



Assessorato Politiche per la Salute

*Commissione Regionale Farmaco*

(D.G.R. 1999/2006)

*Documento relativo a:*

TIGECICLINA

Luglio 2007  
Revisione dicembre 2007

## Tigeciclina

### Azione del farmaco e indicazioni registrate

La tigeciclina è il primo antibiotico che appartiene alla classe delle glicilciline (strutturalmente simile alla classe delle tetracicline in quanto derivato sintetico della minociclina); interferisce con la sintesi delle proteine batteriche legandosi in modo reversibile alla subunità ribosomiale 30S, e blocca l'entrata dell'amino-acil tRNA nel sito A del ribosoma. È considerato un batteriostatico. Per la valutazione della sensibilità "in vitro" non esistono breakpoints interpretativi forniti dal CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, ex NCCLS). Esistono viceversa breakpoints proposti dall'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) per *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* dei gruppi A-B-C-G, *Enterococcus spp.* ed *Enterobacteriaceae* (è però solo moderatamente attiva nei confronti di *Proteus spp.*, *Providencia spp.* e *Morganella morgani*). La tigeciclina non è attiva nei confronti di *Pseudomonas aeruginosa*.

Il farmaco, di autorizzazione EMEA, è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni:

- infezioni complicate della cute e dei tessuti molli
- infezioni complicate intraddominali.

### Trattamenti di riferimento disponibili per la patologia elencata

Molti sono gli antibiotici attualmente disponibili che si sono dimostrati efficaci, da soli o in associazione nella terapia empirica e nel trattamento mirato di infezioni complicate della cute e dei tessuti molli o di infezioni complicate intraddominali.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Gli studi registrativi comprendono quattro RCT: si tratta di studi multicentrici, di non-inferiorità.

#### *Infezioni della cute e dei tessuti molli:*

- 2 RCT di fase III, in doppio cieco, condotti su un totale di 1116 pazienti, affetti da infezioni complicate della cute e dei tessuti molli: in entrambi viene confrontata tigeciclina alla dose iniziale di 100 mg ev con placebo, seguita da 50 mg ev ogni 12 ore, verso vancomicina 1g x 2/die ev + aztreonam 2 g x 2/die ev per la durata di almeno 14 giorni. La casistica studiata è costituita da pazienti ospedalizzati di età  $\geq 18$  anni con infezione profonda della cute e dei tessuti molli, che richiede almeno 5 gg di terapia antibiotica ev e che necessitano di intervento chirurgico o che presentino una patologia associata (diabete mellito, patologia vascolare periferica o neuropatia periferica) + almeno 2 dei seguenti segni o sintomi: suppurazione, dolore, febbre, eritema, tumefazione calda, dolore alla palpazione, conta dei globuli bianchi  $> 10.000/\text{mm}^3$ , ecc.

Sono esclusi i portatori di fascite necrotizzante o gangrena, osteomielite, ulcere da decubito di durata maggiore di 1 settimana, piede diabetico, neutropenia, patologia epatica e pazienti con infezioni della cute non complicate (es. foruncoli, ascessi semplici, cellulite superficiale).

Gli endpoint valutati sono di tipo clinico (miglioramento o guarigione) e microbiologico. Entrambi gli studi sono di non-inferiorità, con un margine di non-inferiorità del -15%.

L'analisi complessiva dei dati derivanti dai due studi è stata eseguita in 833 pazienti per la valutazione dell'efficacia clinica e in 540 pazienti per la valutazione microbiologica (rispetto ai 1116 pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di farmaco); entrambe le valutazioni mostrano una non-inferiorità della tigeciclina rispetto a vancomicina + aztreonam; i microrganismi valutati non comprendono enterococchi vancomicina-resistenti e nella maggior parte dei casi gli stafilococchi sono meticillino-sensibili (134 stipiti), gli stipiti meticillino-resistenti sono 32.

I dati di tollerabilità sono sostanzialmente simili tra i due gruppi confrontati (maggior frequenza di nausea e vomito nel gruppo tigeciclina, maggior frequenza di reazioni cutanee e di aumento delle transaminasi nel gruppo di controllo).

#### *Infezioni intraddominali complicate:*

- 2 RCT di fase III hanno valutato tigeciclina alla dose iniziale di 100 mg ev, seguita da 50 mg ev ogni 12 ore, verso imipenem/cilastatina 500/500 mg ev ogni 6 ore (o aggiustata sulla base della clearance della creatinina), per un periodo compreso tra 5 e 14 giorni, in 1642 pazienti con infezioni intraddominali complicate.

