

XXVII Curso de Avances en antibioterapia
Terapia antiinfecciosa en la
Fibrosis Quística

Dra Rosa M^a Girón Moreno
Unidad de Fibrosis Quística

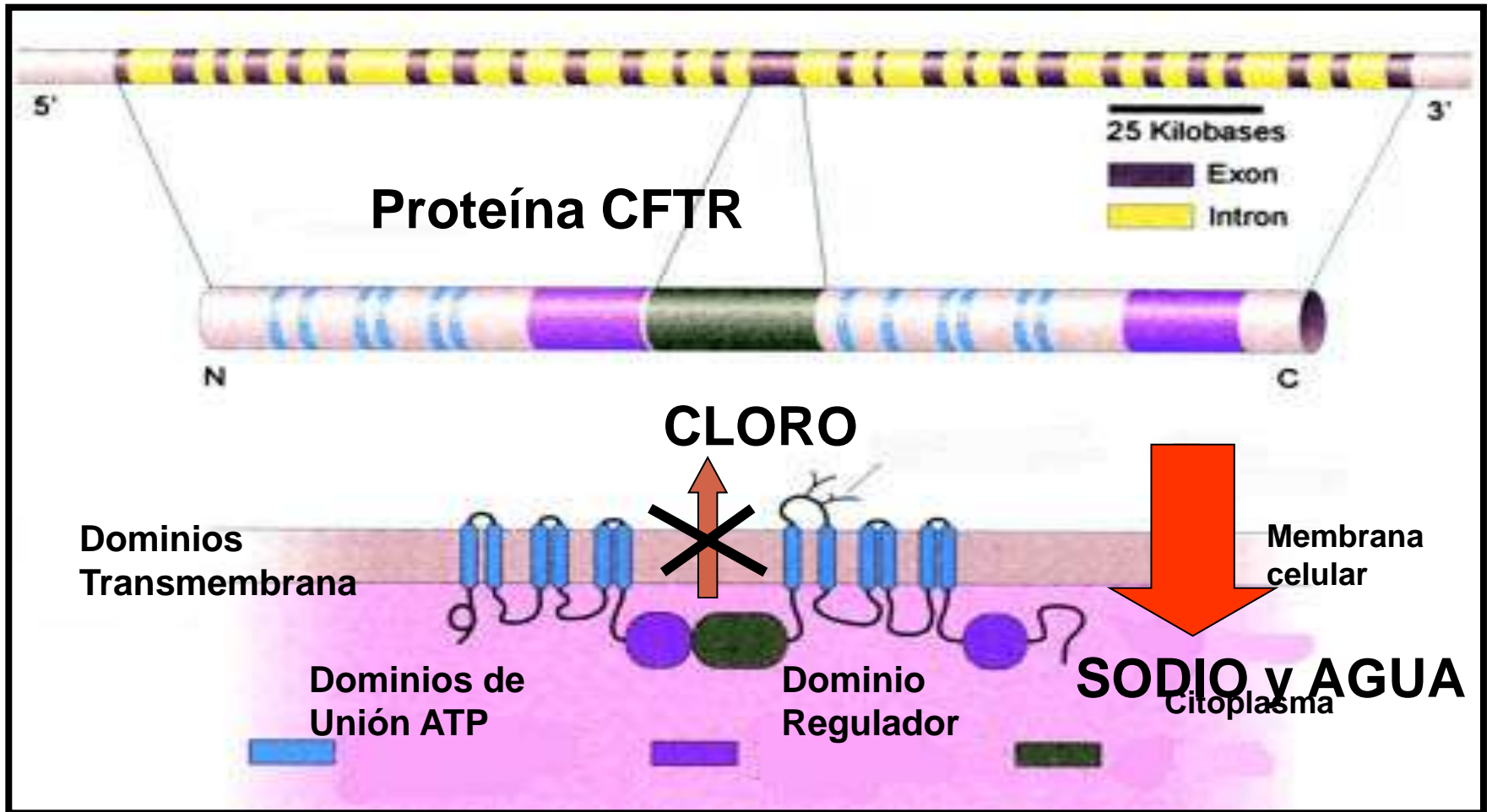


Esquema

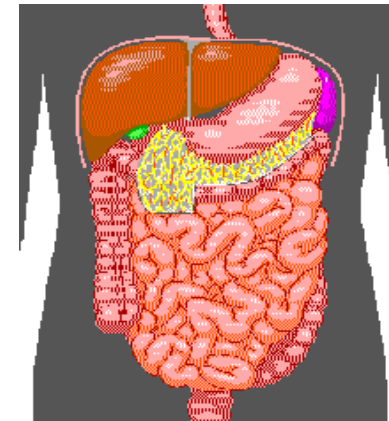
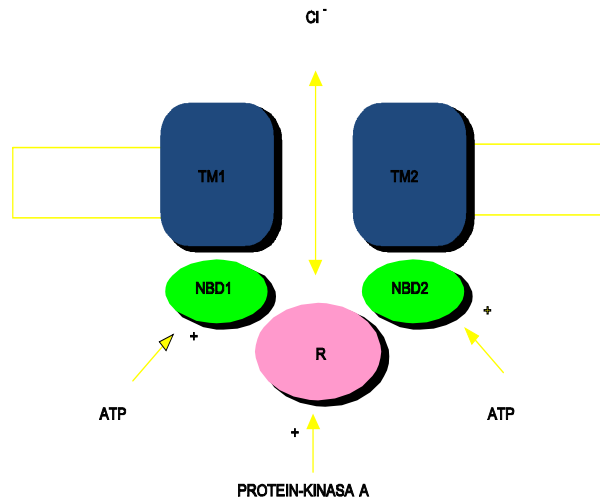
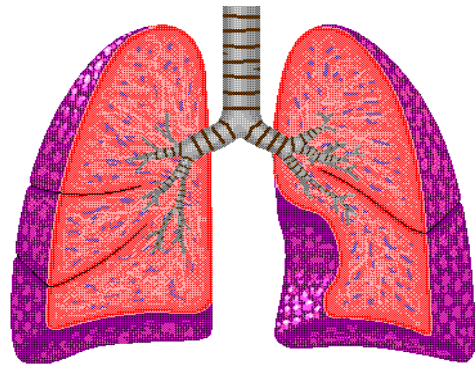
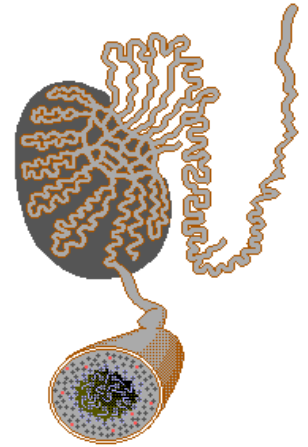
- Introducción sobre FQ: patógenos más frecuentes
- Avances en el tratamiento de la infección:
 - *Staphylococcus aureus resistente a meticilina (SARM)*
 - *Burkholderia cepacia*
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - *Primo infección: 6-18 años/>18 años*
 - *Colonización crónica : 6-18 años/ > 18 años*
- Conclusiones

