



La terapia antibiotica inalatoria in fibrosi cistica



GIOVANNI TACCETTI

**Centro Regionale Toscano FC
Azienda Ospedaliero-Universitaria Anna Meyer**

CONFLITTO D'INTERESSI 2020

| <i>Tipo di affiliazione o supporto finanziario</i> | <i>Sponsor</i> |
|--|----------------|
| Attività di consulenza | Chiesi |
| Attività consulenza | Mylan |



Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e  WhatsApp)

Mortalità in FC: ECFS Registry

Table 9.2 Cause of death distribution of deaths in 2017.

| Cause of death | Number of deaths | Percentage of all deaths |
|-------------------------|------------------|--------------------------|
| Respiratory disease | 307 | 66.45 |
| Transplantation related | 55 | 11.90 |
| Non-CF related | 49 | 10.61 |
| Liver-GI related | 12 | 2.60 |
| Trauma | 3 | 0.65 |
| Suicide | 1 | 0.22 |
| Unknown | 35 | 7.60 |
| Total | 462 | 100.00 |

Note: Germany and the United Kingdom collect Cause of death “respiratory disease” as “cardio/respiratory”.



Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e WhatsApp)

Situazione attuale: il perché del bisogno della terapia antibiotica per via inalatoria in FC

Varie strategie sono state utilizzate nel corso del tempo per ridurre l'impatto di *Pseudomonas aeruginosa* a livello delle vie aeree.

In passato in alcuni Centri FC utilizzavano cicli di trattamento per via endovenosa, anche in pieno benessere, con cadenza trimestrale, impegnativi per il paziente e la propria famiglia. A questo tipo di strategia è stato originariamente attribuito il termine di “terapia cronica di mantenimento”.

L'uso della via inalatoria consente di somministrare direttamente farmaci a livello delle vie aeree. Per quanto riguarda gli antibiotici la via inalatoria si è posta come alternativa/integrazione alla terapia endovenosa, con le seguenti prospettive:

- Miglioramento dell'efficacia
- Riduzione del rischio di effetti indesiderati sistemici
- Diminuzione consistente del costo complessivo delle terapie.

Attualmente il concetto di “terapia cronica di mantenimento” è più direttamente ricollegabile all'uso di antibiotici per via inalatoria.



Terapia inalatoria: fattori da considerare

- Paziente e modalità di inalazione
- Tecnologia dei vari dispositivi
- Farmaco (= il tipo di antibiotico)



Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e  WhatsApp)

1. Paziente e modalità di inalazione

- Il paziente «perde» una parte consistente della propria vita «inalando» esige quindi di fare presto e bene! L'efficacia dell'inalazione è una priorità .
- Il pattern del respiro è importante.
- Molti fattori influenzano la deposizione del farmaco nei FC (età, danno anatomico).
- Pazienti con FEV_1 alti hanno una più omogenea distribuzione nel polmone. Con il diminuire del FEV_1 una quantità inferiore di farmaco penetra nei campi polmonari.



3. Tipo di antibiotico: impiego ottimale

Importanza di una valutazione microbiologica/infettivologica delle diverse fasi dell'infezione

In prima battuta:

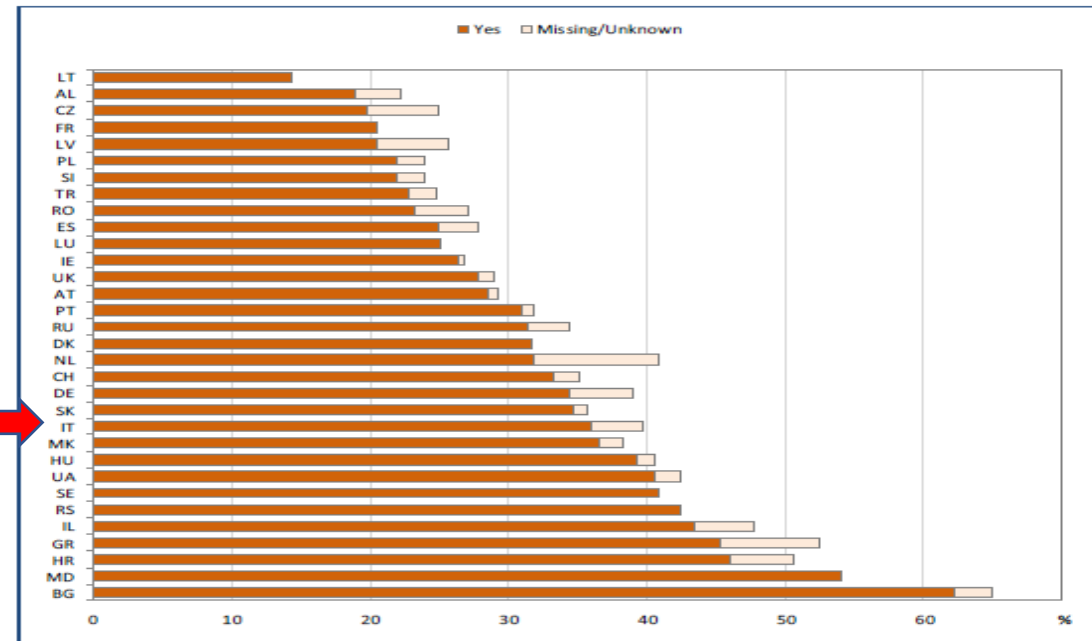
- Per ritardare l'infezione cronica da *P. aeruginosa* (trattamento eradicante)
- Per il trattamento soppressivo dell'infezione da *P. aeruginosa*



ECFSPR
European Cystic Fibrosis Society Patient Registry

Annual data report (year 2017)
version 1.2019

Figure 5.1 Prevalence of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in all patients seen in 2017, by country.



Con molta minore evidenza:

- Per il trattamento di MRSA
- Segnalazioni riguardanti l'efficacia nei confronti di altri patogeni (altri gram negativi non fermentanti, NTM)



Per info e supporto tecnico contattare: +39 02 4775 7712 (Telefono e WhatsApp)

Quali antibiotici hanno indicazione alla somministrazione per via aerosolica?

- Peptidici (varie specialità di colistina soluzione per inalazione, polvere)
- Aminoglicosidi (varie specialità di tobramicina soluzione per inalazione, tobramicina in polvere) [amikacina soluzione per inalazione].
- Aztreonam lisina (AZLI soluzione per inalazione)
- Chinolonici (Levofloxacin soluzione per inalazione)

E' buona norma eseguire la prima somministrazione di un antibiotico per aerosol in ospedale verificando pre e post i valori flusso/volumetrici.

Pratica corrente somministrare broncodilatatori prima di aerosol.

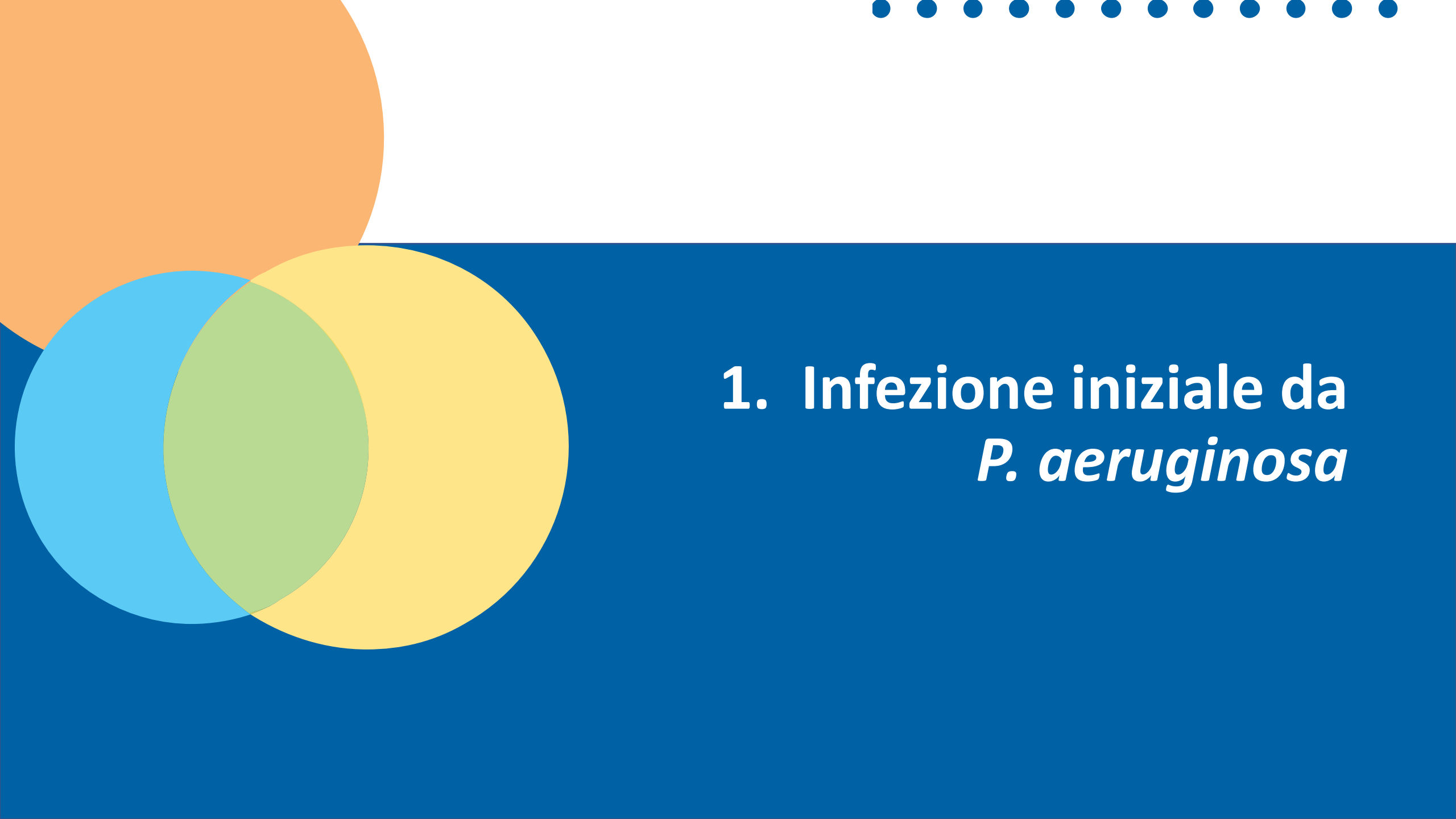


Vari meccanismi di azione degli antibiotici per via inalatoria

| Antibiotico | Meccanismo di azione |
|--------------|---|
| Colistina | Legame con membrana esterna delle cellule batteriche con conseguente lisi cellulare |
| Tobramicina | Legame con subunità ribosomiale 30S e inibizione della sintesi proteica |
| Aztreonam | Legame PBP con inibizione sintesi parete batterica |
| Levofloxacin | Azione su DNA girasi e topoisomerasi IV |

