solo quando vi sia evidenza di scarso o inefficiente controllo da parte di un singolo nucleoside. Si raccomanda peraltro di avviare tempestivamente la terapia associativa in queste specificate condizioni, allo scopo di ridurre al minimo la selezione di ceppi resistenti e la conseguente predisposizione del soggetto trattato allo sviluppo di un fallimento clinico e virologico nel lungo termine.

Referenze

Gish RG, Lok AS, Chang TT, de Man RA, Gadano A, Sollano J, Han KH, Chao YC, Lee SD, Harris M, Yang J, Colonna R, Brett-Smith H. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2007 Nov; 133(5): 1437-44.

Veenstra DL, Sullivan SD, Clarke L, Iloeje UH, Tafesse E, Di Bisceglie A, Kowdley KV, Gish RG. Cost effectiveness of entecavir versus lamivudine with adefovir salvage in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Pharmacoeconomics*. 2007; 25(11): 963-77.

Ren FY, Piao DM, Piao XX. A one-year trial of entecavir treatment in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol*. 2007 Aug 21; 13(31): 4264-7.

Manolakopoulos S, Bethanis S, Koutsounas S, Goulis J, Vlachogiannakos J, Christias E, Saveriadis A, Pavlidis C, Triantos C, Christidou A, Papatheodoridis G, Karamanolis D, Tzourmakliotis D. Long-term therapy with adefovir dipivoxil in hepatitis B e antigen-negative patients developing resistance to lamivudine. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Feb 1; 27(3): 266-73.

Lampertico P, Viganò M, Manenti E, Iavarone M, Sablon E, Colombo M. Low resistance to adefovir combined with lamivudine: a 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients. *Gastroenterology*. 2007 Nov; 133(5): 1445-51.

Veenstra DL, Sullivan SD, Clarke L, Iloeje UH, Tafesse E, Di Bisceglie A, Kowdley KV, Gish RG. Cost effectiveness of entecavir versus lamivudine with adefovir salvage in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Pharmacoeconomics*. 2007; 25(11): 963-77.

Del Poggio P, Zaccanelli M, Oggionni M, Colombo S, Jomletti C, Puhalo V. Low-dose tenofovir is more potent than adefovir and is effective in controlling HBV viremia in chronic HBeAg-negative hepatitis B. *World J Gastroenterol*. 2007 Aug 14; 13(30): 4096-9.

[van der Poorten D, Prakoso E, Khoo TL, Ngu MC, McCaughan GW, Strasser SI, Lee AU.](#) Combination adefovir-lamivudine prevents emergence of adefovir resistance in lamivudine-resistant hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Sep; 22(9): 1500-5.

Sirma H, Funk A, Gerlich W, Schildgen O. Does pre-treatment with lamivudine prime for adefovir resistance of hepatitis B virus infection? *J Antimicrob Chemother*. 2007 Aug; 60(2): 448-9.

Leemans WF, Janssen HL, Niesters HG, de Man RA. Switching patients with lamivudine resistant chronic hepatitis B virus from tenofovir to adefovir results in less potent HBV-DNA suppression. *J Viral Hepat*. 2008 Feb; 15(2): 108-14.

Katz LH, Fraser A, Gaftor-Gvili A, Leibovici L, Tur-Kaspa R. Lamivudine prevents reactivation of hepatitis B and reduces mortality in immunosuppressed patients: systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2008 Feb; 15(2): 89-102.

Gwak GY, Huh W, Lee DH, Choi MS, Lee JH, Koh KC, Kim SJ, Joh JW, Oh HY. The incidence and clinical outcome of YMDD mutants in hepatitis B surface antigen-positive renal allograft recipients after prolonged lamivudine therapy. *Transplant Proc*. 2007 Dec; 39(10): 3121-6.

ALLEGATO 1d

Note preliminari per la definizione di indicazioni regionali all'impiego di farmaci anti infettivi

Interferoni e farmaci correlati per il trattamento dell'infezione cronica da HCV ed HBV.