Introducción

Gen CFTR

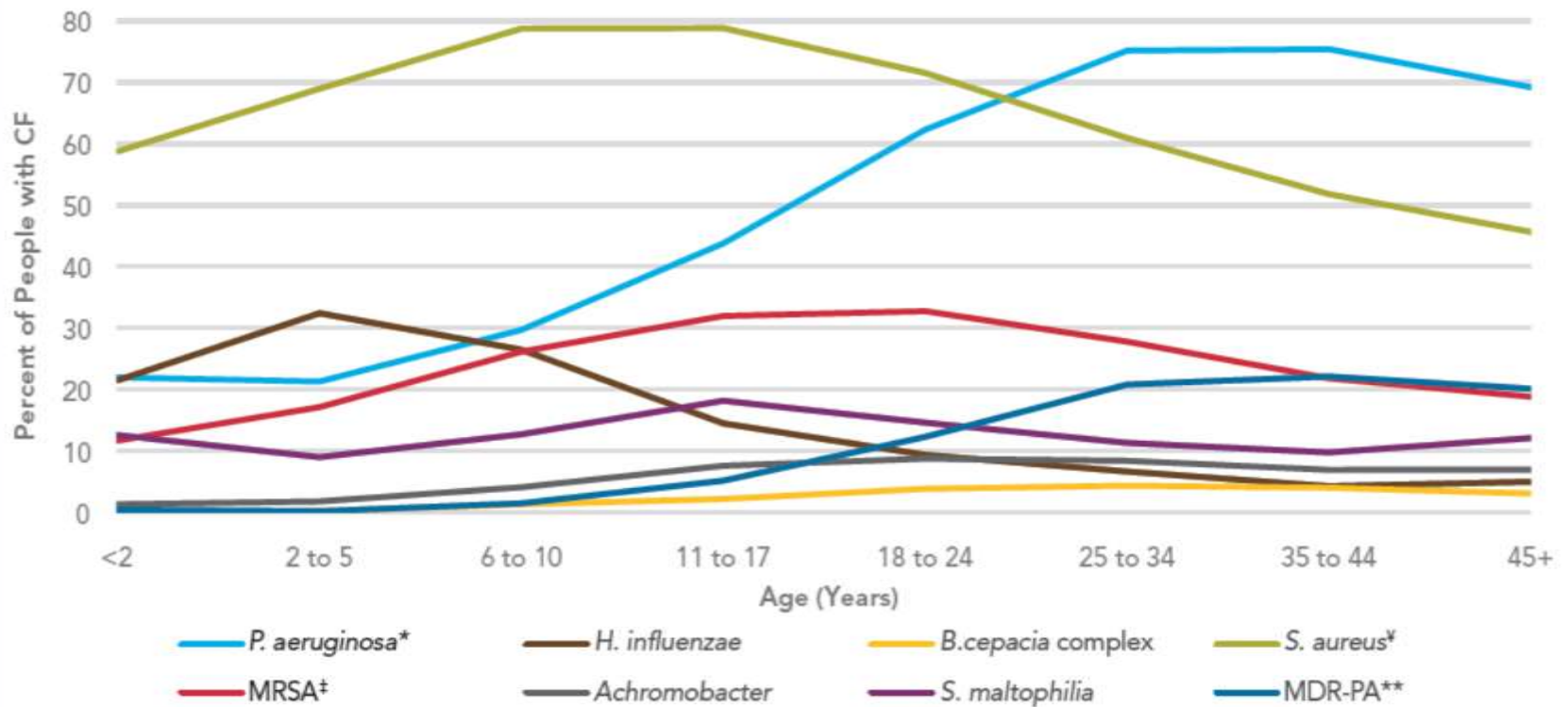


Enfermedad Multisistémica

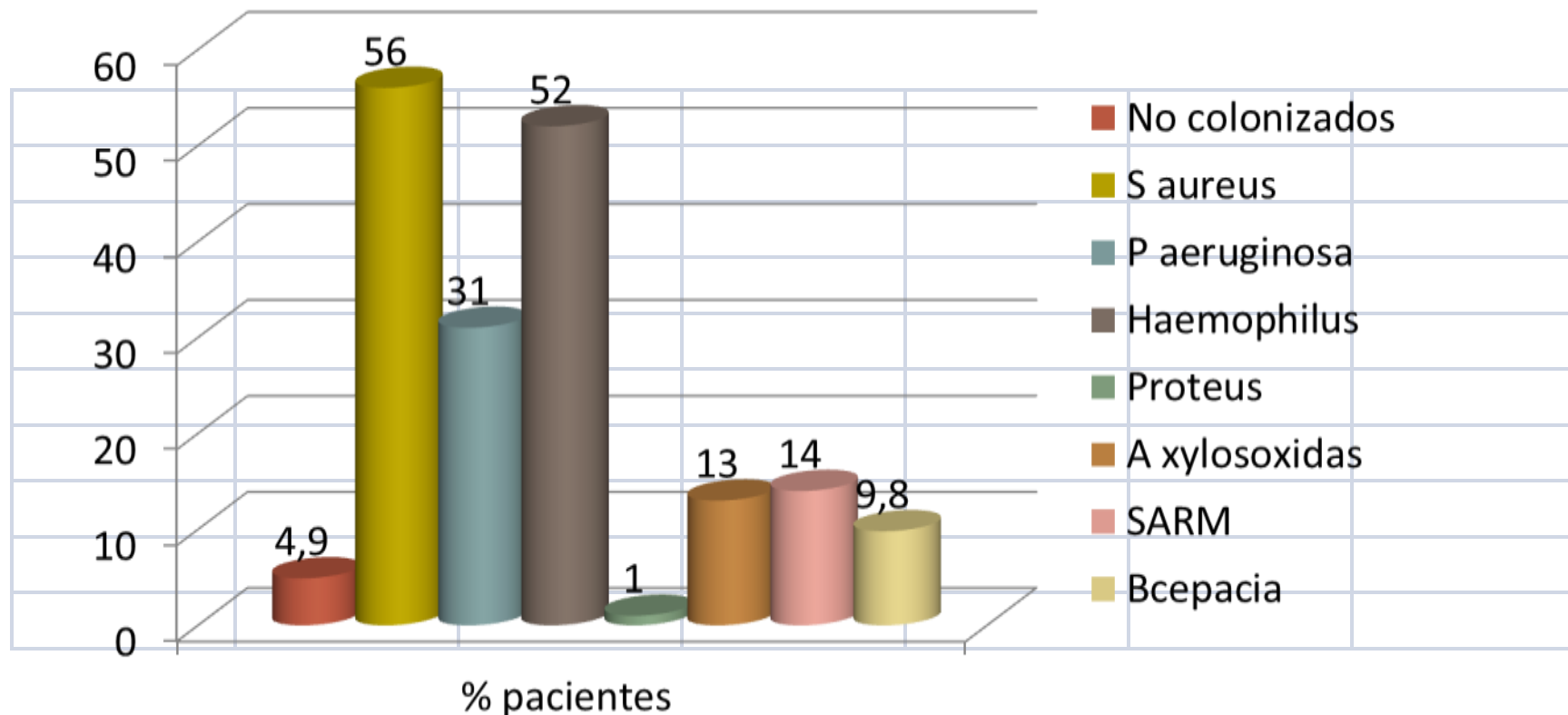


Registro Americano de FQ 2012

Germes Found in the Lungs of People with CF by Age, 2012



Registro FQ 2013 Hospital de la Princesa

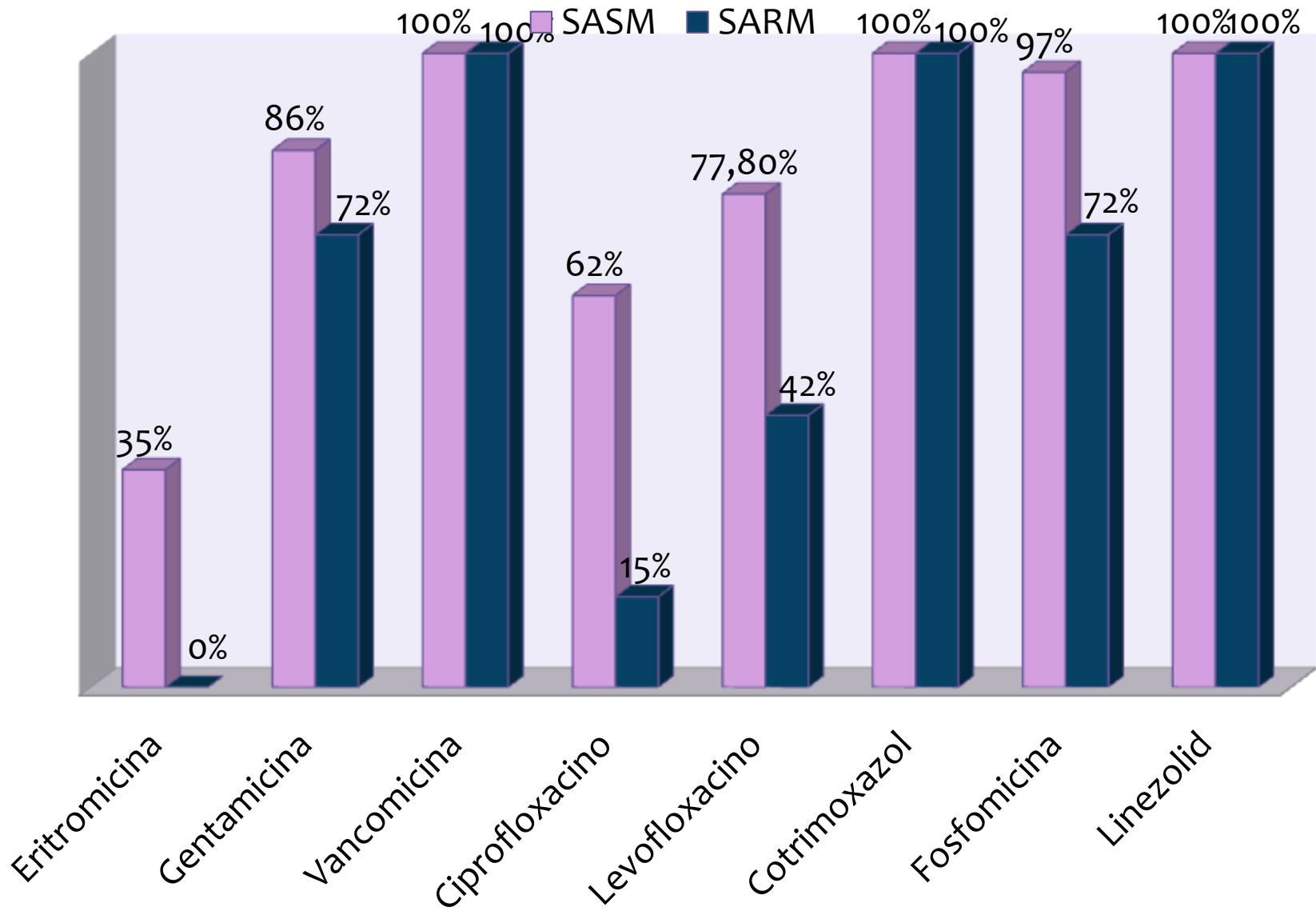


83 pacientes: 8 trasplantados de pulmón. 47% mujeres, Edad media: 26,71 años (18-57)

Novedades en el tratamiento de
la infección bronquial
SARM/B cepacia/P aeruginosa

Variables	SARM n=8	SASM n=17	p
Edad (años)Media (DS)	31,5 (11,25)	25,59(4,65)	0,072
Hombre/ Mujer	2/6	8/9	0,274
Insuficiencia pancreática	8	9	0,022
%FEV1Media(DS)	43,5(16,40)	68,53(18,36)	0,003
IMC (Kg/m²)Media (DS)	19,84 (2,42)	21,48(2,09)	0,096
Puntuación de Brasfield Media (DS)	13,37(2,87)	19,12(4,33)	0,003
Puntuación de Shwachma Media (DS)	64,25 (11)	83,93(11,34)	0,001
Exacerbaciones totales(DS)	6,38(3,77)	2,24(1,56)	0,001

SARM: SENSIBILIDAD SASM vs SARM



Erradicación SARM

En fase 2 : 2 protocolos de erradicación:

- **STAR CF Too Trial (S Aureus Resistance in CF Treat or Observe):** 2 antibióticos via oral Rifampicina 300mg/12h + 320 Trimetropin /1600 sulfametoxazol 14 días / Mupirocina +Clorhexidina
- **PMEP Trial (Persistent Methilicin resistant S aureus Eradication Protocol)** en 28 días recibían 1 mes Vancomicina 250mg diluido en 5ml de agua inyeccion con nebulizador tipo Jet (Pari Vios) Pari Sprint /2 veces al día . Rifampicina 600mg /24 horas + trimethoprim/sulfamethoxazole (DS-160/800) o Doxiciclina 100mg/12h/28 días



Colonización Crónica SARM



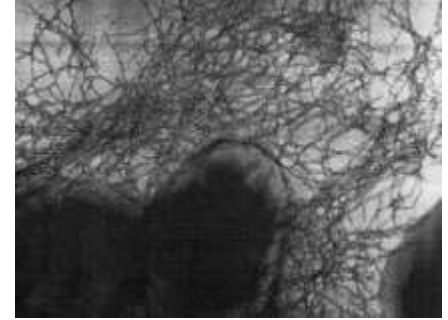
- **Protocolo HUP** :Primo-infección: : Rifampicina +Cotrimoxazol durante 21 días+ Vancomicina inhalada : 250mg en 5ml agua inyección /12 horas/10 días
 - Si no erradicación: linezolid durante 3 semanas