La casistica studiata è costituita da pazienti ospedalizzati di età  $\geq 18$  anni, candidati ad effettuare un intervento di laparotomia, laparoscopica o drenaggio percutaneo di un ascesso intraddominale per trattare una infezione intraddominale complicata (appendicite complicata da perforazione, diverticolite complicata, colecistite perforata o empiema della colecisti, ecc.) o ascessi addominali post chirurgici. Si tratta prevalentemente di infezioni di origine extra-ospedaliera. Sono esclusi i pazienti in terapia antibiotica nei 5 giorni precedenti l'arruolamento, pazienti con neutropenia, AIDS, leucemia, tumori maligni nei 3 mesi precedenti, tumori metastatici all'addome nei 6 mesi precedenti, pazienti con sospetta peritonite batterica, colecisti gangrenosa senza rottura, colangite suppurativa acuta, ascesso pancreatico o pancreatite necrotizzante, presenza di patologia epatica, pazienti con appendicite semplice o colecistite semplice.

Come negli studi sulle infezioni dei tessuti molli, gli endpoint valutati sono di tipo clinico (miglioramento o guarigione) e microbiologico. Entrambi gli studi sono di non-inferiorità con un margine di non-inferiorità del -15%. L'analisi complessiva dei dati dei due studi è stata eseguita su 1382 pazienti per la valutazione dell'efficacia clinica e su 1025 pazienti per la valutazione microbiologica (rispetto ai 1642 pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di farmaco); entrambe le valutazioni mostrano una non-inferiorità della tigeciclina rispetto al trattamento di confronto; i microrganismi isolati non comprendono gli enterococchi vancomicina-resistenti; gli stafilococchi meticillina-resistenti sono solo 4. Coli e *Klebsiella pneumoniae* produttori di ESBL sono in totale 15, ovvero una quantità numericamente non rilevante.

I dati di tollerabilità sono sostanzialmente simili tra i due gruppi a confronto (maggiore frequenza di nausea, vomito e diarrea nel gruppo trattato con tigeciclina).

## Conclusione

Poiché i risultati attualmente disponibili derivano esclusivamente da studi di non-inferiorità non si può affermare che la tigeciclina sia superiore ai farmaci attualmente in uso: in particolare per le infezioni addominali complicate il risultato è stato ottenuto con lo stesso numero di somministrazioni, per le infezioni della cute e dei tessuti molli il trattamento di controllo ha richiesto l'uso di un'associazione di 2 antibiotici.

Gli studi ad oggi disponibili non forniscono dati a supporto dell'efficacia del farmaco nei pazienti immunodepressi (esclusi dalle sperimentazioni) e nei pazienti ad elevato rischio di infezioni da germi multiresistenti (vedi criteri di esclusione). Le aspettative relative all'attività microbiologica della tigeciclina nei confronti dei germi multiresistenti dovranno essere confermate dagli studi clinici in corso.

La CRF ritiene che il farmaco possa essere inserito nel PTR con richiesta motivata personalizzata, nel rigoroso rispetto delle indicazioni terapeutiche autorizzate e della posologia raccomandata.

Nell'attesa del completamento degli studi in corso, la tigeciclina dovrebbe essere utilizzata esclusivamente nella terapia mirata delle infezioni della cute e dei tessuti molli e come farmaco di seconda scelta nel trattamento delle infezioni intraddominali complicate, in particolare quando si sospetta una eziologia da Enterobacteriaceae in pazienti allergici/intolleranti a penicilline e fluorochinoloni.

La resistenza naturale di *Pseudomonas aeruginosa* e la recente dimostrazione di possibili resistenze acquisite per altri microrganismi tipicamente responsabili di infezioni ospedaliere (*Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*) rendono l'impiego in terapia empirica di tigeciclina non raccomandabile in caso di infezioni intraddominali complicate di origine ospedaliera.

## Bibliografia

1. Tygacil (Tigeciclina) Scientific discussion EMEA 2006
2. Tygacil (Tigeciclina). Riassunto delle caratteristiche del prodotto, Luglio 2006
3. Ellis-Grosse E.J. et al. The efficacy and safety in the treatment of skin and skin structure infections: results of double-blind phase 3 comparisons studies with Vancomycin – Aztreonam. CID 2005; 41 (suppl 5): S341
4. Babinchak T. et al. The efficacy and safety for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. CID 2005; 41 (suppl 5): S354