

D'INFORMACIÓ FARMACOTERAPÈUTICA*Regió Sanitària***GIRONA****MONOGRAFIA****AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA, LA SEGURETAT I EL COST-EFECTIVITAT DEL TRACTAMENT ERADICADOR DE LA INFECCIÓ PER *HELICOBACTER PYLORI* ASSOCIADA A L'ÚLCERA DUODENAL. Resum i comentaris al document elaborat per l'AATM.****Introducció**

La infecció per *Helicobacter pylori* en l'home dona lloc a una gastritis aguda neutrofílica subclínica de 7-10 dies de duració. En la majoria de casos, la infecció roman de forma indefinida després de l'episodi agut.

L'associació de l'ulcus al bacteri *Helicobacter pylori* es documenta per primera vegada l'any 1983¹. Actualment hi ha suficient evidència científica al respecte que la infecció per *Helicobacter pylori* (present en un 95% d'úlceres duodenals) és un cofactor important en la patogènesi de la gran majoria d'aquestes úlceres.

L'Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica (AATM) va elaborar una guia de pràctica clínica del tractament eradicador de la infecció per *Helicobacter pylori* associada a l'úlcera duodenal en l'atenció primària² amb el propòsit de formular recomanacions per seleccionar les opcions diagnòstiques i/o terapèutiques més adequades.

El treball realitzat va constar de tres fases:

- Fase I: Anàlisi de l'evidència científica de l'eficàcia i seguretat del tractament eradicador de la infecció per *Helicobacter pylori* associada a l'úlcera pèptica.
- Fase II: Anàlisi del cost-efectivitat del tractament eradicador empíric de la infecció per *Helicobacter pylori* associada a l'úlcera pèptica duodenal en l'atenció primària.
- Fase III: Elaboració d'una guia de pràctica clínica pel tractament eradicador de la infecció per *Helicobacter*

pylori associada a l'úlcera pèptica duodenal a l'atenció primària.

Anàlisi de l'evidència científica de l'eficàcia i seguretat del tractament eradicador de la infecció per *Helicobacter pylori* associada a l'úlcera pèptica

Els objectius van ser:

1. Avaluar l'eficàcia (proporció d'eradicació al cap d'un mes de finalitzar el tractament) de la teràpia triple, incloent claritromicina, davant de qualsevol altra pauta terapèutica antiulcerosa amb antibiòtics sense claritromicina en el tractament de la infecció per *Helicobacter pylori* associada a úlcera gàstrica o duodenal.
2. Avaluar l'eficàcia (proporció d'úlceres cicatritzades al cap d'un mes de finalitzar el tractament) de la teràpia triple amb claritromicina davant qualsevol altra pauta avaluar la seguretat (nombre de pacients amb efectes adversos) de la teràpia triple amb claritromicina davant de qualsevol altra pauta antiulcerosa sense claritromicina.

Per tal de complir els objectius es va realitzar una meta-anàlisi dels estudis controlats i aleatoritzats, publicats a la literatura científica, per comparar la teràpia triple incloent claritromicina amb altres pautes alternatives que exclouen

Sumari

Avaluació de l'eficàcia, la seguretat i el cost-efectivitat del tractament eradicador de la infecció per *Helicobacter pylori* associada a l'úlcera duodenal. Resum i comentaris al document elaborat per l'AATM, 1 • Zanamivir (Relenza®), 7

aquest fàrmac. Només van poder ser seleccionats 11 estudis (7 complien els criteris per al resultat d'eradicació, 7 per al de cicatrització i 8 eren analitzables pels efectes adversos).

Les fonts bibliogràfiques utilitzades van ser: Medline (1988-1997), Current Contents (1998), HealthStar (1992-1997), The Cochrane Library (4a edició, 1997) Índice Médico Español (1970-1997), bases de dades bibliogràfiques de Laboratoris PENSA i Abbott Laboratories SA, literatura citada a les referències bibliogràfiques dels articles seleccionats, literatura gris i Internet mitjançant el cercador Cyber 411. Es seleccionaren estudis en anglès i espanyol.

Eradicació

Un total de 7 estudis van complir els criteris per realitzar aquesta metaanàlisi (1.143 pacients aleatoritzats a rebre una pauta incloent claritromicina o excloent-la).

Segons el model d'efectes aleatoris o REM, l'*odds ratio* (OR) va ser de 3,25 amb un interval de confiança del 95% (IC 95%) d'1,79 a 5,89. El resultat és estadísticament significatiu amb un nivell alfa de significació del 5% ($p < 0,05$). És a dir, la probabilitat d'eradicar l'*Helicobacter pylori* amb la pauta que inclou claritromicina és 3,25 vegades més gran que la de fer-ho amb la pauta que no inclou aquest antibiòtic.