AeroVanc™ (vancomycin hydrochloride inhalation powder) 32mg o 64mg cada 12 horas

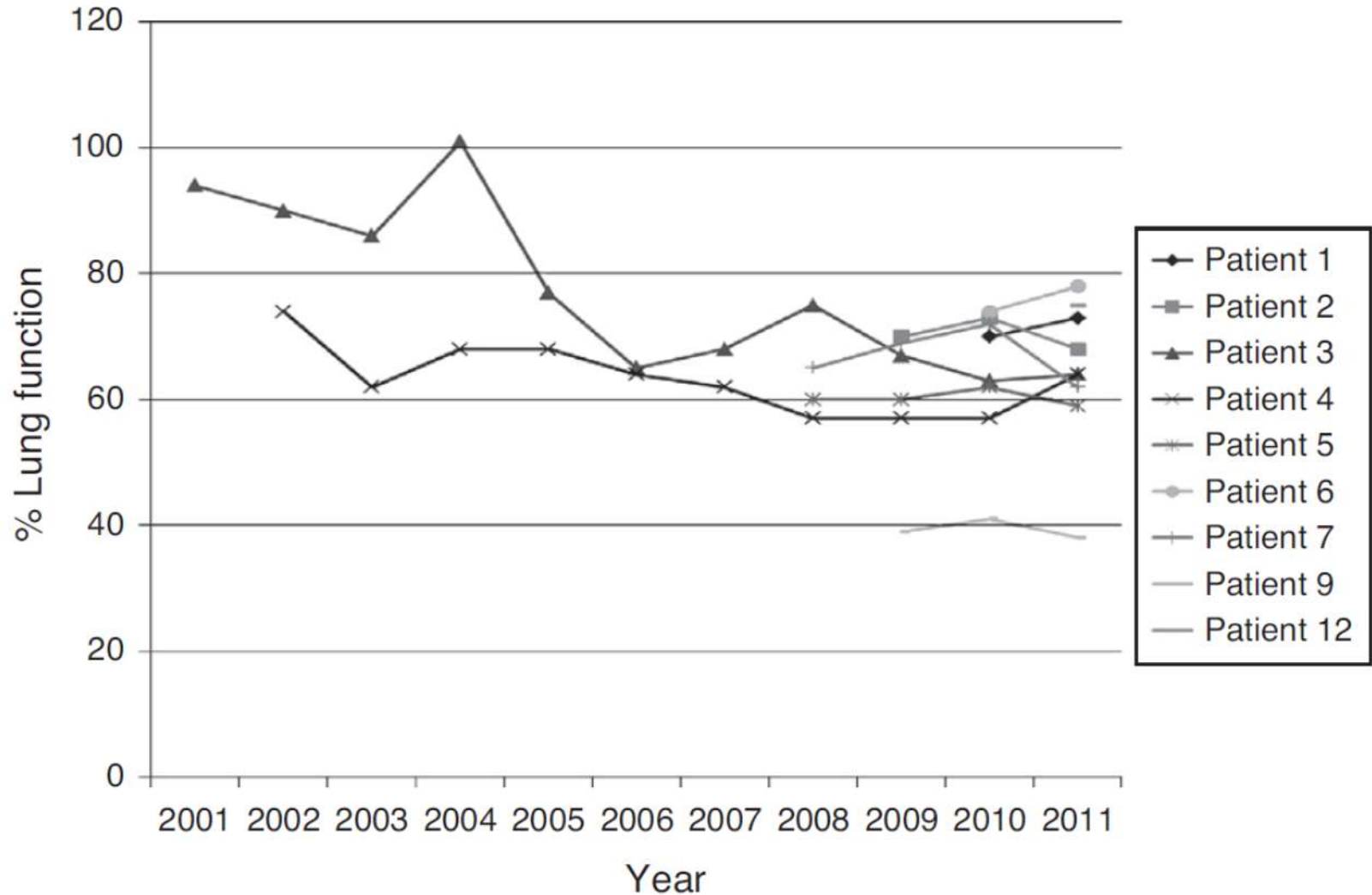


Burkholderia cepacia



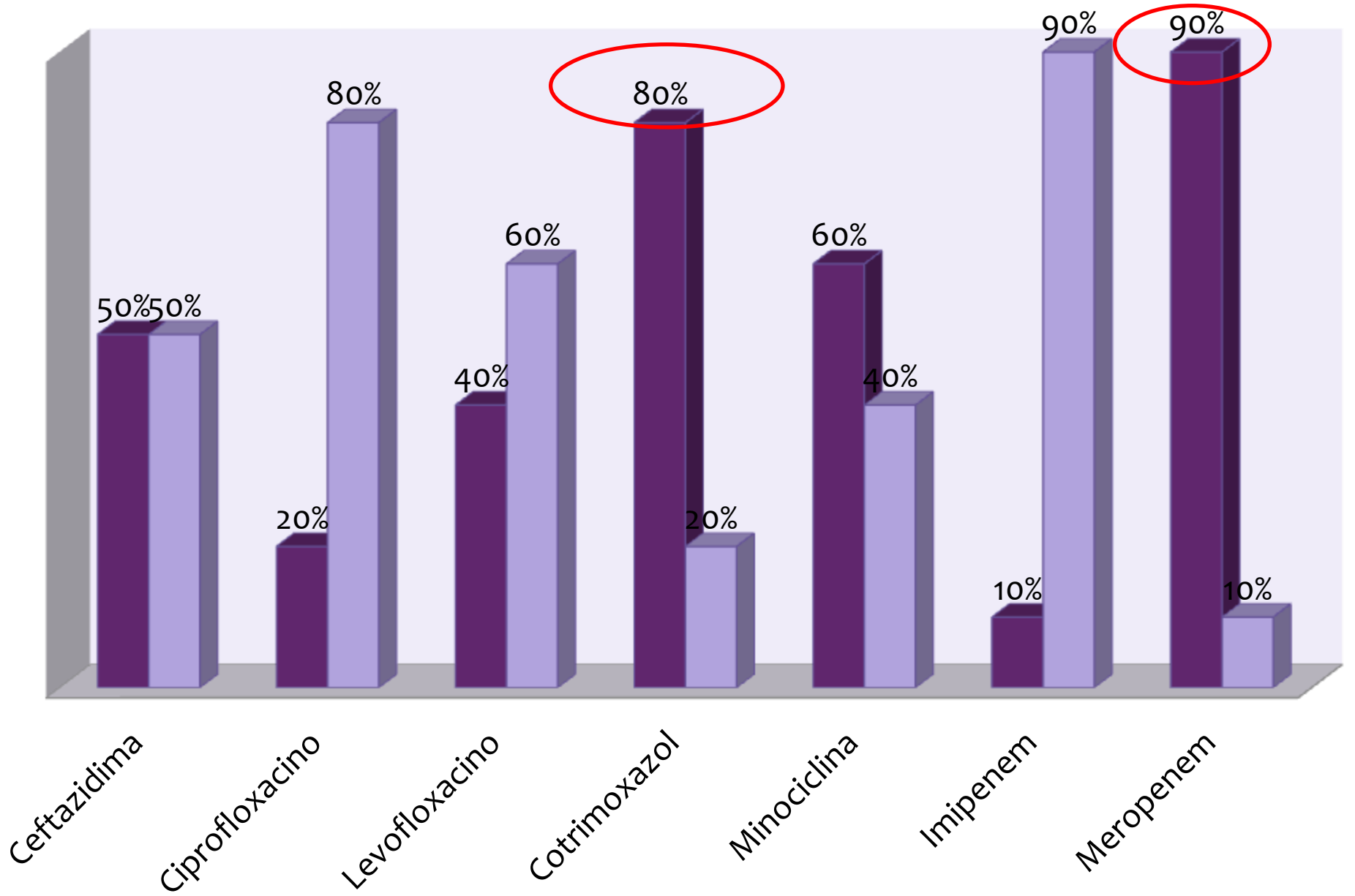
- Mayor deterioro de la función pulmonar que con *P. aeruginosa* (Síndrome cepacia en un 1-10%: neumonía necrotizante, fiebre y bacteriemia y muerte)
- *Burkholderia cepacia* complex consists 11 especies genómicas: *B. cepacia*, *B. multivorans*, *B. cenocepacia*, *B. vietnamiensis*, *B. stabilis*, *B. ambifaria*, *B. dolosa*, *B. contaminans*, *B. anthina*, and *B. pyrrocinia*; recently *B. pseudomultivorans*
- Pronóstico adverso (e.g. *B. multivorans*, *B. cenocepacia* and *B. dolosa*) y *B. cenocepacia* exclusión de Trasplante por la peor supervivencia.
 - Importante erradicar en el primer aislamiento: cotrimoxazol o Tobramicina + ceftazidima + meropenem
 - Segregación

Burkholderia cepacia (HUP)



SENSIBILIDAD B. CEPACIA COMPLEX

■ Sensible ■ Intermedio/Resistente



Inhaled aztreonam for chronic *Burkholderia* infection in cystic fibrosis: A placebo-controlled trial ☆☆☆★

D. Elizabeth Tullis ^{a,*}, Jane L. Burns ^b, George Z. Retsch-Bogart ^c, Mark Bresnik ^d,
Noreen R. Henig ^d, Sandra A. Lewis ^e, John J. LiPuma ^f



- Aztreonam lysina continuo 75mg/ 3veces /
 - Placebo/ 24 semanas
- en pacientes con FQ con *B cepacia*
- Se incluyeron pacientes muy heterogéneos

	AZLI (n=48)	Placebo (n=52)	p
%FEV1	0,16(1,50)	-075(1.43)	0,663
CFQR.RSS	2.97(1.70)	2.79(1.58)	0,936
IMC kg/m2	0,34(0,16)	0,21(0,15)	0,531
Log10 <i>B cepacia</i> UFC/g esputo	1,41(0,58)	0,48(0,50)	0,232