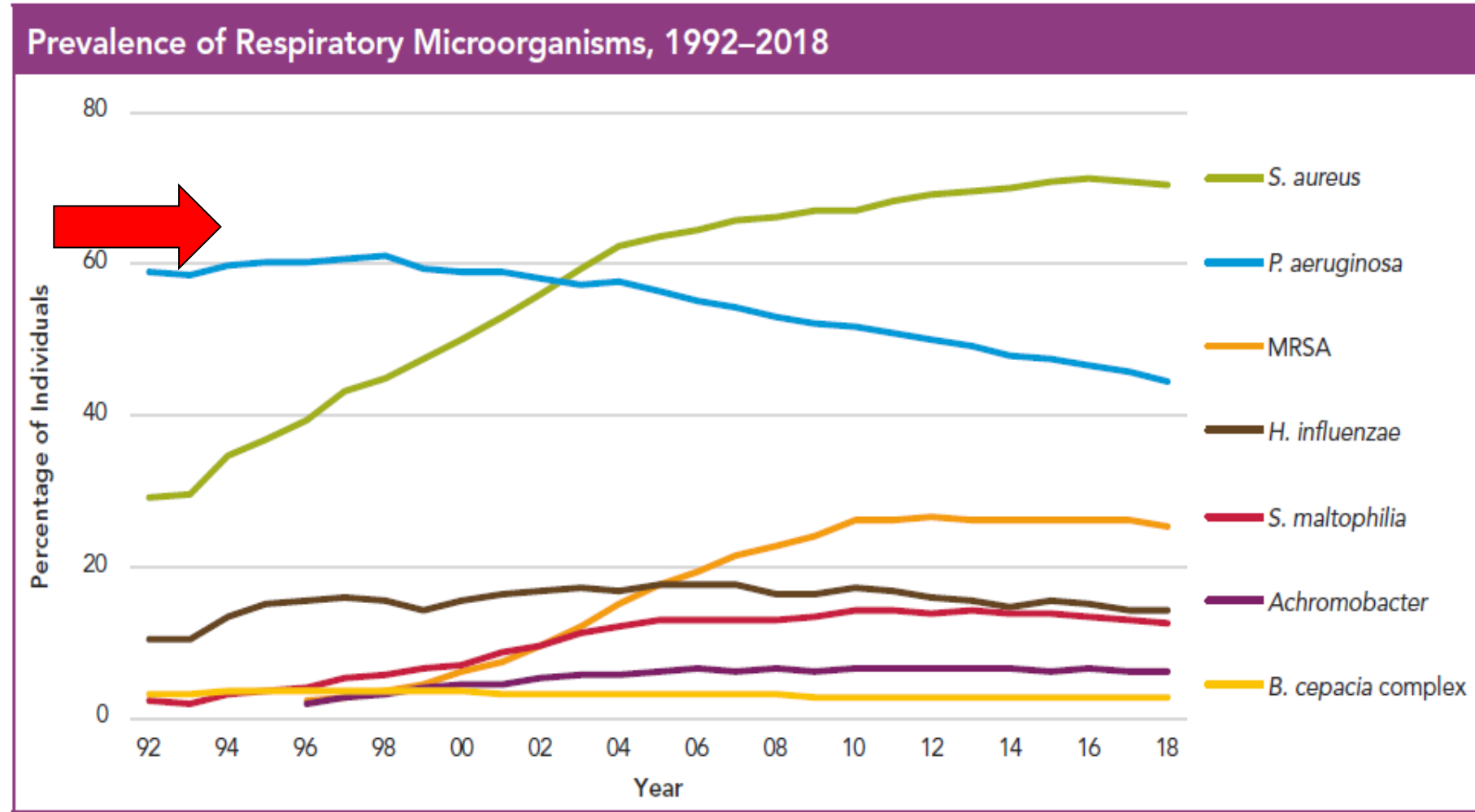


Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e WhatsApp)



1. Infezione iniziale da *P. aeruginosa*

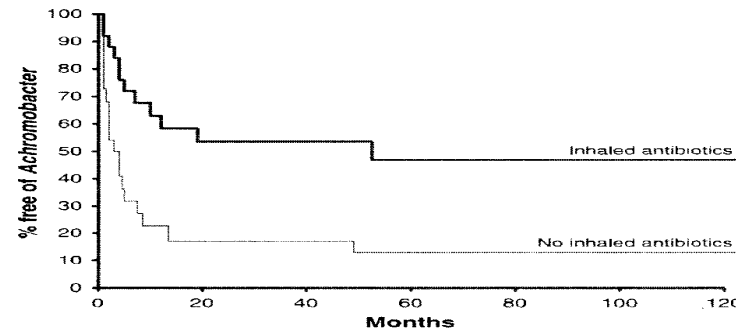
L'eradicazione di *P. aeruginosa* è da considerare uno dei maggiori successi nella terapia della FC. L'infezione cronica da parte di questo patogeno è un ben noto fattore prognostico negativo in FC.



Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e WhatsApp)

Experiences with other pathogens:

***Achromobacter* many species (*A. xylosoxidans*)**



Ceftazidime, colistin and tobramycin

Wang JCF 2013; 12: 638-643

Fig. 1. Cumulative proportion of patients who remained free of *Achromobacter* in relation to initial treatment with inhaled antimicrobials. Solid line, patients treated with inhaled ceftazidime, colistin or tobramycin (N = 25); dotted line, patients not receiving initial treatment with inhaled antimicrobials (N = 22). Log rank p value < 0.01.

S. maltophilia Amin R, Waters V. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jul 14;7:CD009249.

Antibiotic treatment for *Stenotrophomonas maltophilia* in people with cystic fibrosis.

AUTHORS' CONCLUSIONS: This review did not identify any evidence regarding the effectiveness of antibiotic treatment for *Stenotrophomonas maltophilia* in people with cystic fibrosis. Until such evidence becomes available, clinicians need to use their clinical judgement as to whether or not to treat

Stenotrophomonas maltophilia infection in people with cystic fibrosis.

Randomized clinical trials are needed to address these unanswered clinical questions.





2. Infezione cronica da *P. aeruginosa*

Definizione di cronicità : ECFS Registry



ECFS
European Cystic Fibrosis Society Patient Registry

Annual data report (year 2014)
Version 02.2016

5. Microbiology

We collect data on three chronic infections – *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia complex* species and *Staphylococcus aureus* – as well as the occurrence of non-tuberculous mycobacteria (NTM) and *Stenotrophomonas maltophilia*.

In the microbiology category discrepancies exist between the ECFSPR definitions and those of the national registries. The ECFSPR definition of chronic infection (see Appendix 2, page 122) is:

Patient should be defined as chronically infected if he/she fulfils the criteria now or has done in recent years and the physician has no reason to think the status has changed:

- a. modified Leeds criteria, chronic infection: >50% of the sputum samples positive, collected during the last 12 months. At least 4 sputum samples during that period;
- b. and/or significantly raised bacteria-specific antibodies according to local laboratories.

When minor differences exist the alternative definition is in a footnote; when differences are major, or if the variable is not collected at all, the variable has been set to missing for that country.