Cicatrització

Un total de 7 estudis van complir els criteris d'inclusió (802 pacients aleatoritzats). La proporció d'úlceres cicatritzades va ser superior (diferència estadísticament significativa) al grup de teràpia triple amb claritromicina davant de l'altra teràpia anticulcerosa sense aquest antibiòtic. Segons el REM, l'OR és de 2,04 (IC 95%: 1,29-3,25) i aquest fet és estadísticament significatiu ($p < 0,05$). La probabilitat que una úlcera pèptica associada a *Helicobacter pylori* cicatritzi amb la pauta que inclou claritromicina és 2 vegades la del grup que no conté aquest antibiòtic.

Efectes adversos

8 estudis (1.500 pacients aleatoritzats) complien els criteris per poder ser analitzats per aquest indicador. El resultat va ser d'un OR d'1,3 (IC 95%: 0,99-1,73) no estadísticament significatiu, ni pel model REM (efectes aleatoris), ni pel d'efectes fixos (FEM). Per tant, la probabilitat de patir un efecte advers en el grup que inclou claritromicina és d'1,3 vegades més gran que la de patir-lo en el grup control, però sense significació estadística. Es tendeix cap a l'augment dels efectes adversos.

Dels 11 estudis seleccionats s'ha de destacar que la majoria han estat publicats com a resums de congrés (7), que la qualitat dels estudis és baixa (segons l'escala de Jadad³) a causa de la inadequada descripció de les pèrdues de seguiment, que la mida de la mostra dels estudis és

relativament petita (només dos estudis van incloure més de 200 pacients), que hi ha diferències en la durada del tractament (entre 7 i 28 dies) i que hi ha variabilitat en les pautes terapèutiques incloses en el grup control. Els efectes adversos es van recollir segons la tipologia i no és possible conèixer quants es van produir per pacient, ni en quants pacients es van donar.

De tota manera, les anàlisis de subgrup i sensibilitat han permès valorar amb major precisió la direcció i magnitud de la mida de l'efecte terapèutic de la claritromicina fet que permet formular recomanacions per a la pràctica clínica.

Anàlisi cost-efectivitat del tractament eradicador empíric de la infecció per *Helicobacter pylori* associada a l'úlcer a pèptica duodenal a l'atenció primària

Els objectius van ser :

1. Mesurar i valorar la raó cost-efectivitat de diferents estratègies diagnòstiques i terapèutiques de la infecció per *Helicobacter pylori* en l'àmbit de l'atenció primària, incloent el tractament empíric i el tractament després de realitzar proves diagnòstiques.
2. Comprovar l'estabilitat del model i dels resultats obtinguts en l'anàlisi de decisions a les variacions en els valors de les assumpcions inicials.
3. Realitzar una revisió de la literatura econòmica sobre el tractament eradicador empíric i el tractament després de la realització de proves diagnòstiques, de la infecció per *Helicobacter pylori* associada a l'úlcer a pèptica duodenal en l'atenció primària.

Per avaluar aquests objectius, es va construir un model d'anàlisi de decisions clíniques (figura 1). Es va considerar una prevalença de l'*Helicobacter Pylori* associada a l'úlcer a pèptica duodenal del 95%. Aquest model va incloure dades de les alternatives de les quals hi ha evidència científica disponible sobre la seva eficàcia cicatritzant, obtingudes a partir de metanàlisis realitzades i, sobre els valors de precisió de les proves diagnòstiques —sensibilitat i especificitat—, obtinguts en la revisió de la literatura. Es van afegir els costos estimats per a cadascuna de les alternatives (perspectiva del finançador del sistema sanitari, Servei Català de la Salut). L'horitzó temporal ha estat d'un mes de posttractament.

Es van utilitzar les bases de dades bibliogràfiques esmentades a l'apartat anterior i es van seleccionar els estudis d'avaluació econòmica que comparaven la raó cost-efectivitat del tractament eradicador empíric i el tractament després de proves diagnòstiques prèvies per detectar la infecció per l'*Helicobacter pylori* en els pacients amb úlcer a pèptica duodenal diagnosticada.