Pseudomonas aeruginosa



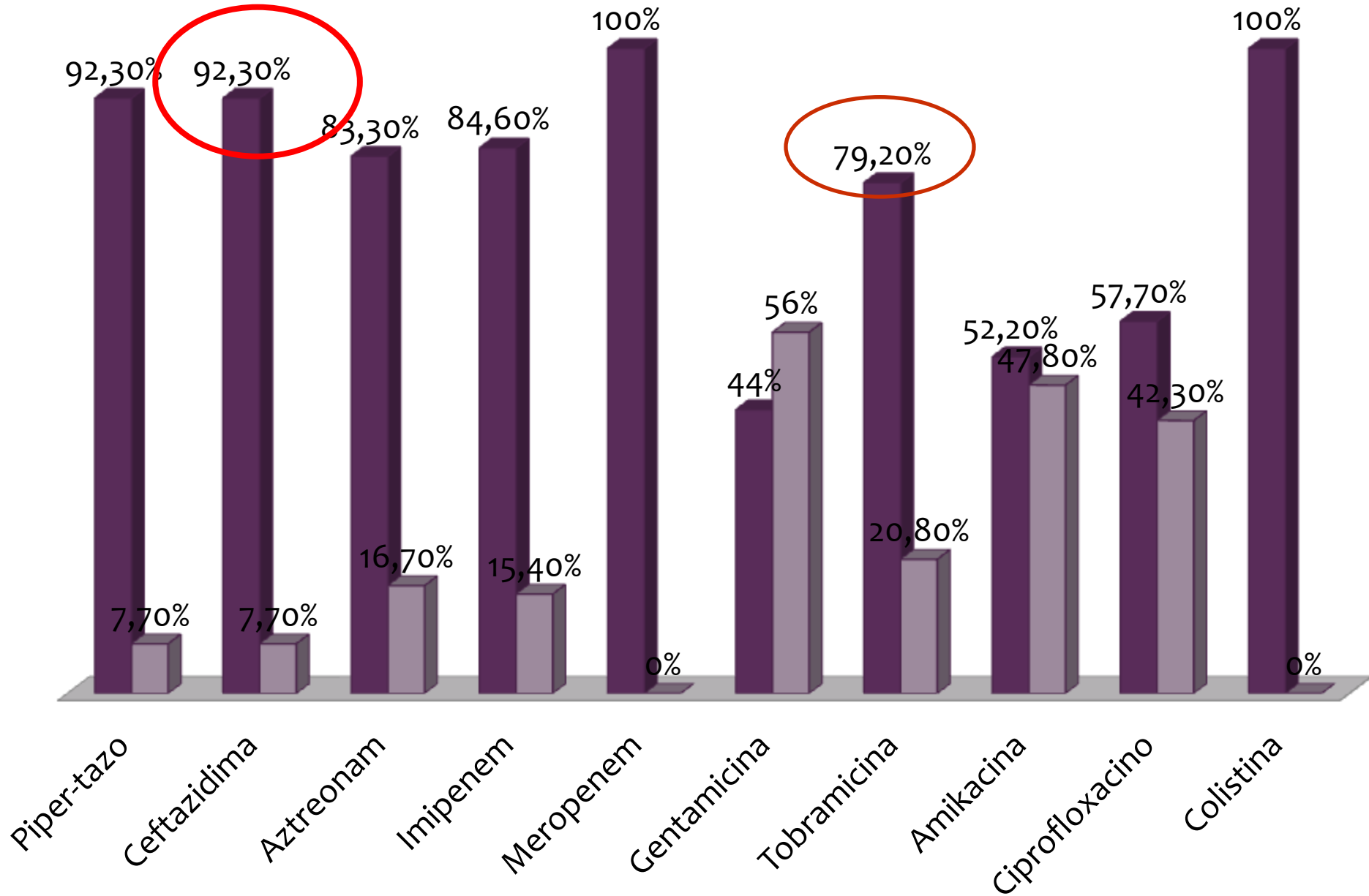
- Bacilo Gram(-)
- Diferentes Antígenos (O,H,M)
- Liberan: Pigmentos,
Enzimas (Proteasas, exoenzima S), Exotoxinas (Toxina A)
 - En pacientes FQ es habitual que presenten una cápsula de alginato (cepas mucoides) y crecimiento en biofilm que actúa protegiéndola a la agresión del sistema inmune o antibiótica (quorum-sensing)
 - Cepas “hipermutantes”

P aeruginosa

- Claramente relacionada con un aumento de morbimortalidad
- Prevenir o retrasar infección bronquial crónica
- Aislados iniciales semejantes a los ambientales (S a Antibióticos)
- Posteriormente fenotipos mucosos con pérdida de flagelos y cadenas laterales (matrix de alginato)
- Crecimiento en biopelículas que resiste situaciones de estrés, semilatables y baja multiplicación
- Importante respuesta inmune a infección bronquial crónica por *P aeruginosa*

SENSIBILIDAD PSEUDOMONAS AERUGINOSA

■ Sensible ■ Intermedio/Resistente



Antibióticos aerosol/polvo seco



Antibióticos inhalados

**1) Tobramicina solución
pauta on/off/ 300mg/12**

Tobramicina en polvo seco (4capsulas) 112mg/12h



2) Colistimetato de sodio:

1-2millones/12 horas pauta continúa

**Colobreathe (colimicina polvo seco Freedom labo Forest)
1.662.500 UI/12h**



**3)Aztreonam Lysina 75mg/8 horas(Cayston Gilead Sciences)
pauta on/off**



Tratamiento de la Primoinfección por *Pseudomonas aeruginosa*

Tratamiento primoinfección

P aeruginosa

1. Ciclo de 3-4 semanas de **ciprofloxacino** 750mg/12 horas o **Levofloxacino** 500mg/12 horas (se podría repetir ciclo si no erradicación)
O **biterapia antibiótica iv** betalactámicos antipseudomónicos + aminoglucósidos durante 14 a 21 día
1 0 2 seguido de **Aerosolterapia antibiótica** tobramicina en solución (TSI) (300mg/12 horas) o colistimetato de sodio durante (2 millones/12 horas) 1 mes
2. **TSI 300mg/12 h (1-2 meses)(estudio ELITE)**
3. **TSI 300mg +/- ciprofloxacino/** cada 3 meses o según cultivo
(Estudio EPIC) No difieren

AZTREONAM FOR INHALATION SOLUTION (AZLI) FOR ERADICATION OF NEW ONSET *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* (PA) INFECTION IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS: INITIAL RESULTS FROM A PHASE 2 STUDY

ALPINE

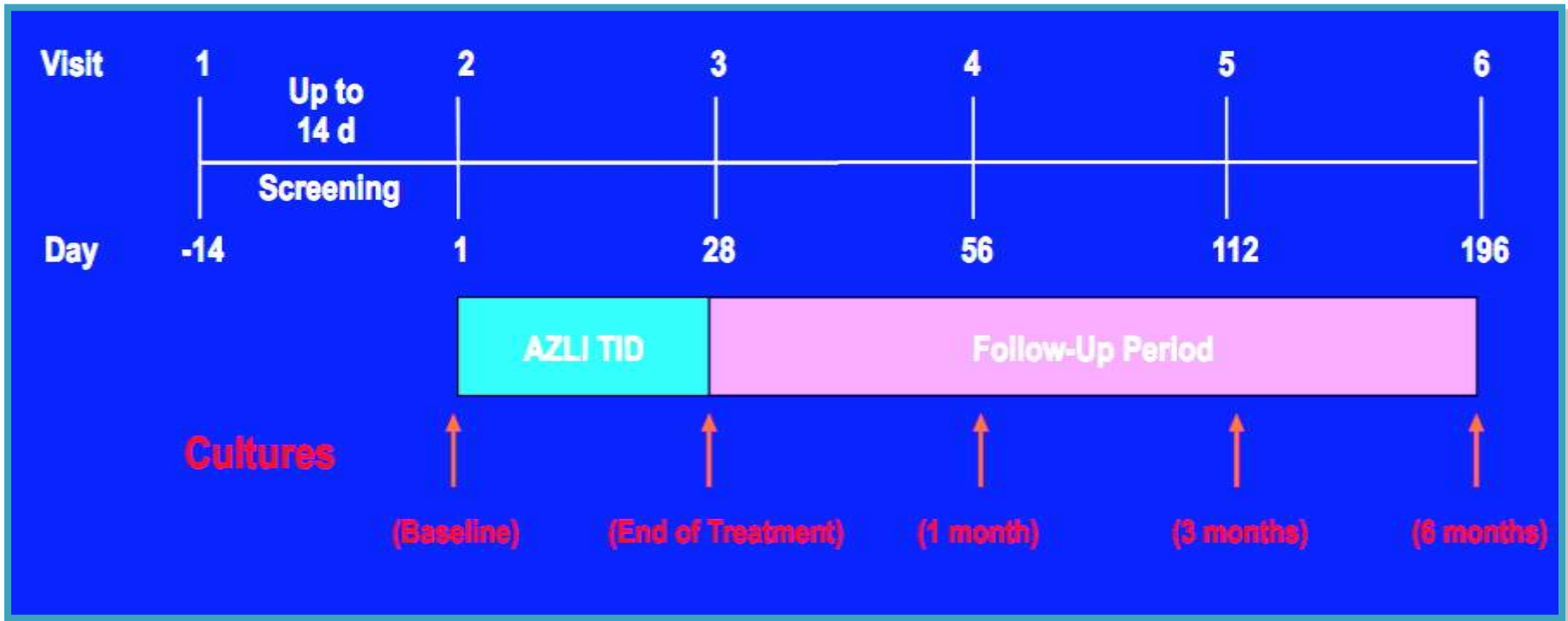
Tiddens H et al.

Evaluar eficacia y seguridad de **un ciclo de 28 días** de AZLI en erradicación de la primoinfección por PA en **niños entre 3-18 años.**



Estudio ALPINE

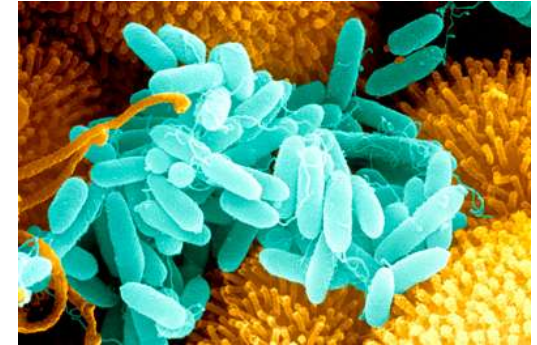
Método



No se permite la administración de otros antibióticos anti-*Pseudomonas* durante el estudio.

Estudio ALPINE

Resultados I



N	PA Culture ^P Negative [n (%)]			
	Day 28 (EOT)	Day 56 (1 Month)	Day 112 (3 months)	Day 196 (6 months)
101	90 (89.1%)	76 (75.2%)	64 (63.4%)	48 (47.5%)

Cultivos negativos

Estudio ALPINE

Conclusiones

- AZLI fue **eficaz y bien tolerado** para el tratamiento erradicador de *PA* en pacientes con primoinfección en la edad pediátrica.
- Las tasas de erradicación son consistentes con las tasas citadas en la literatura para otros regímenes antibióticos, incluyendo otros tratamientos antibióticos inhalados.