In merito a tale classe farmacologica, la principale specifica che sembra opportuna nel contesto regionale, caratterizzato da una significativa prevalenza di infezione cronica a scarso epatotropismo e transaminasi persistentemente normali, potrebbe essere quella che gli interferoni, peghilati e non, con autorizzazione alla rimborsabilità in soggetti con transaminasi normali, non andrebbero impiegati se non a fronte di una adeguata documentazione di sussistente danno epatico, acquisita mediante esecuzione di esame Fibroscan e/o di biopsia epatica con reperti chiaramente suggestivi di danno epatico. In altri termini, data l'alta prevalenza di infezione cronica da virus epatite c a transaminasi persistentemente normali nella nostra area, e dato il costo elevato degli interferoni, sembra opportuno indicare la chiara volontà di limitare l'impiego dell'interferone ai casi in cui il danno epatico sia effettivamente documentato. Per quanto riguarda poi il virus epatite b, alla luce delle recenti evidenze di letteratura che documentano una maggiore incidenza di carcinoma epatico nei soggetti con alta replica virale persistente, potrebbe essere considerato l'uso dell'interferone anche in soggetti che presentino un modesto movimento di transaminasi con replica virale persistentemente ad alto titolo, anche in assenza di una chiara documentazione di danno epatico. Resta l'evidenza consolidata di letteratura, comunque, a supporto di una migliore risposta virologica nei soggetti con ipetransamiasemia sostenuta.

Referenze

Almasio PL, Cottone C, D'Angelo F. Pegylated interferon therapy in chronic hepatitis C: lights and shadows of an innovative treatment. *Dig Liver Dis.* 2007 Sep; 39 Suppl 1: S88-95

Dalgard O, Bjørø K, Ring-Larsen H, Bjornsson E, Holberg-Petersen M, Skovlund E, Reichard O, Myrvang B, Sundelöf B, Ritland S, Hellum K, Frydén A, Florholmen J, Verbaan H; North-C Group. Pegylated interferon alfa and ribavirin for 14 versus 24 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 and rapid virological response. *Hepatology.* 2008 Jan; 47(1): 35-42.

Kamal SM, El Kamary SS, Shardell MD, Hashem M, Ahmed IN, Muhammadi M, Sayed K, Moustafa A, Hakem SA, Ibrahim A, Moniem M, Mansour H, Abdelaziz M. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in patients with genotype 4 chronic hepatitis C: The role of rapid and early virologic response. *Hepatology.* 2007 Dec; 46(6): 1732-40

Gerken S, Nechelpu M, Annemans L, Peraux B, Beguin C, Horsmans Y. A health economic model to assess the cost-effectiveness of pegylated interferon alpha-2a and ribavirin in patients with moderate chronic hepatitis C and persistently normal alanine aminotransferase levels. *Acta Gastroenterol Belg.* 2007 Apr-Jun; 70(2): 177-87

Marcellin P, Lada O, Asselah T. Treatment of chronic hepatitis B with the combination of pegylated interferon with lamivudine. *Hepatol Res.* 2007 Jul; 37(s1): S55-61.

Yu JW, Wang GQ, Sun LJ, Li XG, Li SC. Predictive value of rapid virological response and early virological response on sustained virological response in HCV patients treated with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007 Jun; 22(6): 832-6.

Kaymakoglu S, Oguz D, Gur G, Gurel S, Tankurt E, Ersöz G, Ozenirler S, Kalayci C, Poturoglu S, Cakaloglu Y, Okten A. Pegylated interferon Alfa-2b monotherapy and pegylated interferon Alfa-2b

plus lamivudine combination therapy for patients with hepatitis B virus E antigen-negative chronic hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Aug; 51(8): 3020-2.

Simin M, Brok J, Stimac D, Gluud C, Gluud LL. Cochrane systematic review: pegylated interferon plus ribavirin vs. interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 May 15; 25(10): 1153-62.

Shepherd J, Brodin HF, Cave CB, Waugh NR, Price A, Gabbay J. Clinical- and cost-effectiveness of pegylated interferon alfa in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Int J Technol Assess Health Care.* 2005; 21(1): 47-54.

Poynard T. Treatment of cirrhotic patients in the pegylated interferon era. *Dig Liver Dis.* 2004 Nov; 36 Suppl 3: S344-8.

Heathcote J, Zeuzem S. Pegylated interferon monotherapy for chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis.* 2004; 24 Suppl 2: 39-45.

Shepherd J, Jones J, Hartwell D, Davidson P, Price A, Waugh N. Interferon alpha (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2007 Mar; 11(11): 1-205