Cost-efectivitat per úlcera cicatritzada

L'estratègia que es va mostrar més cost-efectiva (essent a més la més efectiva i la menys costosa) va ser el tractament empíric de l'úlcera duodenal no complicada davant de les alternatives amb realització de proves diagnòstiques de confirmació de forma prèvia. Dintre de l'últim grup, la més cost-efectiva (menor cost per úlcera cicatritzada) va ser la prova serològica, seguida per la prova de la ureasa i la prova de l'alè. Les estratègies amb una pitjor raó cost-efectivitat van ser les que van incloure la realització de cultiu i estudi histològic (taula 1).

Taula 1. Resultats de la cicatrització ulcerosa

Alternativa	Ptes./UC	Efectivitat	Cost
Tractament empíric	30.781	92,4%	33.313
Prova serològica i tractament	40.562	91,9%	44.037
Prova de la ureasa i tractament	43.503	91,9%	47.667
Prova de l'alè i tractament	43.824	92,2%	47.531
Cultiu i tractament	45.396	92,0%	49.343
Estudi histològic i tractament	47.001	92,2%	50.377

UC: Úlcera cicatritzada
Efectivitat: percentatge d'úlceres duodenals cicatritzades
Cost (ptes. de 1997)

Una qüestió a considerar és que la menor efectivitat de les alternatives que comporten realitzar proves diagnòstiques prèvies, es deu al fet que la precisió diagnòstica de les proves no és del 100% i a l'elevada prevalença de l'associació entre úlcera duodenal i infecció per *Helicobacter pylori*. Fer proves diagnòstiques prèvies comporta el cost adicional (a més del de la pròpia prova) de la visita al metge especialista i d'una nova visita al metge d'atenció primària.

Cost-efectivitat per a l'eradicació de *Helicobacter pylori*

El tractament eradicador empíric és també en aquest cas l'estratègia més cost-efectiva (i també la més barata) davant aquelles que comporten fer proves diagnòstiques de confirmació de forma prèvia (taula 2).

S'ha de destacar el fet que es van utilitzar les tarifes de pagament més baixes per estimar els costos i que la utilització de tarifes d'altres finançadors públics, sistemes de salut o entitats privades hauria afavorit més l'estratègia de tractament eradicador empíric.

En l'únic article existent que compara el tractament empíric i el tractament després de diagnòstic de la infecció per *Helicobacter pylori* en pacients amb úlcera duodenal diagnosticada amb un horitzó temporal d'un any en un context

Taula 2. Resultats de l'eradicació de *Helicobacter pylori*

Alternativa	Ptes/IE	Efectivitat	Cost
Tractament empíric	32.600	82,8%	39.372
Prova serològica i tractament	42.594	78,7%	54.122
Prova de la ureasa i tractament	45.695	70,4%	64.909
Prova de l'alè i tractament	46.282	70,4%	65.741
Cultiu i tractament	47.807	74,5%	64.170
Estudi histològic i tractament	49.638	78,7%	63.072

E: Infecció eradicada
Efectivitat: percentatge d'infeccions eradicades
Cost (ptes. de 1997)

sanitari diferent del nostre, el tractament eradicador va ser més cost-efectiu que la realització prèvia de la prova de la ureasa i que l'alternativa que comportava tractament de manteniment amb antisecretors⁴.

Aquesta anàlisi adopta un percentatge de compliment dels tractaments i d'acceptabilitat de les proves del 100%. Només hi són considerats el costos directes en no observar la perspectiva social (pèrdua de productivitat dels pacients al realitzar-se les proves, costos associats als efectes adversos del tractament o les proves...).

El fet que l'horitzó temporal s'hagi fixat en un mes (no hi ha evidència científica per a períodes més llargs) ha impossibilitat l'avaluació de tractaments alternatius i de les recidives i recaigudes.