Tratamiento de la colonización crónica
por *P aeruginosa*
≥3 Cultivos + separados en 1 mes

**AZTREONAM FOR INHALATION SOLUTION (AZLI) TREATMENT IN
CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS (CF) AND CHRONIC
PSEUDOMONAS AERUGINOSA (PA) INFECTION
PEDIATRIC AZTREONAM LYSINE SAFETY**

PALS

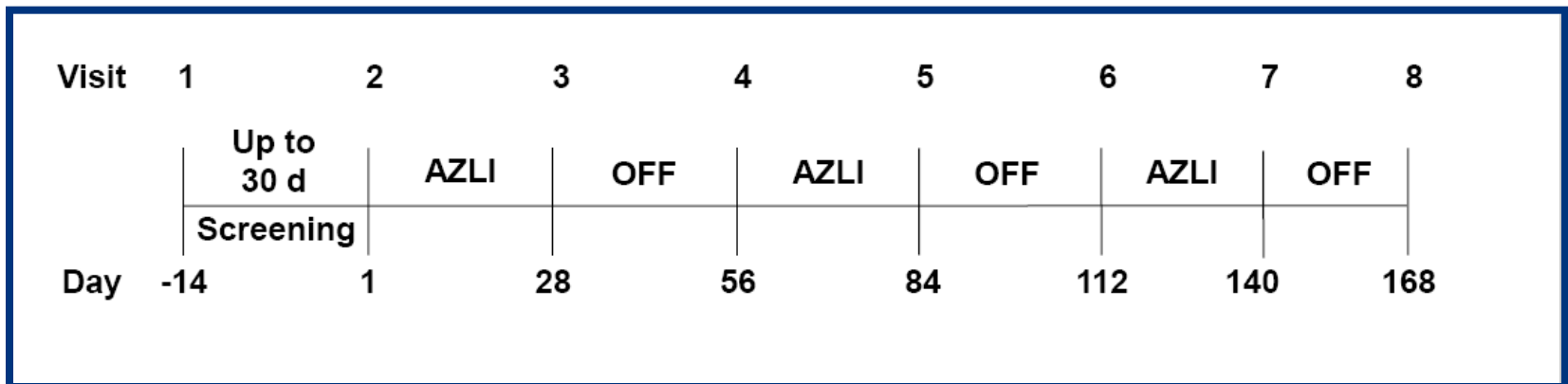
Accurso et al

Evaluación de seguridad del tratamiento con AZLI durante **3 ciclos de tratamiento** en pacientes pediátricos con colonización crónica por PA.

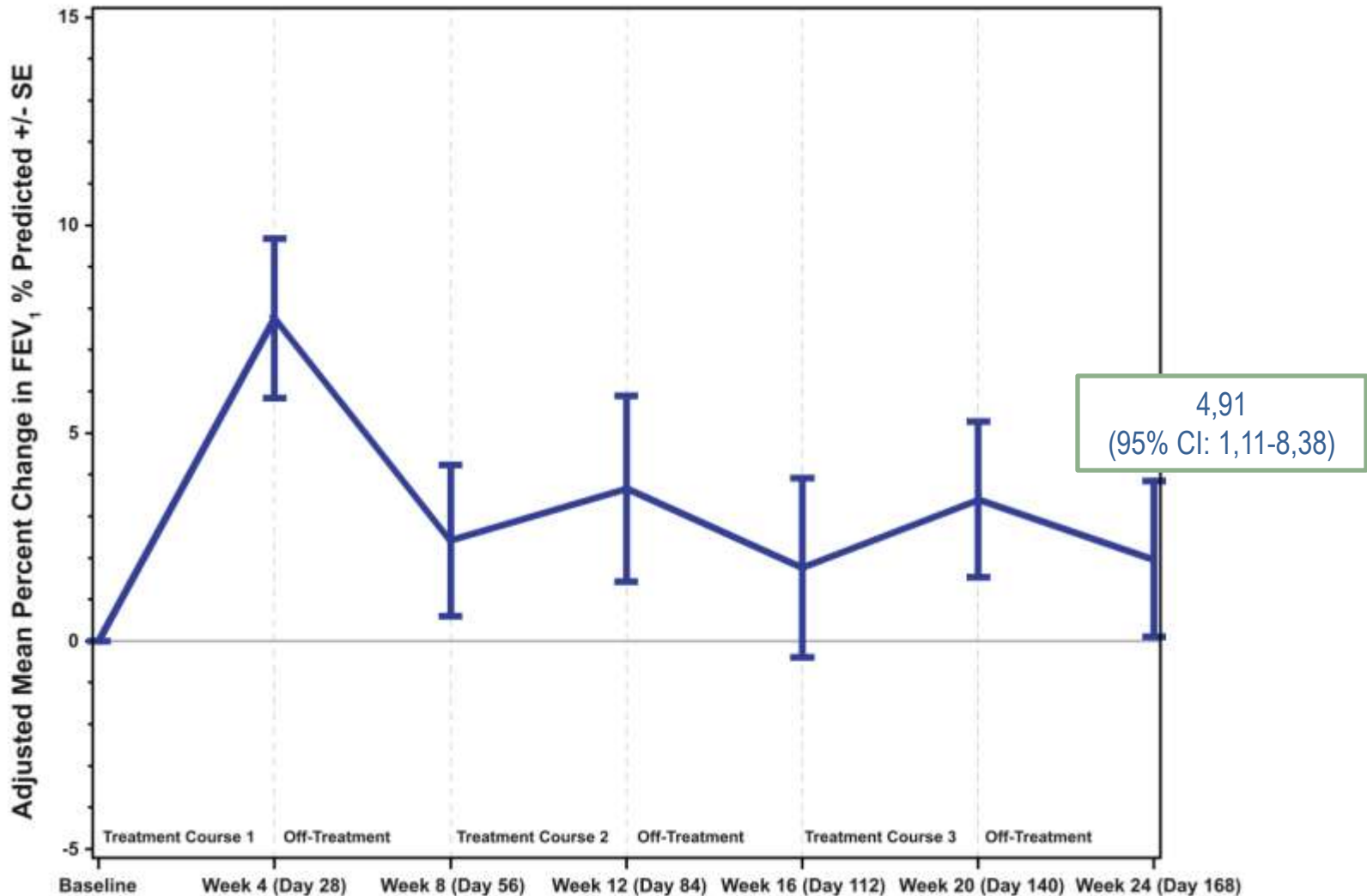


Estudio PALS

- Multicéntrico, abierto, brazo simple.
- FQ, colonización crónica por *PA*, estables, sin tratamiento antibiótico 15 días previos, ni hospitalización.
- N= 61 pacientes.



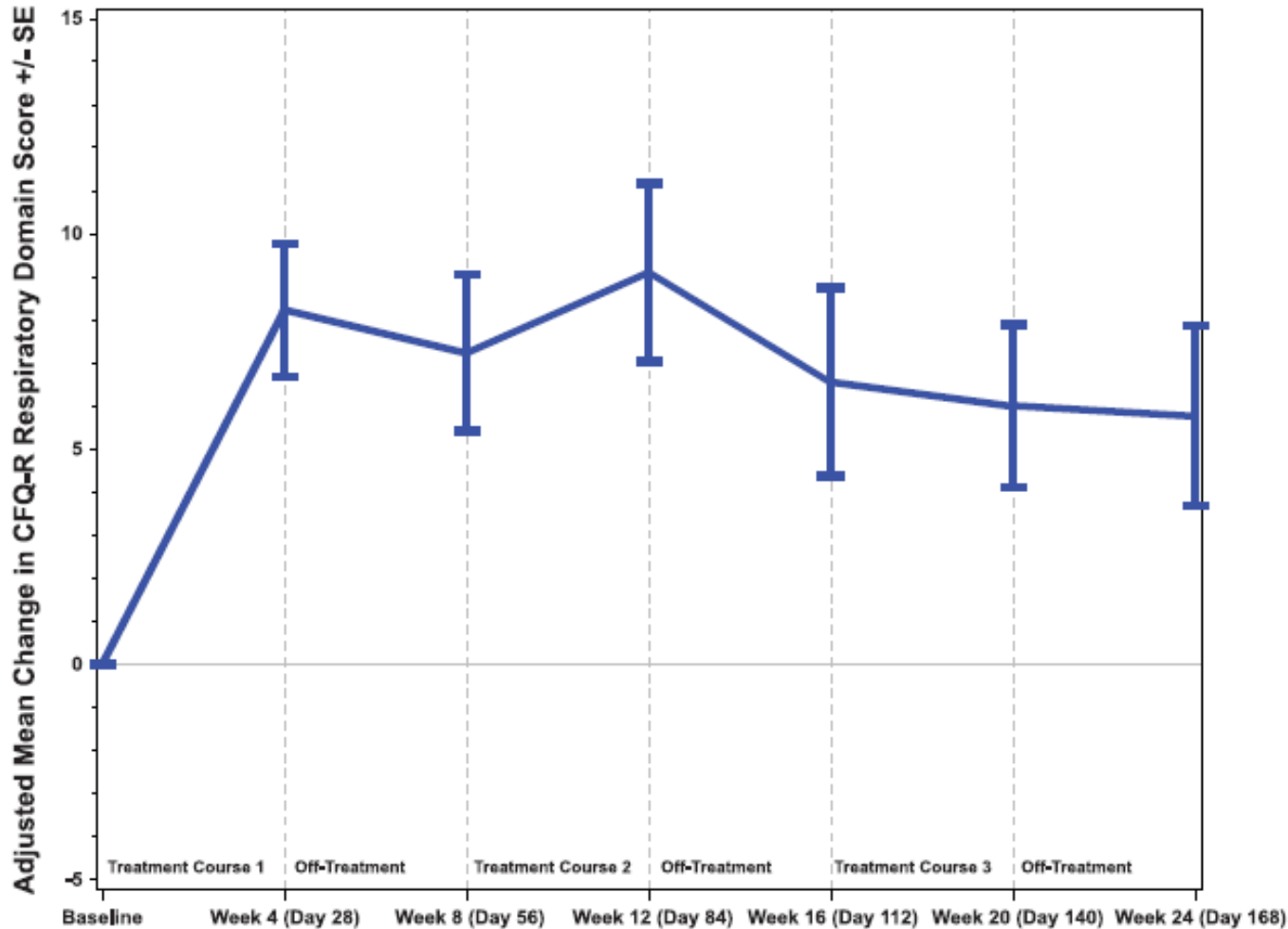
- Eficacia: FEV₁ sobre su basal



Resultados III

Estudio PALS

Eficacia Calidad de vida sobre su basal



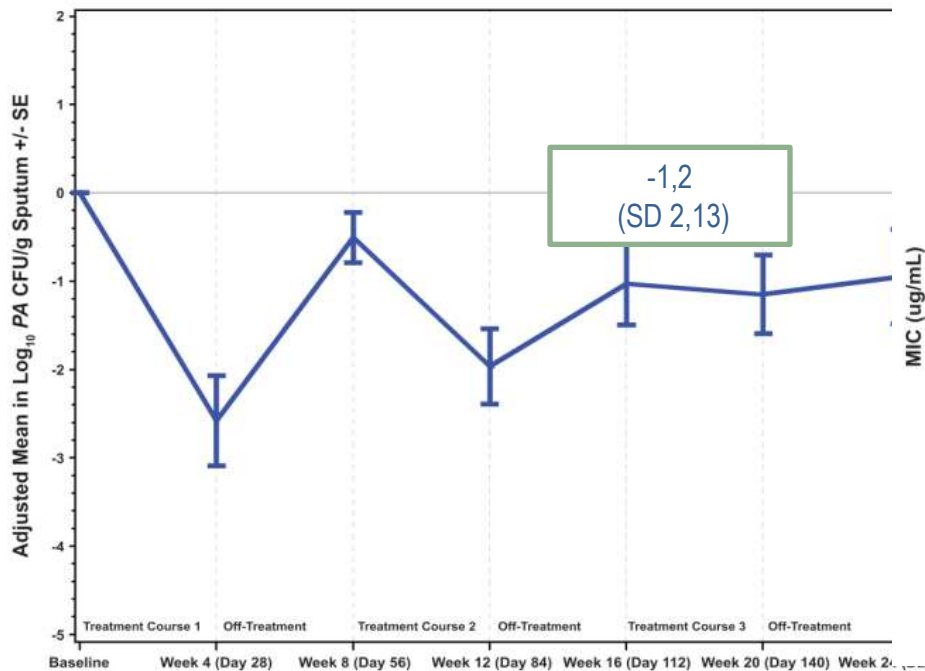
7,57
(SD 14,5)