Concentrazioni di antibiotico nel siero e nello sputo dopo terapia ev o inalatoria

Table 1. Serum and sputum antibiotic concentrations

| Drug | Mean Peak Serum Concentrations ($\mu\text{g/ml}$) | Mean Peak Sputum Concentrations ($\mu\text{g/g}$) |
|---|---|---|
| Tobramycin | | |
| Intravenous, 8 mg/kg/d (range) | 29.4 (23.1–35.5) | 3.88 (1.8–5.7) |
| Aerosolized | | |
| Solution, 300 mg, \pm SD | 1.04 \pm 0.58 | 737 \pm 1,028 |
| Powder, 112 mg, \pm SD | 1.02 \pm 0.53 | 1,048 \pm 1,080 |
| Amikacin | | |
| Intravenous, 35 mg/kg, \pm SD | 121.4 \pm 37.3 | 10.95' \pm 7.55 |
| Aerosolized, 560 mg, \pm SD | 1.29 \pm 0.77 | 2,286 (11.6–11,220) |
| Levofloxacin | | |
| Oral, 500 mg | 6.5 | 5.1 |
| Aerosolized, 240 mg, \pm SD | 1.71 \pm 0.62 | 4,691 \pm 4,516 |
| Aztreonam | | |
| Intravenous, 2 g | 80.1 | 5.2 |
| Aerosolized, 75 mg, range | 0.622 (0.31–1.7) | 537 (0.2–3,010) |
| Colistimethate (colistin) | | |
| Intravenous, 7 mg/kg/d, \pm SD | 23 \pm 6 | N/A |
| Aerosolized, 2 million units, \pm SEM | 0.178 \pm 0.018 | 40 \pm 5 |

1122

Il concetto di resistenza (in base alla definizione del laboratorio di microbiologia) non si applica nel caso di terapia aerosolica

AnnalsATS Volume 11 Number 7 | September 2014

INTERMITTENT ADMINISTRATION OF INHALED TOBRAMYCIN IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

BONNIE W. RAMSEY, M.D., MARGARET S. PEPE, PH.D., JOANNE M. QUAN, M.D., KELLY L. OTTO, M.S.,
A. BRUCE MONTGOMERY, M.D., JUDY WILLIAMS-WARREN, M.P.H., MICHAEL VASILJEV-K, B.S., DRUCY BOROWITZ, M.D.,
C. MICHAEL BOWMAN, M.D., BRUCE C. MARSHALL, M.D., SUSAN MARSHALL, M.D., AND ARNOLD L. SMITH, M.D.,
FOR THE CYSTIC FIBROSIS INHALED TOBRAMYCIN STUDY GROUP*

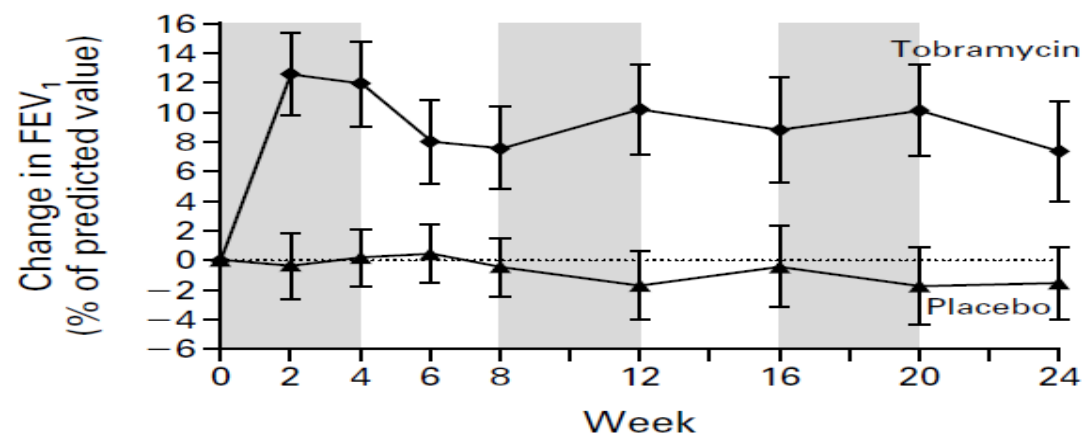


Figure 1. Mean Change in the Forced Expiratory Volume in One Second (FEV₁) in Patients Receiving Inhaled Tobramycin or Placebo.

The mean change from week 0 in FEV₁ (expressed as the percentage of the value predicted on the basis of age, height, and sex) is shown for each study visit. The shading denotes the periods when the subjects received tobramycin or placebo. The I bars represent 95 percent confidence intervals. FEV₁ values were available for 257 patients in the tobramycin group and 262 in the placebo group at week 0 and for 232 patients in the tobramycin group and 231 in the placebo group at week 20.

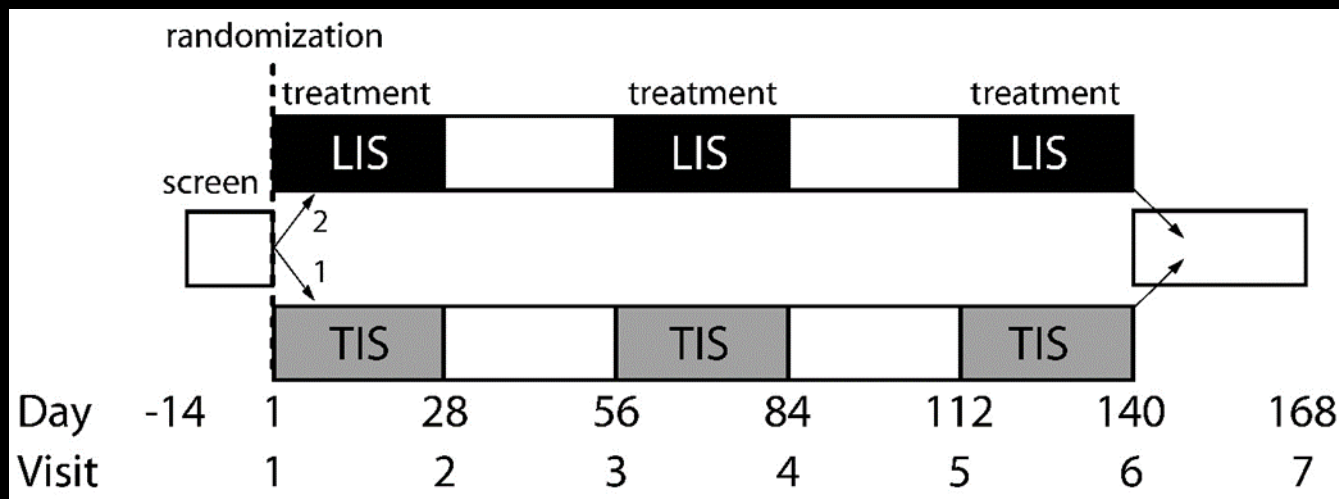


The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

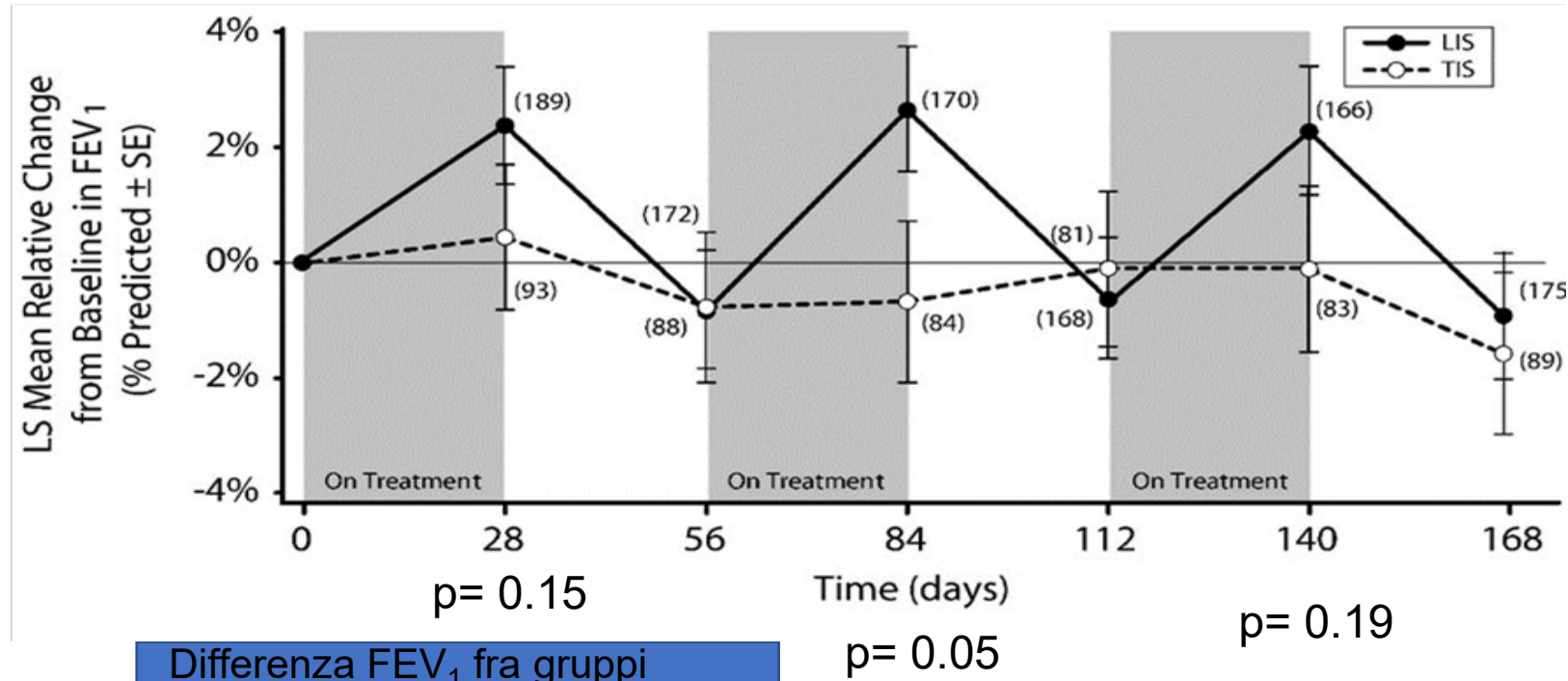
*A phase 3, open-label, randomized trial to evaluate the safety and efficacy of
levofloxacin inhalation solution (APT-1026) versus tobramycin inhalation solution in
stable cystic fibrosis patients*