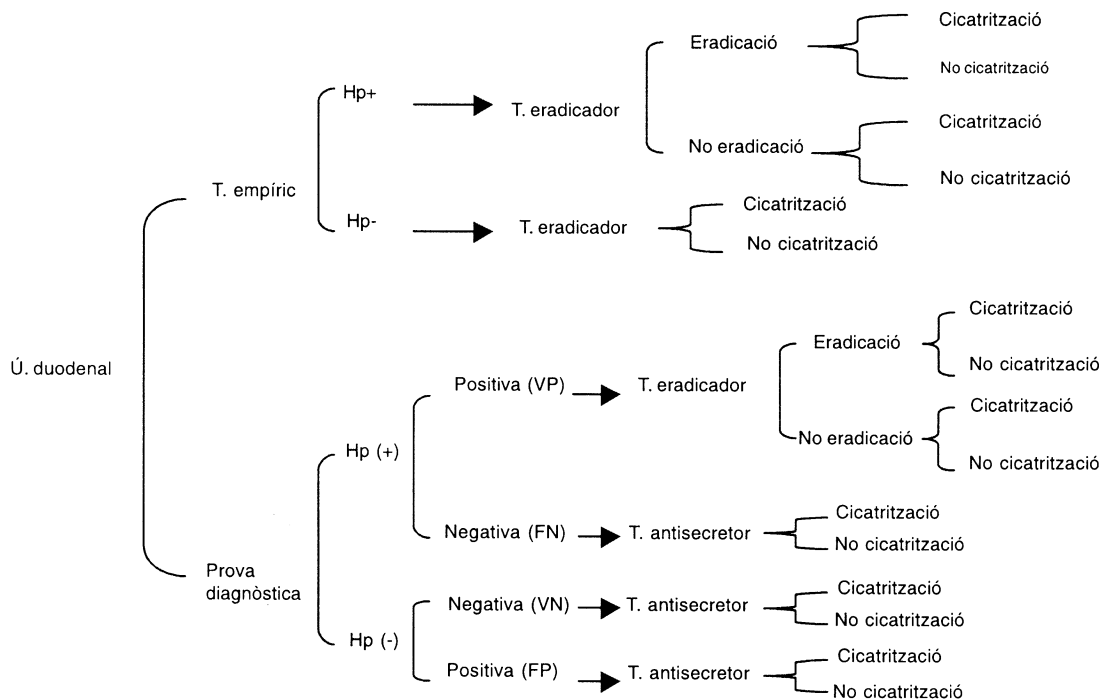
Les dades d'efectivitat procedeixen dels estudis analitzats a la fase I, amb les limitacions comentades. Variables com els canvis en la precisió diagnòstica, l'efectivitat, els costos, les preferències dels pacients, l'accessibilitat a les proves, les llistes d'espera (que poden produir retard en el diagnòstic), s'haurien de valorar per comprovar si reflecteixen la pràctica clínica habitual que es dona a l'atenció primària.

Per concloure, d'acord amb l'evidència científica disponible i amb l'escenari clinicoeconòmic en què es va realitzar aquesta anàlisi, el tractament empíric d'una úlcera duodenal diagnosticada és més cost-efectiu que la confirmació prèvia de la infecció per *Helicobacter pylori*.

Guia de pràctica clínica per al tractament eradicador de la infecció per *Helicobacter pylori* associada a l'úlcera pèptica duodenal a l'atenció primària

En el cas de l'úlcera no complicada acabada de diagnosticar, la teràpia empírica serà més efectiva que fer proves

Figura 1. Model de decisions clíniques



Hp: *Helicobacter pylori*; VP: vertader positiu; FP: fals positiu; VN: vertader negatiu; FN: fals negatiu; Prova diagnòstica: l'anàlisi es va fer considerant les proves següents: prova de l'alè, prova serològica, prova de la ureasa, cultiu i histologia.

diagnòstiques prèvies si la prevalença d'associació entre úlcera duodenal i *Helicobacter pylori* és més gran que la precisió diagnòstica de l'estratègia seleccionada, ja que el percentatge de casos tractats de forma inadequada és més petit.

En el cas de malats amb antecedents d'úlcera duodenal no complicada i simptomatologia ulcerosa, seria més eficient el tractament eradicador empíric ja que el cost per infecció eradicada i el cost per úlcera diagnosticada és més baix.

Així doncs, davant d'úlcera duodenal acabada de diagnosticar o no complicada ja diagnosticada (veure figures 2 i 3), no és necessari el seguiment diagnòstic si hi ha resolució dels símptomes 4 setmanes després del tractament.

En cas contrari, s'haurien de dur a terme proves diagnòstiques (endoscòpia o prova de l'alè). Si hi ha antecedents d'úlcera duodenal complicada, es continuarà amb el tractament antisecretor després de la teràpia triple fins confirmar l'eradicació amb la prova de l'alè o de l'endoscòpia.

Taula 3. Recomanacions per a la pràctica clínica

Context clínic	Estratègia d'elecció	Criteris	Tipus recomanació
UD no complicada acabada de diagnosticar	Teràpia triple eradicadora	Eficàcia terapèutica	A
UG no complicada acabada de diagnosticar	Confirmar <i>Helicobacter pylori</i> → Teràpia triple eradicadora	Eficàcia terapèutica	A
Símptomes ulcerosos + antecedents documentats d'UD	Teràpia triple eradicadora (no és necessari confirmar <i>Helicobacter pylori</i>)	Eficàcia i eficiència terapèutica	A

UD: úlcera duodenal; UG: úlcera gàstrica
 Recomanació tipus A: evidència suficient, basada en assajos controlats i aleatoritzats i en la metaanàlisi d'aquests estudis; tipus B: evidència certa (assajos amb mostra petita i/o no aleatoritzats, estudis de cohort o cas-control); tipus C: evidència insuficient (sèries no controlades, estudis descriptius, controls històrics, casos...)⁵.