Resultados III

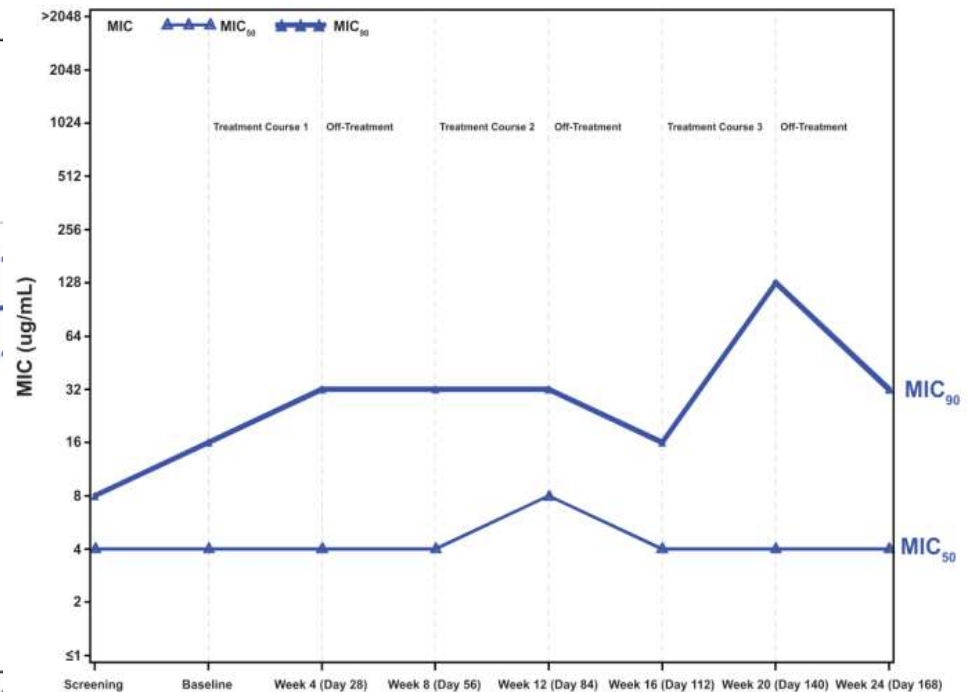
Estudio PALS

Criterios evaluación secundarios: Eficacia y Microbiológicos

- Densidad de PA:



- CMI:



23 muestras evaluables

Estudio PALS

Conclusiones

- AZLI es seguro y bien tolerado.
- Mejoría de la función pulmonar y del dominio respiratorio del CFQ-R tras los 3 ciclos de tratamiento.
- Los criterios de evaluación secundarios de eficacia fueron similares a estudios previos con AZLI.

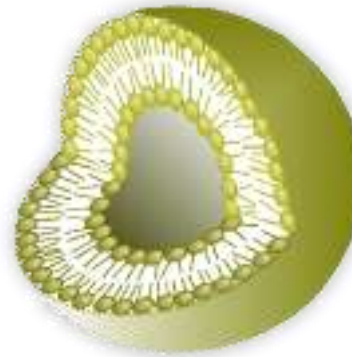
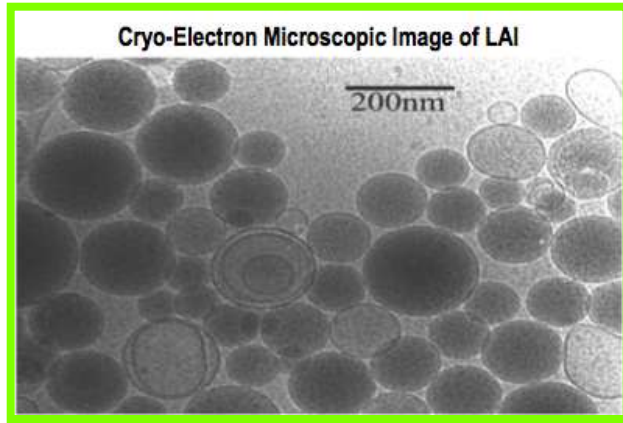
**PHASE 3 EFFICACY AND SAFETY DATA FROM RANDOMIZED,
MULTICENTER STUDY OF LIPOSOMAL AMIKACIN FOR INHALATION
(ARIKACE®) COMPARED WITH TOBI® IN CYSTIC FIBROSIS PATIENTS
WITH CHRONIC INFECTION DUE TO *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*
CLEAR 108**

Bilton D et al

Evaluar eficacia, seguridad y tolerabilidad de 3 ciclos de liposomal amikacine inhaled (LAI) en pacientes FQ y colonización crónica por *P. aeruginosa* (PA) frente a TOBI

CLEAR 108

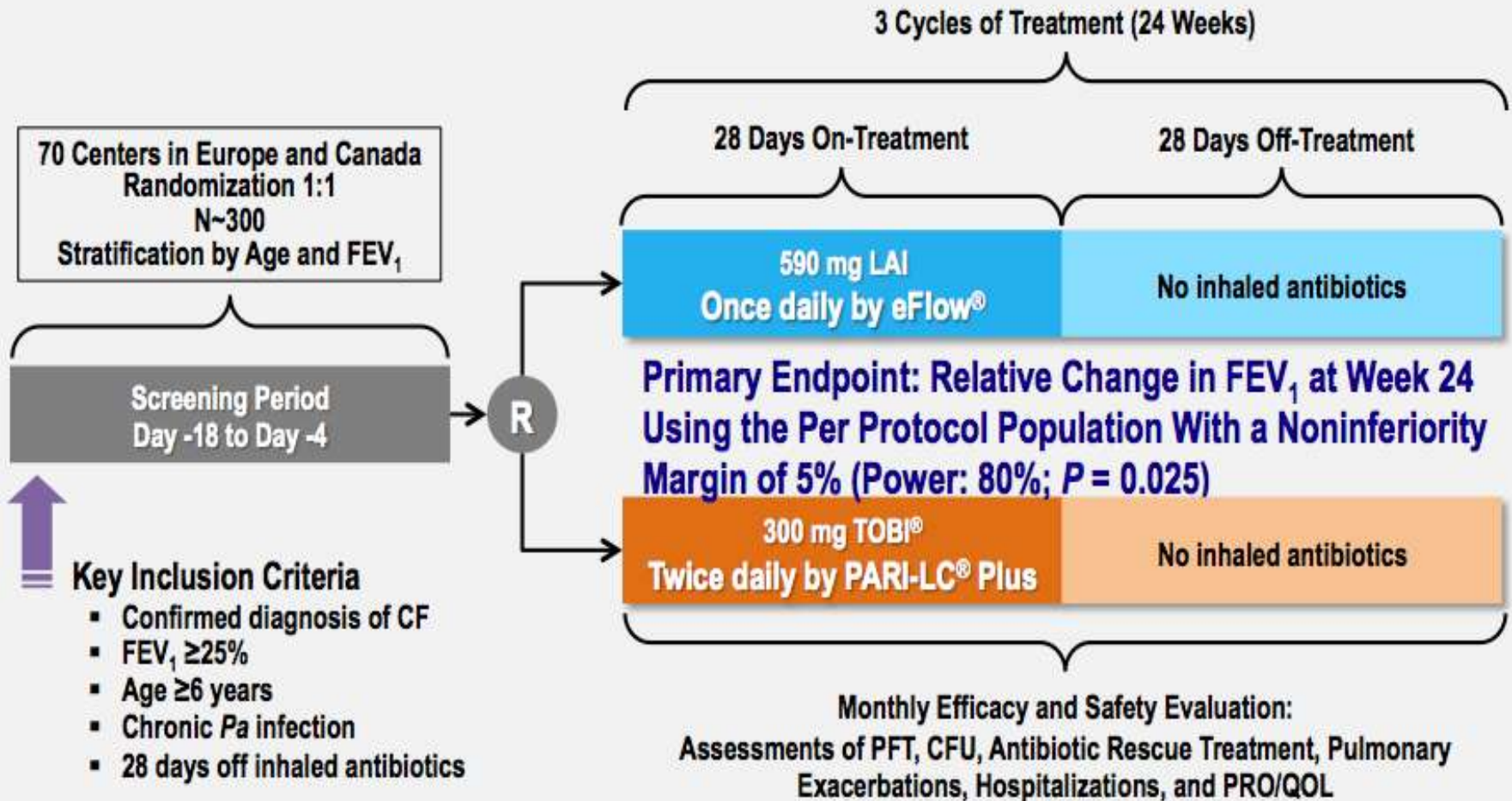
- **Arikace[®]**: Formulación de amikacina encapsulada en un liposoma neutro.