*J. Stuart Elborn, David E. Geller, Douglas Conrad, Shawn D. Aaron, Alan R. Smyth, Rainald Fischer, Eitan Kerem, Scott C. Bell, Jeffery
S. Loutit, Michael N. Dudley, Elizabeth E. Morgan, Donald R. VanDevanter, Patrick A. Flume*

Journal of Cystic Fibrosis
Volume 14, Issue 4, Pages 507-514 (July 2015)
DOI: 10.1016/j.jcf.2014.12.013



Levofloxacin inalatoria differenza fra gruppi: medie dei minimi quadrati



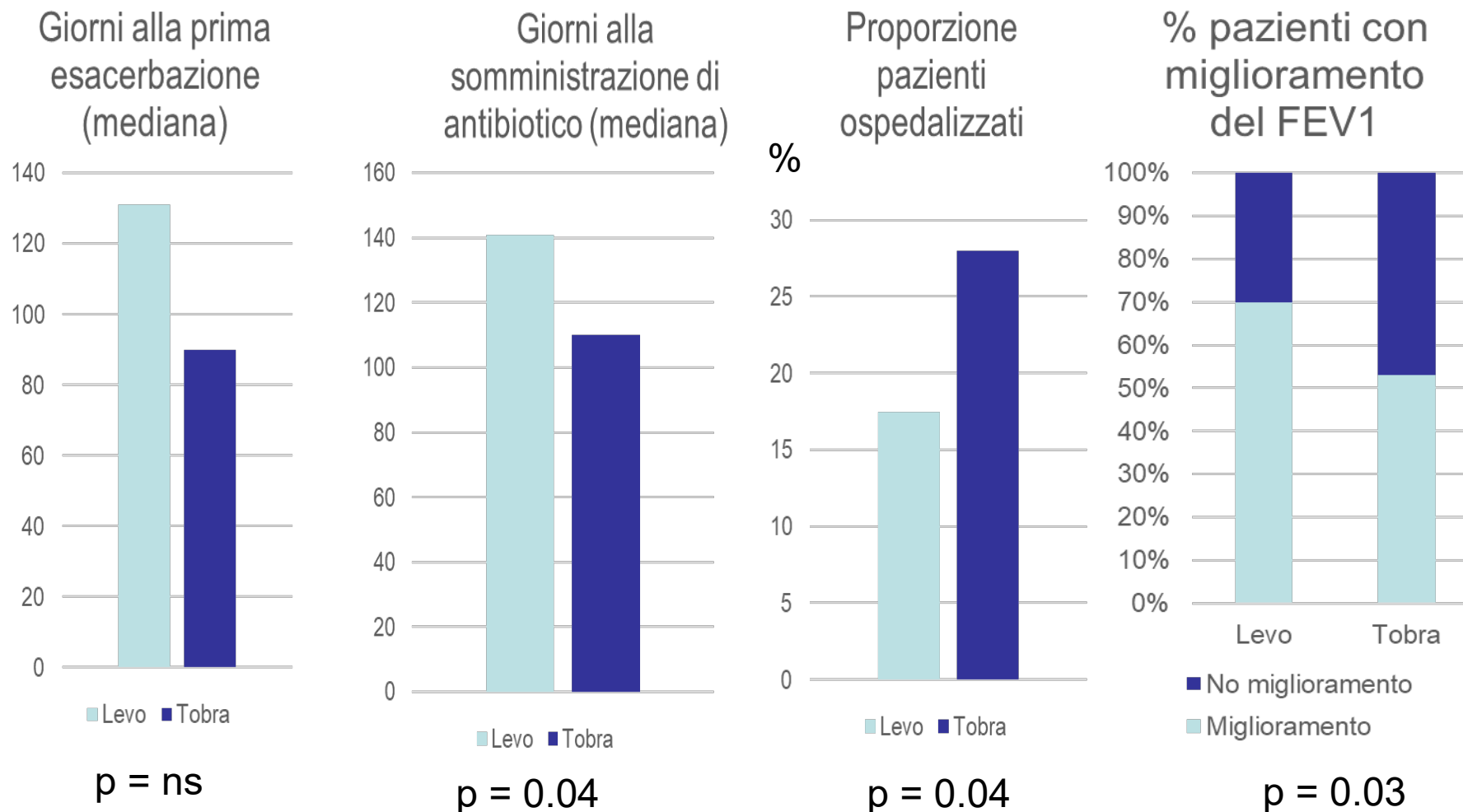
Differenza FEV₁ fra gruppi
1.86% (95% CI -0.66 – 4.39)

Le differenze sono a favore della levo, anche se in modo non statisticamente significativo



Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e WhatsApp)

Levo inh vs tobramycin inh



Miglioramento del CFQ-R nel gruppo Levo inh vs Tobra (p= 0.05)

Amika vs tobramicina per via inalatoria Differenza fra gruppi: medie dei minimi quadrati

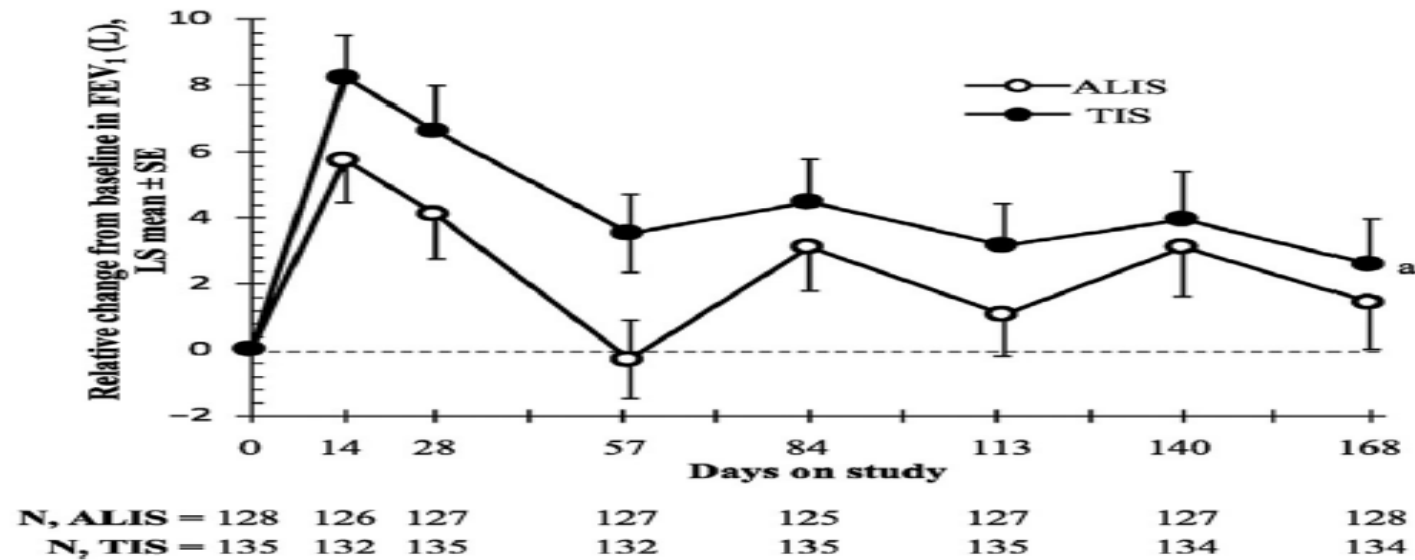


Fig. 2. Primary endpoint of relative change from baseline to day 168 in FEV₁ (per-protocol population).

^a LS mean difference (ALIS–TIS) adjusted for treatment and randomisation strata at day 168 was –1.31% (95% CI –4.95 to 2.34; $P = .48$). The lower bound of the 95% CI was $> -5\%$, indicating noninferiority of ALIS to TIS.

ALIS, amikacin liposome inhalation suspension; FEV₁, forced expiratory volume in 1 s; LS, least squares; TIS, tobramycin inhalation solution.

Differenza FEV₁ fra gruppi
-1.31% (95% CI -4.9 – 2.3)

Le differenze sono a favore della tobramicina (non statisticamente significative), ma all'interno del margine di non inferiorità scelto



Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e WhatsApp)

Tobramicina inalatoria e riduzione mortalità in pazienti FC e Pa cronica - US CFF Patient Registry