En els casos d'úlceres gàstriques associades a l'*Helicobacter pylori*, les metaanàlisis realitzades recomanen l'adopció de la teràpia triple després d'haver descartat malignitat (per endoscòpia). Després s'hauria de confirmar l'eradicació i cicatrització de l'úlceres.

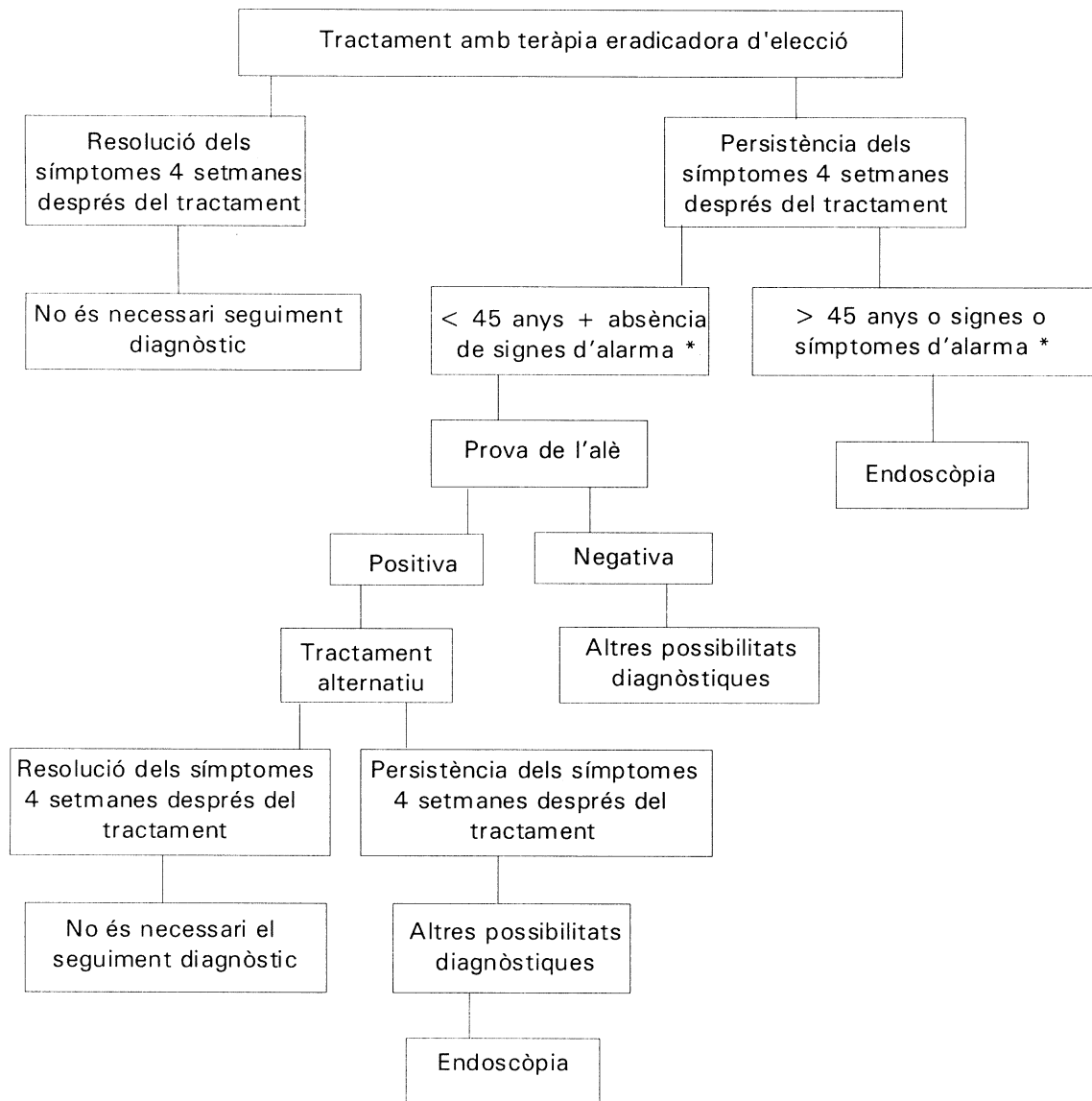
La pauta d'elecció ve avalada per criteris d'eficàcia i d'eficiència (BMJ 1998;316:1648-1654).