- Ventajas:

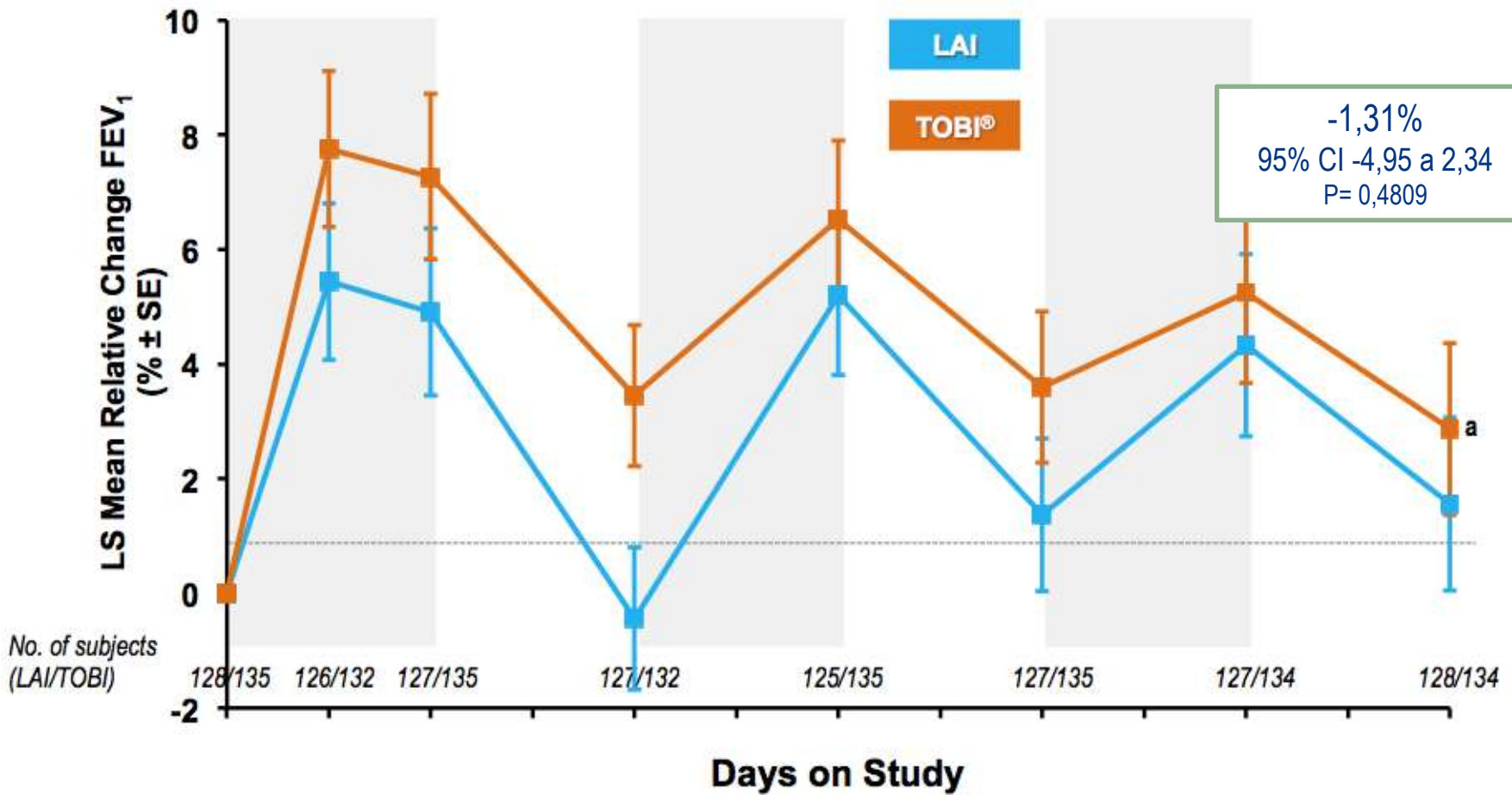
- Estabilidad para inhalación y liberación lenta y sostenida del antibiótico.
- Penetración en el interior del biofilm → liberación del antibiótico por factores de virulencia de *Pseudomonas aeruginosa* (PA).

CLEAR 108



CLEAR 108

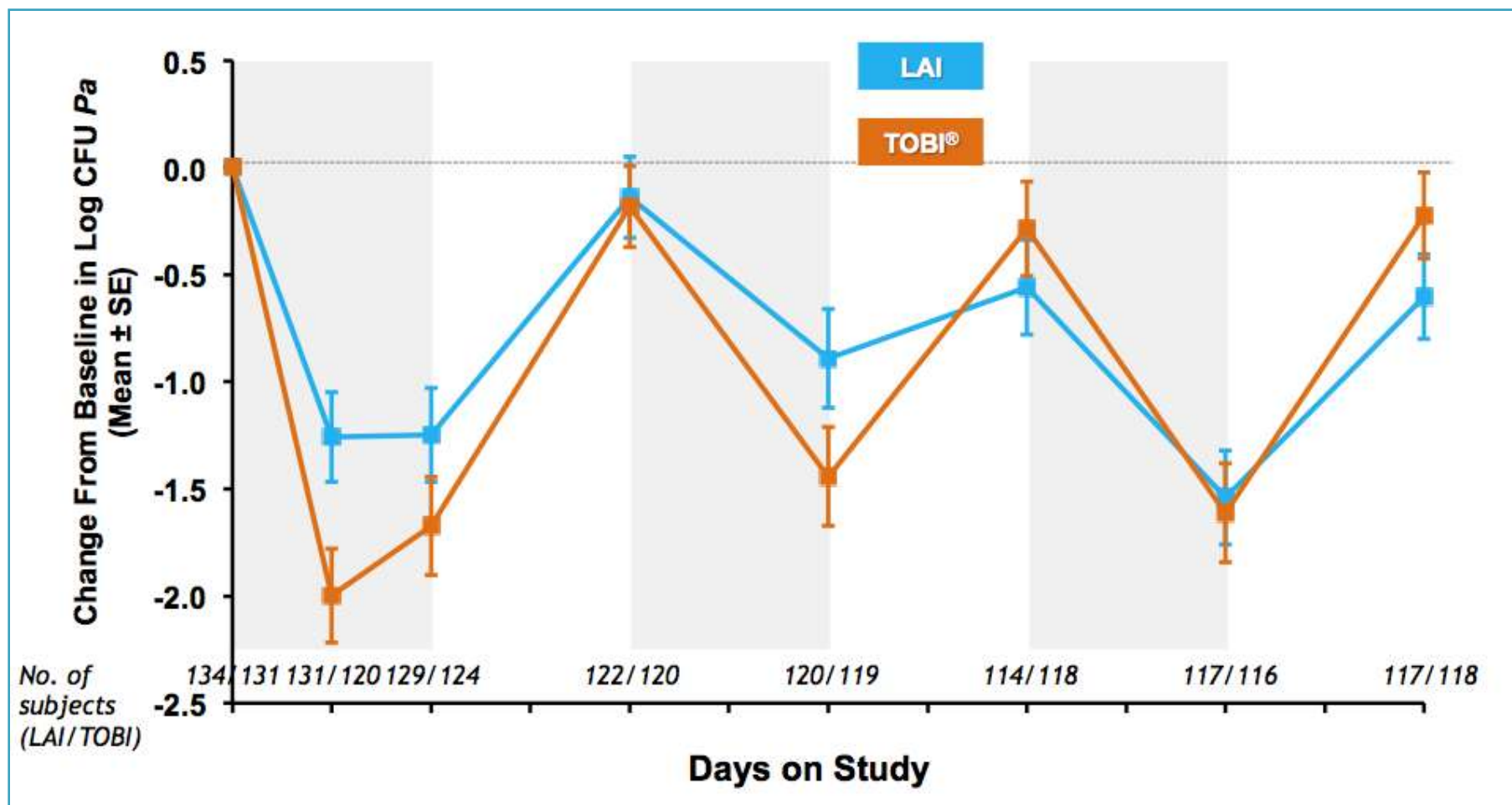
Cambio medio ajustado del FEV₁ en valores relativos



Resultados II

CLEAR 108

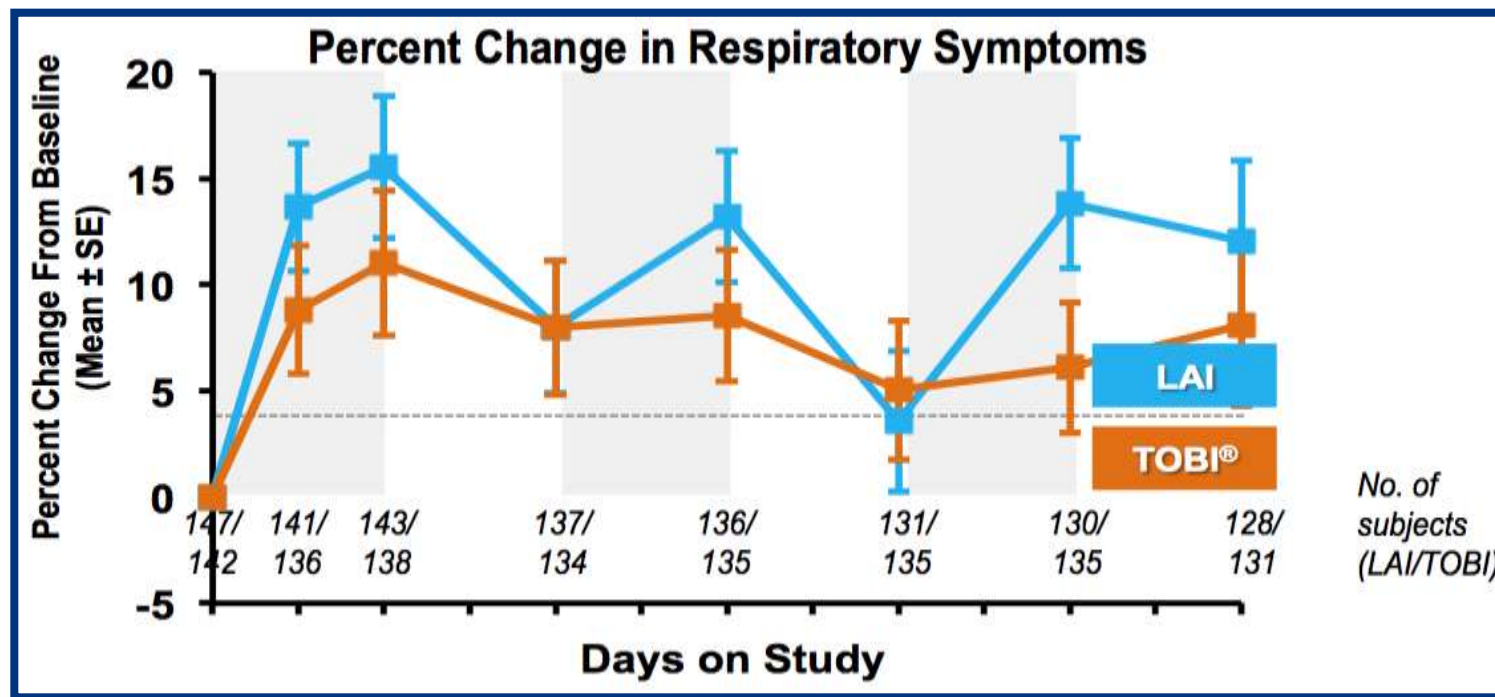
Cambio en la densidad de *PA* en esputo



Resultados III

CLEAR 108

CFQ-R Dominio Respiratorio



CFQ-R Respiratory Scale Response, Based on Minimal Clinically Important Difference

Day 140	LAI 590 mg QD (n=148)	TOBI® 300 mg BID (n=146)	
Improved, n (%)	70 (53.8)	55 (40.7)	$\chi^2(1) = 5.50, P = 0.02$
Stable, n (%)	26 (20.0)	28 (20.7)	
Worsened, n (%)	34 (26.2)	52 (38.5)	

CLEAR 108

Conclusiones

- Amikacina Liposomal no es inferior a TOBI, el cambio del FEV₁ fue comparable y mantenido.
- Mejoría significativa del dominio respiratorio de CFQ-R del grupo Amikacina Liposomal respecto a TOBI.
- No hubo efectos adversos inesperados → Amikacina Liposomal es un antibiótico seguro para el tratamiento de paciente con FQ e infección crónica por *PA*.