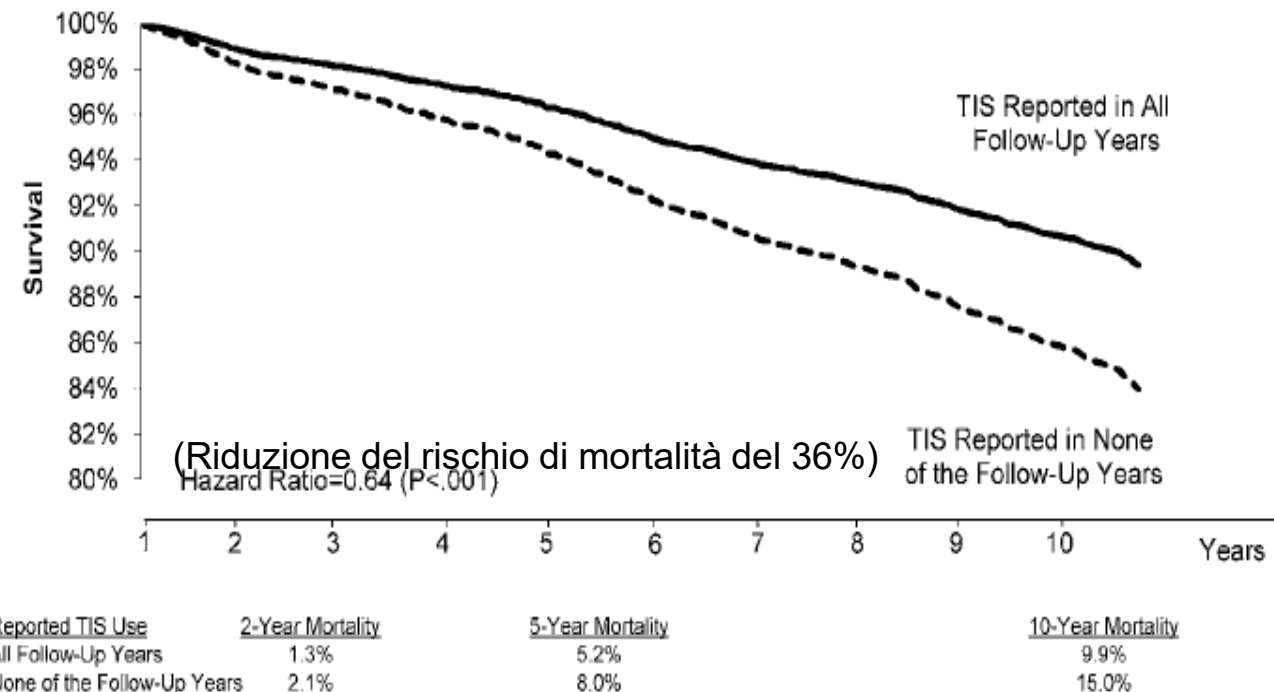


Fig. 2. Survival curves for patients reporting TIS use in all versus none of the follow-up years. TIS, tobramycin inhalation solution.

Pediatric Pulmonology

Sawicki Pediatr Pulmonol 2012

Quale criterio usare per la scelta dell'antibiotico per via inalatoria?

Le indicazioni fornite dall'antibiogramma nel contesto dell'infezione cronica possono non correlare con la risposta clinica.
Necessità di valutare la risposta clinica nel tempo.

- Miglioramento del FEV₁
- Riduzione delle esacerbazioni
- Riduzione delle ospedalizzazioni/giorni degenza
-



Vari esempi di terapia cronica soppressiva per l'infezione cronica da *P.aeruginosa*

| Modalità | Esempio | Mese 1 | Mese 2 | Mese 3 | Mese 4 |
|-------------------------|--|--------|--------|--------|--------|
| Continua | Colistina | | | | |
| | | | | | |
| Alternante | Tobramicina Aztreonam Levofloxacin | | | | |
| | | | | | |
| Continua/al ternante | Antibiotico A / Antibiotico B | | | | |
| | | | | | |

- Gli antibiotici per via inalatoria sono stati studiati come monoterapia.
- Studi su modalità continua/alternante «underpowered».
- Pur in mancanza di RCT i clinici sono oggi convinti dell'efficacia della modalità continua o continua/alternata.



Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e WhatsApp)

Stewardship

Non esistono attualmente chiare indicazioni riguardanti la stewardship antibiotica in pazienti fibrocistici trattati con specialità per via inalatoria.



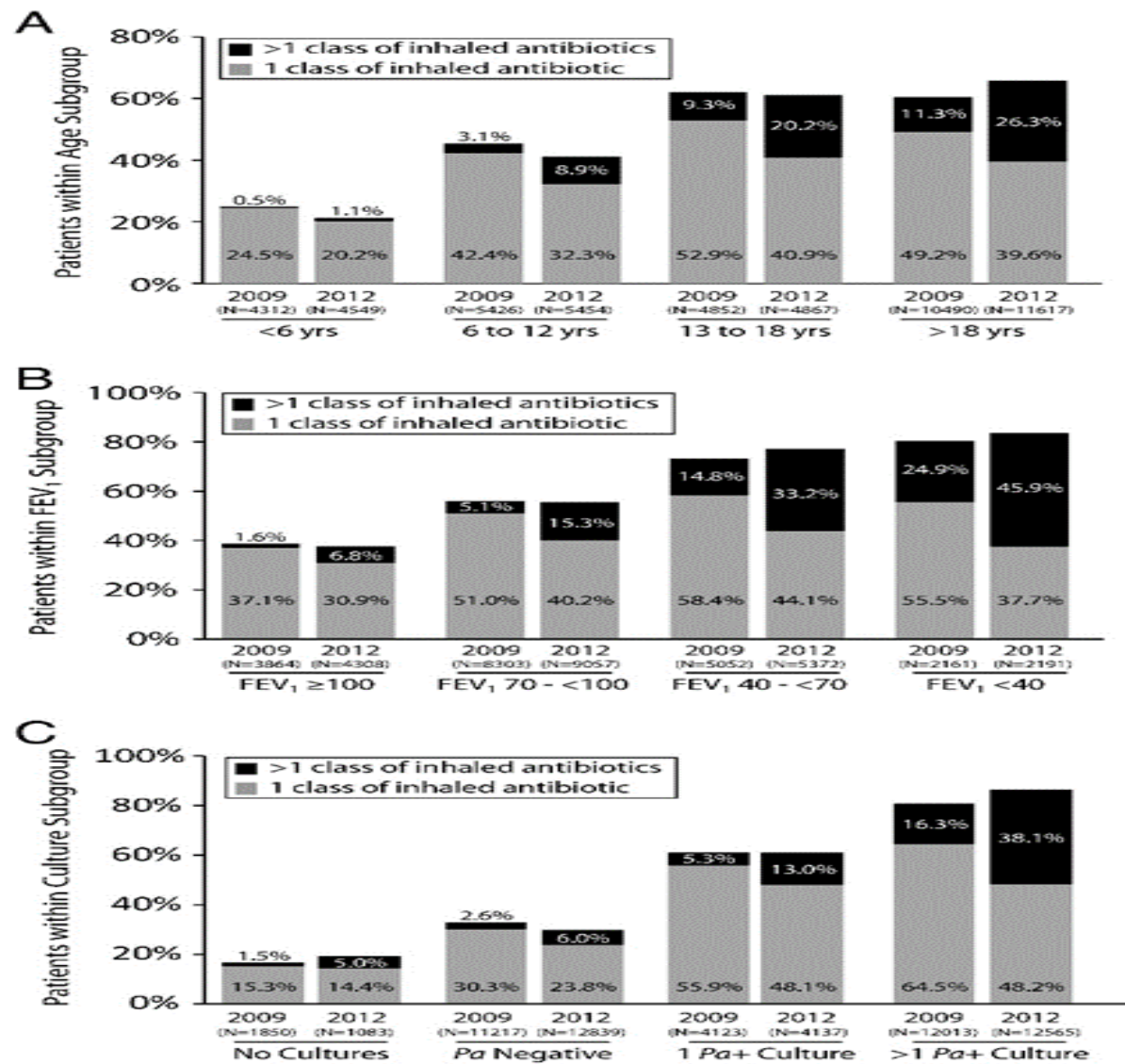
Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e  WhatsApp)

Uso di varie classi di antibiotici per via inalatoria in pazienti inclusi nel registro US CFF

(variazioni 2009-2012) in base a età, valori di FEV₁ e isolamento di *P. aeruginosa*