En aquells malalts amb úlceres duodenals actives, el tractament amb l'inhibidor de la bomba de protons es pot

perllongar una setmana més. Es pot utilitzar un altre inhibidor de la bomba de protons com el lansoprazole o el pantoprazole, i en el cas d'utilitzar metronidazole, es pot emprar un altre nitroimidazole (com el tinidazole).

En el cas de sospita de resistències bacterianes i/o fracàs terapèutic, es podrien utilitzar altres fàrmacs encara que no hi hagi evidència científica. En els nens i en cas d'úlceres relacionades amb els AINE, l'evidència científica és controvertida.

Figura 2. Maneig clínic del pacient ulcerós amb úlceres duodenals no complicades ja diagnosticades



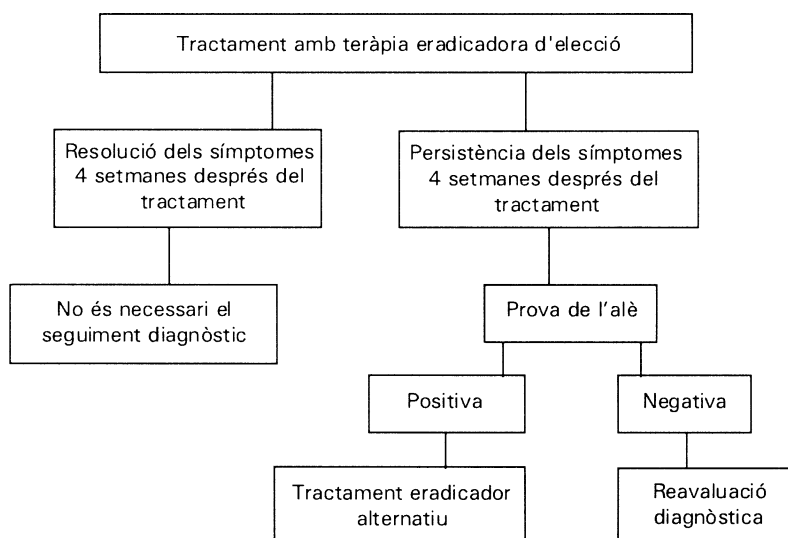
* Són signes d'alarma: pèrdua de pes, vòmits, hematemesi, anèmia i fatiga

Comentaris

Aquesta guia de pràctica clínica és un exemple d'aplicació de la medicina basada en l'evidència i el tractament

d'elecció recomanat coincideix amb recomanacions d'altres guies sobre el tractament de la infecció per *Helicobacter pylori* associada a patologia gastroduodenal basades en la revisió sistemàtica de l'evidència científica⁶⁻⁷.

Figura 3. Maneig clínic del pacient ulcerós amb úlcera duodenal acabada de diagnosticar



Taula 4. Tractament recomanat (1 setmana de tractament triple: 2 antibiòtics + 1 inhibidor de la bomba de protons)

Tractament d'elecció	Al·lèrgia a amoxicil·lina	Tractament alternatiu
Omeprazole 20 mg/12 h x 7 d	Omeprazole 20 mg/12 h x 7 d	Omeprazole 20 mg/12 h x 7 d
Claritromicina 500 mg/12 h x 7 d	Claritromicina 500 mg/12 h x 7 d	Metronidazole 500 mg/12 h x 7 d
Amoxicil·lina 1 g/12 h x 7 d	Metronidazole 500 mg/12 h x 7 d	Amoxicil·lina 1 g/12 h x 7 d

El seguiment de les recomanacions derivades d'aquest treball no garanteix que individualment els resultats siguin sempre satisfactoris ja que les guies són dissenyades per orientar el procés de presa de decisions en condicions clíniques específiques.

Altres possibles indicacions per a les quals no hi ha evidència, o aquesta és més controvertida (dispèpsia, úlcera per AINE), o aquelles més pròpies d'atenció especialitzada (úlcera gàstrica diagnosticada o complicada, limfoma MALT o resecció gàstrica postneoplàsia), no han estat considerades en aquest treball.

Les particularitats d'un context específic poden condicionar que s'utilitzi antibiòtic concret. Per minimitzar resistències futures, únicament s'hauria de tractar en aquelles circumstàncies en què s'hagi demostrat un benefici del tractament *a priori*.