Fase III: Levofloxacino (MP-376) Aeroquin

Elborn JS, et al. Phase 3 trial of inhaled levofloxacin (MP-376) vs tobramycin inhalation solution (TIS) in intensively treated CF patients over 6 months

Ensayo clínico (EC) controlado, aleatorizado, fase III con **levofloxacino solución para inhalación (240 mg/12 h eFlow®) vs tobramicina específica para nebulización (TIS: 300 mg/12 h) 6 meses**

- **Objetivo principal:**

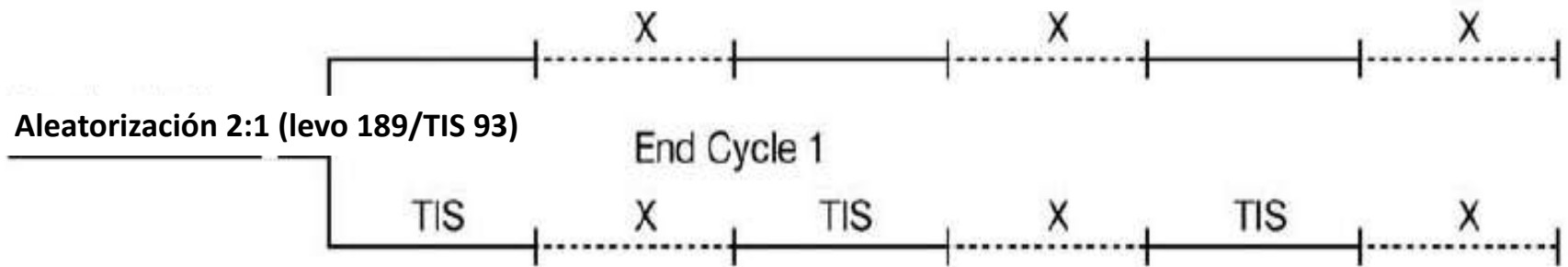
- ☼ no inferioridad con respecto a TIS en cambios en el FEV₁ ($\leq 4\%$) a los 28 días de tratamiento
- ☼ Seguridad

- **Objetivos secundarios:**

- ☼ Cambios en valores absolutos en FEV₁, FVC y FEF₂₅₋₇₅
- ☼ Cambios en la densidad de *Psa* en esputo
- ☼ Cambios en el dominio respiratorio de CFQ-R
- ☼ Días hasta la 1ª exacerbación pulmonar (EP) (criterios del Fuchs modificados)
- ☼ Días hasta precisar antibiótico (ATB) iv y/o inhalados anti *Psa*
- ☼ Necesidad de hospitalización

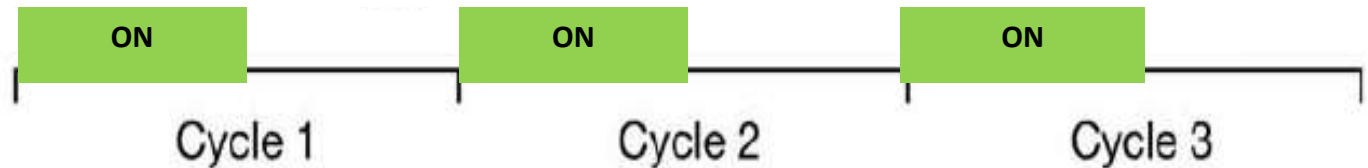
Fase III: Levofloxacin (MP-376) Aeroquin

240 mg/12 h de levofloxacin



N =
282

300 mg /12 h de TIS

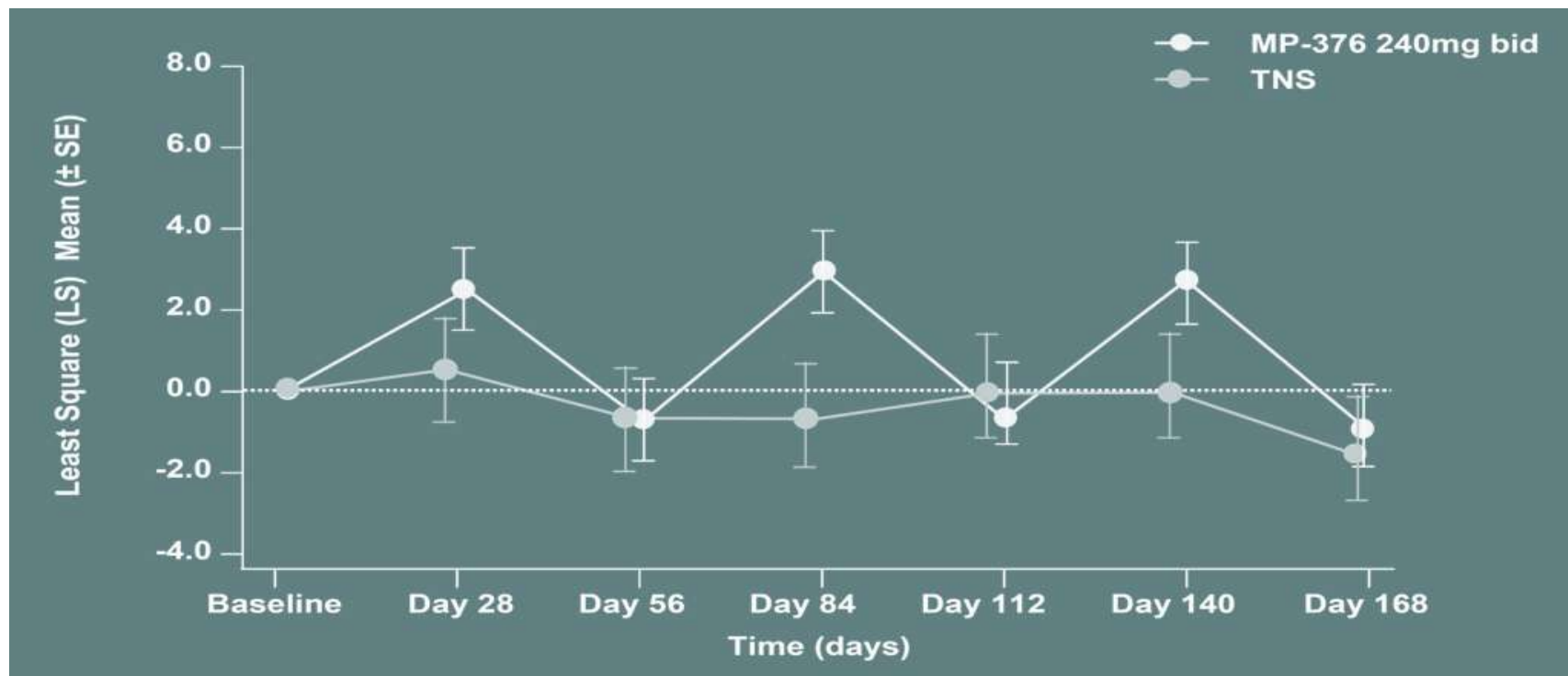


282 pacientes
>12 años
FEV₁ 25-85%



Fase III: Levofloxacin (MP-376) Aeroquin

RESULTADOS OBJETIVO PRINCIPAL



Resultados

- ⊕ No inferioridad en FEV_1 a los 28 días frente a TIS
- ⊕ Cambio % FEV_1 a los 28 días: 1,86% > para Levofloxacin
- ⊕ Resultados similares para FEV_1 a los 84 y 140 días

Fase III: Levofloxacin (MP-376) Aeroquin

RESULTADOS OBJETIVOS SECUNDARIOS

Mejores resultados para levofloxacin:

- ⊗ Días hasta administración de ATB anti *Psa* ($p= 0,0396$)
- ⊗ En el dominio respiratorio de CFQ-R ($p= 0,0463$); IC: 3,19 (0,05-6,32)

Resultados similares para ambos antibióticos:

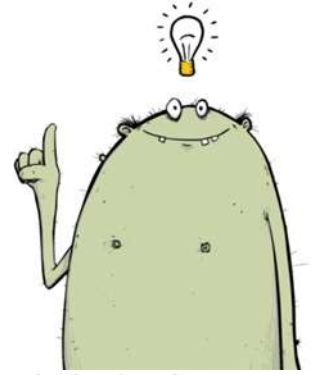
- ⊗ Tiempo hasta primera EP
- ⊗ Densidad de *Psa* en esputo
- ⊗ Necesidad de hospitalizaciones

Fase III: Levofloxacin (MP-376) Aeroquin

CONCLUSIONES LEVOFLOXACINO VS TIS

- ⊗ **No inferioridad** para cambio en FEV₁ a 28 días que se mantiene a lo largo del estudio
- ⊗ Es **seguro** y bien tolerado (a excepción de disgeusia)
- ⊗ Mejores resultados en CFQ-R dominio respiratorio
- ⊗ Mejores resultados en días hasta necesitar ATB anti *Psa*

Conclusiones



- Emergencia del *SARM* y *Burkholderia cepacia*.
- Desarrollo de protocolos de erradicación *SARM*
- Simplificación en protocolos erradicación a *P aeruginosa*
- Nuevas formulaciones antibióticas específicas en aerosol y desarrollo de antibióticos en polvo seco para *P aeruginosa*
- Posibilidad de rotación antibióticos inhalados en colonización crónica *P aeruginosa*

Agradecimientos