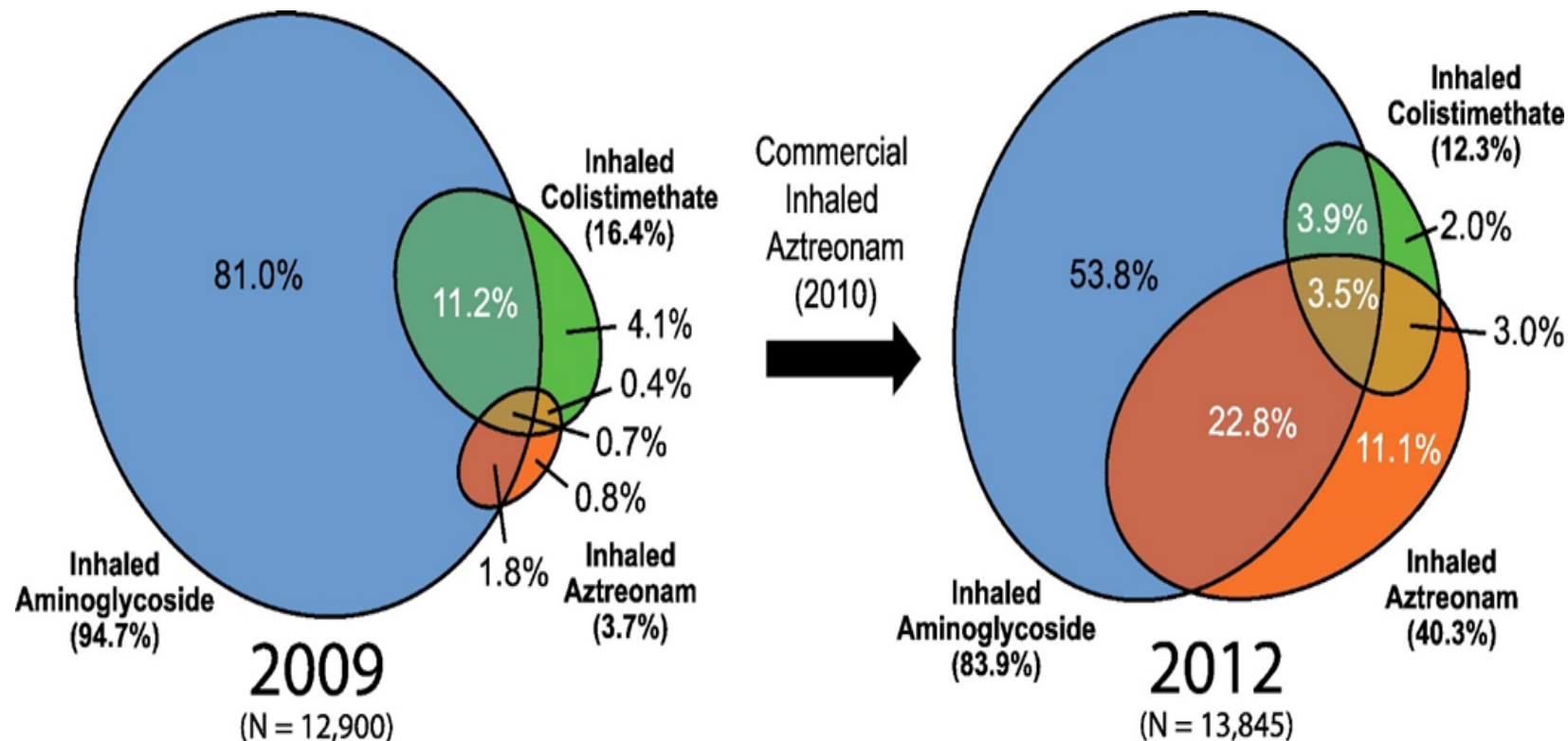
JCF 2015; 14: 370-375

L'uso clinico (nella pratica quotidiana) della terapia antibiotica per via inalatoria è andato oltre rispetto alla indicazioni ricavabili dagli studi condotti!



data stratified by FEV₁% predicted group. Panel C: Patients stratified by *P. aeruginosa* (Pa) culture status during the year. Patients who received only 1 inhaled antibiotic class during the calendar year are shown with gray bars and those receiving >1 inhaled antibiotic class are shown with black bars. For all groups, increases in the proportion of patients receiving >1 inhaled antibiotic class from 2009 to 2012 were statistically significant (p < .001; Table 4).

Un esempio di empirismo: variazione della terapia inalatoria (pazienti US) anni 2009-2012



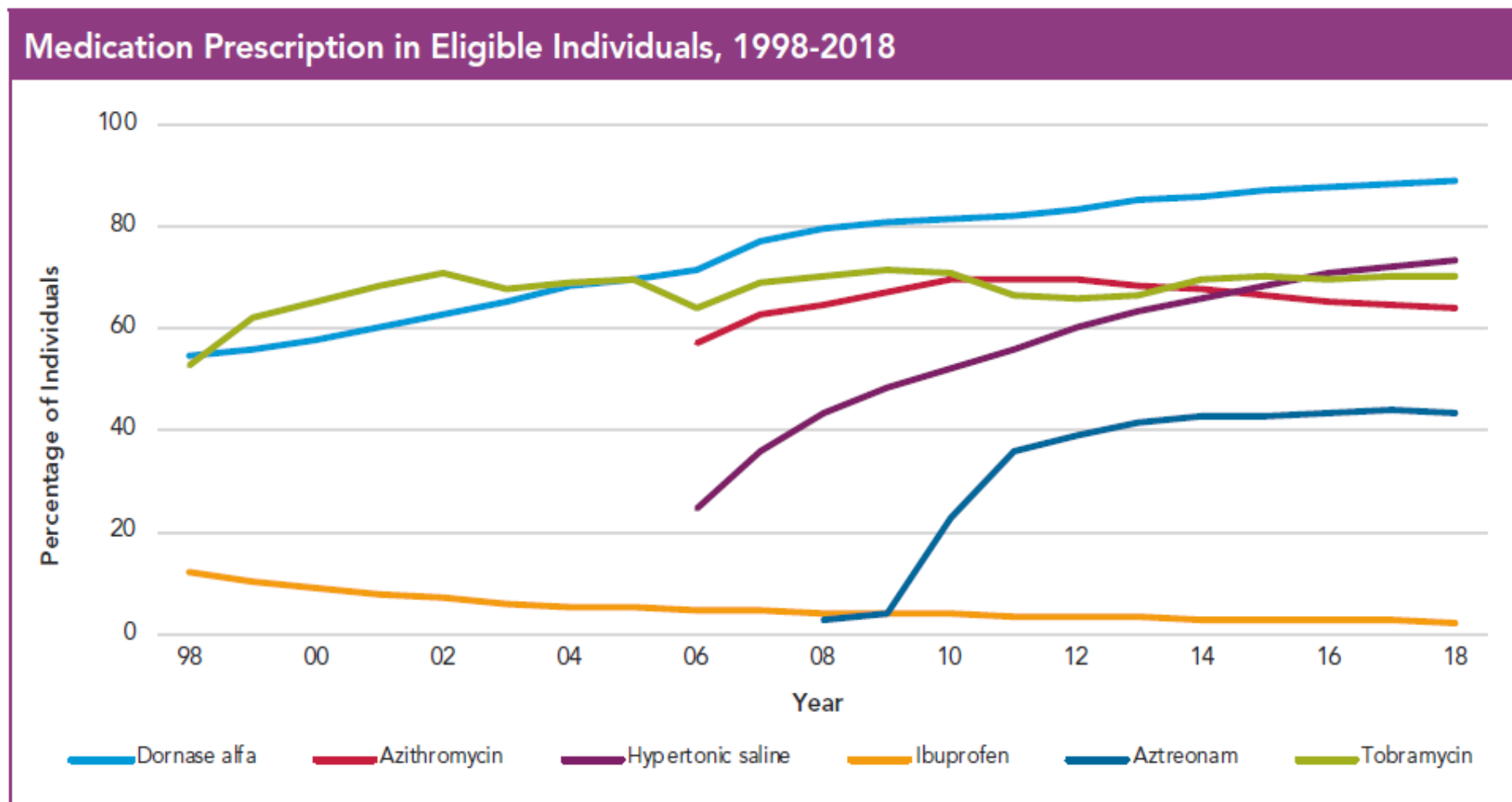
Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e WhatsApp)

JCF 2015; 14: 370-375

- In riferimento all'infezione cronica (generalizzando dati derivanti da vari studi clinici) i pazienti trattati con antibiotici per via inalatoria mantengono a lungo la funzione polmonare, soffrono di un minor numero di esacerbazioni, hanno necessità di un minor numero di trattamenti ev e di ospedalizzazioni
- Si sente la necessità di migliorare le conoscenze sul trattamento continuativo per aerosol, uso continuativo/alternato, sulla stewardship degli antibiotici per via inalatoria e su eventuali associazioni antibiotiche per via inalatoria
- L'uso clinico (nella pratica quotidiana) della terapia antibiotica per via inalatoria è andato oltre rispetto alle indicazioni ricavabili dagli studi condotti! Il clinico è sostanzialmente più convinto dell'efficacia della terapia on/on.



Medication prescription – CFF Patient Registry



Tobramycin includes all available formulations of inhaled tobramycin. Dornase alfa, tobramycin solution for inhalation, and inhaled aztreonam were approved by the Food and Drug Administration in 1993, 1997, and 2010, respectively.

Year 2019 (www.cff.org)

Antibiotici per via inalatoria : incremento dell'uso nel tempo in pazienti con infezione cronica da *P. aeruginosa*

1.25 Inhaled antibiotic use among people with chronic *Pseudomonas aeruginosa*

| | 2009 | | | 2014 | | | 2019 | | |
|--|-------------|------------|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|------------|-------------|
| | Overall | <16 years | ≥16 years | Overall | <16 years | ≥16 years | Overall | <16 years | ≥16 years |
| Patients with chronic <i>P. aeruginosa</i> ; n | 2620 | 390 | 2230 | 2963 | 305 | 2658 | 2609 | 206 | 2403 |
| Tobramycin solution; n (%) | 531 (20.3) | 59 (15.1) | 472 (21.2) | 841 (28.4) | 96 (31.5) | 745 (28.0) | 623 (23.9) | 87 (42.2) | 536 (22.3) |
| Other aminoglycoside; n (%) | 58 (2.2) | 10 (2.6) | 48 (2.2) | 139 (4.7) | 22 (7.2) | 117 (4.4) | 29 (1.1) | 0 | 29 (1.2) |
| Colistin; n (%) | 1185 (45.2) | 209 (53.6) | 976 (43.8) | 1101 (37.2) | 156 (51.1) | 945 (35.6) | 615 (23.6) | 81 (39.3) | 534 (22.2) |
| Promixin; n (%) | 543 (20.7) | 95 (24.4) | 448 (20.1) | 919 (31.0) | 134 (43.9) | 785 (18.2) | 771 (29.6) | 97 (47.1) | 674 (28.0) |
| Aztreonam; n (%) | - | - | - | 395 (13.3) | 10 (3.3) | 385 (14.5) | 690 (26.4) | 15 (7.3) | 675 (28.1) |
| Colistimethate (inh) inhalation powder; n (%) | - | - | - | 433 (14.6) | 21 (6.9) | 412 (15.5) | 457 (17.5) | 11 (5.3) | 446 (18.6) |
| Tobramycin inhalation powder; n (%) | - | - | - | 802 (27.1) | 24 (7.9) | 778 (29.3) | 573 (22.0) | 9 (4.4) | 564 (23.5) |
| At least one of the above; n (%) | 1946 (74.3) | 325 (83.3) | 1621 (72.7) | 2625 (88.6) | 288 (94.4) | 2337 (87.9) | 2315 (88.7) | 189 (91.7) | 2126 (88.5) |

The consensus view in the UK is that 90% of people chronically infected with *P. aeruginosa* should be prescribed at least one of the above inhaled antibiotics.