Les recomanacions es deriven de la millor evidència científica disponible i, en el moment actual, les variacions en la pràctica clínica respecte a aquestes recomanacions haurien de tenir el suport científic.

No obstant això, en últim terme, correspondrà al metge d'atenció primària o a l'especialista valorar, considerant

les característiques individuals del pacient i les possibilitats diagnòstiques i terapèutiques al seu abast, quina és l'estratègia que cal seguir en cada cas. Les recomanacions que es deriven d'aquesta guia, s'haurien d'adaptar a contextos sanitaris diferents als de la procedència de les dades utilitzades en l'anàlisi cost-efectivitat.

L'aparició de nous fàrmacs, la publicació de nous estudis que aporten nous coneixements científics i/o tecnològics, la variació en les resistències bacterianes, en la prevalença de la patologia i les variacions de les tarifes dels costos analitzats (per citar alguns exemples) fan que aquesta guia hagi de ser revisada i actualitzada periòdicament amb la finalitat d'incorporar la nova evidència científica existent sobre eficàcia i eficiència del tractament. Aquest treball inclou referències publicades fins al juny de 1998.

Conclusions

1. L'*Helicobacter pylori* és el factor més important associat a la patogènesi de les úlceres pèptiques duodenals no associades a l'ús d'AINE.
2. El tractament eradicador de la infecció per *Helicobacter pylori* associada a l'úlcera pèptica duodenal s'ha de

fer amb claritromicina més un altre antibiòtic, i més un inhibidor de la bomba de protons.

3. L'administració de tractament eradicador de forma empírica (claritromicina més un altre antibiòtic, amoxicil·lina o metronidazole, i omeprazole) en l'úlcer duodenal diagnosticada és més cost-efectiu que fer-ho després de fer proves diagnòstiques que confirmin la infecció.
4. La teràpia triple durant 7 dies eradica més del 90% de les infeccions per *Helicobacter pylori*. La revisió sistemàtica de l'evidència científica permet recomanar 3 teràpies.
5. S'hauria d'oferir tractament eradicador als pacients amb úlcer duodenal o als pacients amb úlcer duodenal diagnosticada prèviament i amb símptomes persistents o recurrents.

Guerrero Guerrero, Antoni. Unitat de Farmacologia Clínica. SAP Girona, Barcelonès Nord i Maresme. Girona

Bibliografia

- 1 Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1983; i:1311-1315.
- 2 Jovell AJ, Aymerich M, García-Altés A, Serra-Prat M. Evaluación de la eficacia, seguridad y coste-efectividad del tratamiento erradicador de la infección por *Helicobacter pylori* asociada a úlcera duodenal. Diseño de una guía de práctica clínica en la atención primaria. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya, 1998.
- 3 Jadad A, Moore A, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds J, Gavaghan DJ et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials* 1996;17:1-12.
- 4 Imperiale TF, Speroff T, Cebul RD, Mc Cullough AJ. A cost analysis of alternative treatments for duodenal ulcer. *Ann Intern Med* 1995;123:665-672.
- 5 Jovell AJ, Navarro-Rubio M. Evaluación de la evidencia clínica. *Med Clin* 1995;105:740-743.
- 6 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Helicobacter pylori*. Eradication in dyspeptic disease. Edinburgh: SIGN, 1996.
- 7 Scottish Health Purchasing Information Center. Dyspepsia, peptic ulcer and *Helicobacter pylori*. SHPIC, 1996.

MONOGRAFIA

ZANAMIVIR (Relenza®)

Els virus *Influenza* disposen de dos antígens superficials: l'hemaglutinina (H) i la neuraminidasa (N) o sialidasa. La N és un element indispensable per la infectivitat del virus, cooperant a la fusió i penetració vírica i amb un paper primordial en l'alliberament del virus de la cèl·lula i en la difusió del virus de cèl·lula a cèl·lula. El zanamivir és un inhibidor selectiu de la N.

S'han realitzat diversos assaigs clínics controlats (ACC) a doble cec, de fase III per valorar l'eficàcia del zanamivir en front de la grip, comparant-lo amb placebo. Al primer¹ es van incloure 417 pacients amb símptomes gripals de menys de 48 hores d'evolució, d'edats entre 18-65 anys, sense factors de risc per complicacions de la grip. Es va confirmar presència de virus *Influenza* mitjançant serologia o cultiu viral al 50 i 77%, respectivament; el 56% de tipus A. Els pacients van rebre zanamivir inhalat o zanamivir inhalat i en spray nasal o placebo durant 5 dies. L'ús de descongestionants (48%), paracetamol (76%) i antitussígens (57%) va ser comú a tots els grups fet que dificulta la valoració i interpretació de la variable principal: l'alleujament dels símptomes gripals. Als pacients amb infecció confirmada per virus *Influenza* (67% del total), la duració mitjana dels símptomes va ser un dia menys als pacients dels dos grups que van ser tractats amb zanamivir. Quan es fa l'anàlisi per intenció de tractar (incloent-hi aquells en què no es va detectar infecció per *Influenza*) la diferència de durada de símptomes va ser de 0,6 dies. Els majors beneficis es van observar a l'iniciar la teràpia dintre de les 30 hores des de l'inici dels símptomes i en presència de febre (> 37,8°C).