Registro UK CF Trust

..there is no evidence that nebulised antibiotics are suitable alternatives to intravenous antibiotics for infective exacerbations, or that there is clinical benefit when nebulised antibiotics are used as an adjunct to intravenous antibiotics for the treatment of respiratory exacerbations.

Antibiotic Treatment for CF - UK CF Trust May 2009



Inhaled antibiotics for pulmonary exacerbations in cystic fibrosis (Review)

Smith S, Rowbotham NJ, Charbek E

(www.cochranelibrary.com 2018)



Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e WhatsApp)

5.3. Is chronic maintenance therapy indicated to treat other bacteria?

Whilst individual patients may benefit from prolonged courses of antibiotics, there is currently little evidence to support chronic maintenance therapy for bacteria other than *P. aeruginosa*.

Castellani C, et al, ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>



Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e  WhatsApp)

Clinical efficacy of AeroVanc (vancomycin inh powder) in persistent MRSA infection

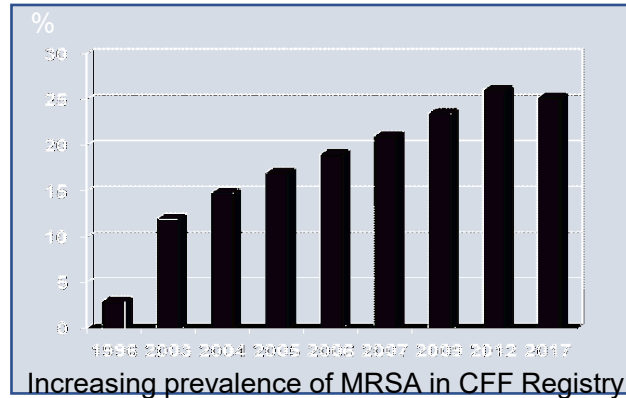
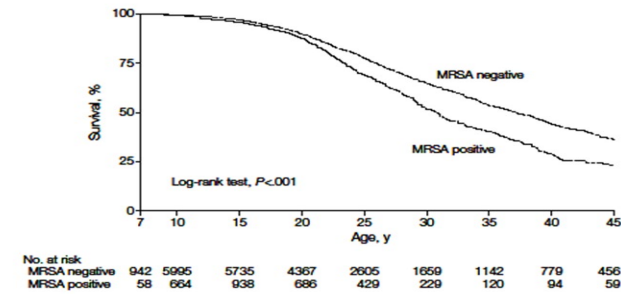


Figure 2. Kaplan-Meier Estimates of Survival According to MRSA Status (N= 19 833)



A Phase III, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study is examining the safety and efficacy of AeroVanc in the treatment of persistent MRSA lung infection in patients with CF.

Aerovanc 30 mg twice daily for 28 days, 3 cycles in 24 weeks (on/off)

Primary outcome measure: Absolute change in FEV₁ (% of predicted)

(NCT03181932 Estimated study completion date : September 2020)

Randomized Trial of Liposomal Amikacin for Inhalation in Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease

Kenneth N. Olivier¹, David E. Griffith², Gina Eagle³, John P. McGinnis II³, Liza Micioni³, Keith Liu³, Charles L. Daley⁴, Kevin L. Winthrop⁵, Stephen Ruoss⁶, Doreen J. Addrizzo-Harris⁷, Patrick A. Flume⁸, Daniel Dorgan⁹, Matthias Salathe¹⁰, Barbara A. Brown-Elliott², Renu Gupta^{3,11}, and Richard J. Wallace, Jr.²

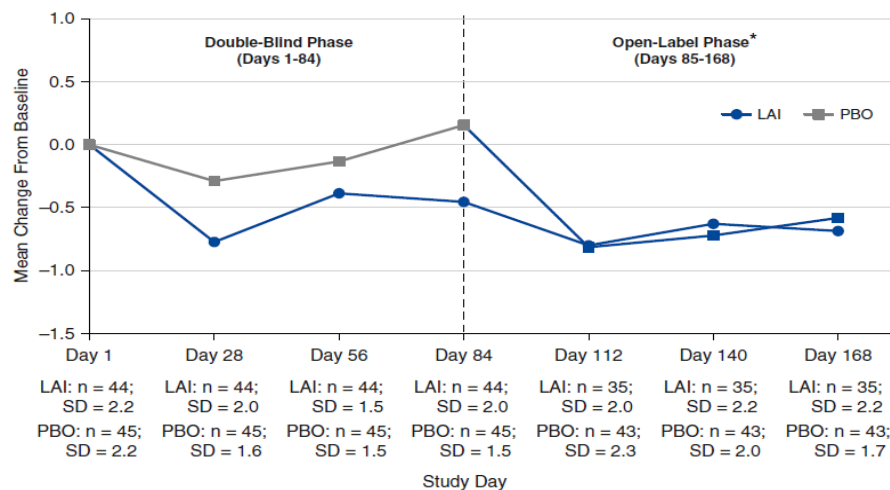


Figure 1. Mean change from baseline on the semiquantitative scale (SQS) for mycobacterial culture growth through the end of the open-label phase (missing value equals failure; modified intent-to-treat population). The SQS is a mycobacterial culture reporting method expressed on a seven-step scale that uses outcomes ranging from no growth at 6 weeks (step 1), growth in liquid media only (step 2), agar positive (1–49 colonies) (step 3), 1+ (step 4), 2+ (step 5), 3+ (step 6), and 4+ (step 7). Change from baseline ranges from +6 (worsening) to –6 (improvement) steps. Death, regardless of cause, was considered a failure and is represented by a +7-step worsening. *All patients in the open-label phase received liposomal amikacin for inhalation (LAI). PBO = placebo.

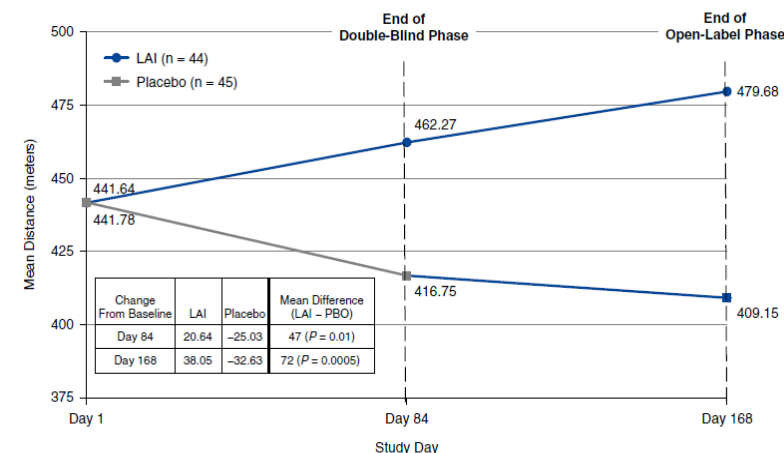


Figure 4. Mean distance walked in the 6-minute-walk test (last observation carried forward; modified intention-to-treat population). LAI = liposomal amikacin for inhalation; PBO = placebo.

Lo studio include solo 17 pazienti FC

Quanto costa in paziente FC?

Un vecchio studio (Ouyang L et al. Ped Pulmonol 2009) condotto nel sistema assicurativo USA ha calcolato che il paziente FC costa 22 volte più che paziente non FC.

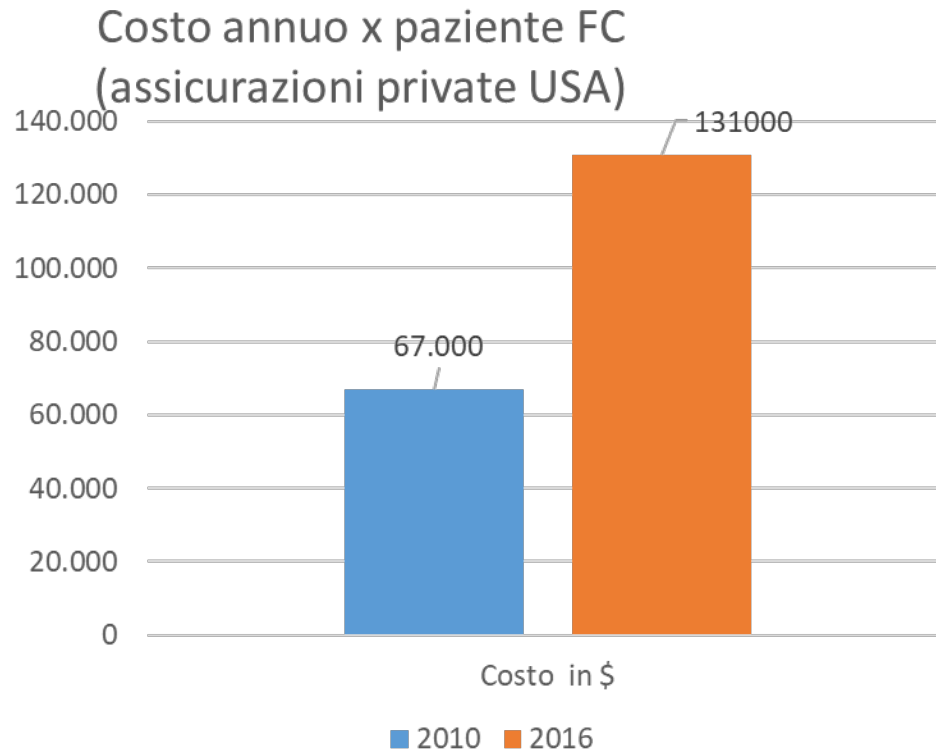


Table 1. Some factors influencing cost in cystic fibrosis care

| Medications | | |
|---------------------------------|--------------------------|------------------------------|
| Nutrition | Nebulized meds | Other |
| Pancreatic enzymes ^a | Bronchodilators | Antibiotics |
| Vitamins | Dornase ^b | Anti-inflammatory meds |
| | Hypertonic saline | Anticonstipation meds |
| | Antibiotics ^d | Oxygen |
| | | CFTR modulators ^c |

^a\$600–1000/year

^b\$42 000/year

^c\$250 000–368 000/year

^d\$12 000–34 000/year

Orenstein 2018

Razionalizzazione spesa: costo paziente FC - Jackson et al. PharmacoEconomics 2017
(antibiotici di mantenimento, mucoattivi, B2 agonisti, PERT, posto letto)

Table 3 Mean total per-patient cost (€) of healthcare resources

| | 2008 (n = 807) (95% CI) | 2009 (n = 855) (95% CI) | 2010 (n = 875) (95% CI) | 2011 (n = 853) (95% CI) | 2012 (n = 871) (95% CI) |
|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Gender | | | | | |
| Female | | | | | 26,793 (23,564–30,024) |
| Male | | | | | 26,119 (23,406–29,080) |
| Age (years) | | | | | |
| <6 | | | | | 8943 (7195–10,756) |
| 6–17 | | | | | 21,684 (19,108–24,496) |
| 18–39 | | | | | 37,036 (33,089–41,131) |
| ≥40 | | | | | 25,691 (16,445–38,005) |
| CFTR mutation | | | | | |
| Homozygous <i>F508del-CFTR</i> | | | | | 27,822 (24,960–30,840) |
| At least one class I mutation | | | | | 30,738 (24,667–37,476) |
| At least one class III mutation | | | | | 21,575 (17,893–25,396) |
| At least one class IV or class V mutation | | | | | 16,688 (10,638–26,086) |
| Other mutation | | | | | 23,132 (15,143–32,535) |
| ppFEV₁^a | | | | | |
| No ppFEV ₁ | | | | | 17,097 (12,962–22,102) |
| <40 | | | | | 70,111 (57,205–84,529) |
| 40–69 | | | | | 35,982 (31,538–40,395) |
| ≥70 | | | | | 19,017 (17,249–21,097) |
| BMI score^b | | | | | |
| No BMI score | | | | | 37,672 (29,840–45,735) |
| Underweight | | | | | 30,291 (27,103–33,871) |
| Normal/above normal BMI | | | | | 18,350 (16,248–20,775) |
| Chronic <i>Pseudomonas aeruginosa</i> colonisation^c | | | | | |
| No | | | | | 15,727 (13,969–17,854) |
| Yes | | | | | 40,278 (36,373–44,045) |
| Chronic <i>Staphylococcus aureus</i> colonisation^d | | | | | |
| No | | | | | 28,242 (25,049–31,303) |
| Yes | | | | | 24,434 (21,853–27,336) |
| Number of pulmonary exacerbations^d | | | | | |
| 0 | | | | | 13,348 (11,849–14,920) |
| 1 | | | | | 21,324 (18,979–23,852) |
| 2 | | | | | 29,808 (26,030–33,361) |
| 3 | | | | | 59,263 (46,296–73,739) |
| 4 | | | | | 56,082 (45,198–69,843) |
| ≥5 | | | | | 76,121 (66,065–87,342) |
| CF-related diabetes^e | | | | | |
| No | | | | | 23,796 (21,606–25,869) |
| Yes | | | | | 45,486 (38,006–54,191) |
| MRSA^f | | | | | |
| No | | | | | 25,866 (23,674–28,296) |
| Yes | | | | | 31,377 (25,545–38,005) |

Estimating Direct Cost of Cystic Fibrosis Care Using Irish Registry Healthcare Resource Utilisation Data, 2008–2012

Abaigéal D. Jackson¹ · Andrew L. Jackson² · Godfrey Fletcher¹ · Gerardine Doyle³ · Mary Harrington¹ · Shijun Zhou¹ · Fiona Cullinane⁴ · Charles Gallagher⁵ · Edward McKone⁵

Previsione dei costi :

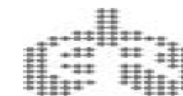
Chronic *P. aeruginosa* infection increased baseline cost by 39%, CF co-morbidity diabetes by 18% and frequency of pulmonary exacerbation by 15%. Underweight, declining ppFEV₁, chronic *S. aureus* colonisation, and time also influenced cost.

Eur Respir J 2005; 26: 458–461
DOI: 10.1183/09031936.05.00009605
Copyright©ERS Journals Ltd 2005

Early eradication therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients

G. Taccetti*, S. Campana*, F. Festini*, M. Mascherini[#] and G. Döring^{*†}

The 47 early-treated patients received a total of 104 antibiotic therapy courses over 7 yrs (0.32 courses/patient/yr-1) costing in total € 34,681 (€105.4/patient/yr-1). The 47 age-matched, chronically *P. aeruginosa* - infected CF patients received 683 courses in 7 yrs (2.1 courses/patient/yr-1) costing in total €1,767,025 (€5371/patient/yr-1).



Top 20 drugs (per costo) in Germania

Table 5 Top 20 drugs by overall cost in cystic fibrosis sample

| Drug name, ATC | Study sample (n = 2241) | | | Germany (n = 9058) |
|--|-------------------------|----------------|--------------------------|--------------------|
| | Cost ^a | % of drug cost | % of direct medical cost | Cost ^a |
| Ivacaftor and lumacaftor, R07AX30 | 7349 | 24.41 | 16.69 | 29,703 |
| Ivacaftor, R07AX02 | 4777 | 15.87 | 10.85 | 19,310 |
| Dornase alfa, R05CB13 | 2977 | 9.89 | 6.76 | 12,033 |
| Colistin, J01XB01 | 1741 | 5.78 | 3.95 | 7038 |
| Tobramycin, J01GB01 | 1664 | 5.53 | 3.78 | 6725 |
| Aztreonam, J01DF01 | 1540 | 5.11 | 3.50 | 6225 |
| Multienzymes (lipase, protease, etc.), A09AA02 | 1041 | 3.46 | 2.36 | 4209 |
| Elosulfase alfa, A16AB12 | 773 | 2.57 | 1.75 | 3123 |
| Levofloxacin, J01MA12 | 495 | 1.64 | 1.12 | 2001 |
| Tacrolimus, L04AD02 | 380 | 1.26 | 0.86 | 1537 |
| Posaconazole, J02AC04 | 243 | 0.81 | 0.55 | 983 |
| Mannitol, R05CB16 | 235 | 0.78 | 0.53 | 948 |
| Voriconazole, J02AC03 | 226 | 0.75 | 0.51 | 913 |
| Sodium chloride, R04AX03 | 193 | 0.64 | 0.44 | 782 |
| Omalizumab, R03DX05 | 190 | 0.63 | 0.43 | 766 |
| Valganciclovir, J05AB14 | 148 | 0.49 | 0.34 | 599 |
| Mycophenolic acid, L04AA06 | 136 | 0.45 | 0.31 | 552 |
| Ursodeoxycholic acid, A05AA02 | 118 | 0.39 | 0.27 | 478 |
| Sofosbuvir and ledipasvir, J05AX65 | 94 | 0.31 | 0.21 | 381 |
| Blood glucose test, V04CA03 | 87 | 0.29 | 0.20 | 350 |

12,3 %

(Frey et al. 2019)

ATC anatomical therapeutic chemical (classification system)

^aOutpatient prescriptions only. Cost values in thousand €

Conclusioni

- La terapia antibiotica per via inalatoria ha rappresentato una significativa svolta terapeutica i pazienti.
- I pazienti trattati con antibiotici per via inalatoria mantengono a lungo la funzione polmonare, soffrono di un minor numero di esacerbazioni, hanno necessità di un minor numero di trattamenti ev e di ospedalizzazioni.
- Il management dell'infezione polmonare (sia iniziale che cronica) da *P. aeruginosa* con l'uso di antibiotici per via inalatoria fa ora parte dello "standard of care".
- Non esistono attualmente indicazioni all'uso in acuzie della via inalatoria.
- L'uso clinico (nella pratica quotidiana) della terapia antibiotica per via inalatoria è andato oltre rispetto alla indicazioni ricavabili dai trials clinici condotti! C'è convinzione dei clinici sulla terapia on/on.
- Il modello «one size fits all» va personalizzato, in accordo con la clinica e con i ritmi di vita del paziente. Si sente la necessità di migliorare le conoscenze sul trattamento continuativo per aerosol, uso continuativo/alternato, sulla stewardship e su eventuali associazioni antibiotiche per via inalatoria.
- La via inalatoria continua ad essere un campo di ricerca attraente in FC, sia per quanto riguarda le molecole già conosciute che per quanto riguarda le nuove molecole. La pipeline anti-infettiva è attualmente più differenziata ora rispetto al passato.
- L'esperienza nei confronti di altri patogeni è attualmente limitata, l'esperienza maturata nei confronti di *P.aeruginosa* potrebbe essere replicabile anche nei confronti di altri patogeni (a ora pochi studi).
- Nell'ottica di un uso oculato delle risorse, la terapia inalatoria rappresenta una parte significativa (> 12%) della spesa farmacologica nell'outpatient treatment.





DOCCONGRESS

© 2020 Doc Congress S.r.l.
All rights reserved