En un altre estudi² que incloïa 455 pacients majors de 12 anys amb símptomes gripals, de menys de 36 hores

d'evolució, dels quals el 71% va tenir infecció confirmada per virus *Influenza*, es va administrar zanamivir inhalat 5 dies o placebo. La durada dels símptomes va ser 1,5 dies menor al grup tractat. L'ús de paracetamol, codeïna i antibiòtics va ser similar als dos grups. A aquest estudi es van incloure 76 pacients amb risc de complicacions en els quals la durada es va escurçar 2,5 dies (\bar{X} = 2,5 dies; IC 95%: -1 a 8 dies) i les complicacions van ser un 32% menors (IC 95%: 11 a 54%) en els tractats amb zanamivir. L'heterogeneïtat del grup amb risc per complicacions (la majoria dels pacients amb asma lleu) i el seu petit nombre no permeten establir conclusions.

A dos estudis no publicats, però presentats per a l'aprovació del fàrmac a la FDA (Food and Drug Administration), en un d'ells els símptomes es van alleujar 1,5 dies abans als pacients prenent zanamivir inhalat, però a l'altre la diferència observada d'un dia no va ser estadísticament significativa, com tampoc ho va ser la diferència entre pacients de risc inclosos en ambdós estudis³.

El zanamivir ha estat avaluat com a profilàctic del quadre gripal a 948 adults entre 18-64 anys, sans, no vacunats i sense factors de risc (inhalació una vegada al dia de 10 mg de zanamivir al llarg de 4 setmanes) i s'ha observat una probabilitat un 60% menor (IC 95%: 24 a 80%) de patir infecció (confirmada per cultiu i/o serologia) que amb placebo i del 84% si hi ha febre (>37,8°C). El total d'infeccions evitades simptomàtiques i asimptomàtiques va ser del 31% (4 a 50%)⁴.

Fins ara, doncs, les dades disponibles mostren un benefici escàs als subjectes sense factors de risc i, ja que a la pràctica clínica habitual (on no es realitzen serologies i cultius rutinàriament) l'error diagnòstic és superior que als ACC, el benefici global esperat pel zanamivir és

petit^{5,6}. Tampoc existeixen evidències en el moment actual que el zanamivir pugui previndre complicacions greus o reduir la mortalitat als pacients amb factors de risc⁷. Tot i que la seva capacitat de crear resistències sembla menor que la d'amantadina, es desconeix el seu potencial real.

A la prevenció s'ha mostrat més eficaç que el placebo, però a causa del seu mecanisme d'acció hauria de ser administrat al llarg de tot el període hivernal, i el mal compliment i/o mala tècnica inhalatòries faria disminuir la seva efectivitat. A Espanya, la seva indicació acceptada és el tractament de la grip per *Influenza A i B*, i no la profilaxi⁸.

S'ha de considerar que la vacuna antigripal provoca una resposta immunitària molt elevada (aprox. 90%) al grup poblacional en què s'ha estudiat el zanamivir, presenta un perfil d'efectes secundaris poc important i una administració que evita l'incompliment. En els pacients deteriorats i vells, en els quals la taxa de resposta immunitària pot disminuir al 40-50%, no coneixem l'eficàcia del zanamivir. Tampoc es coneix si associat a la vacuna aporta cap benefici.

Conclusions

Les dades disponibles no són suficients per conèixer l'eficàcia real del zanamivir en els subjectes de risc i a gent > 65 anys. Tampoc existeixen estudis específics en els menors de 12 anys ni s'ha establert la seguretat a l'embaràs ni a la lactància (es sabut que passa a la llet i travessa la placenta).

En base als estudis realitzats, l'eficàcia és modesta als pacients sense risc de complicacions, i s'hauria d'administrar dins de les primeres 30-36 hores des de l'aparició de símptomes.

Es necessiten més estudis, per establir l'eficàcia i l'eficiència del zanamivir en comparació a la vacuna a l'hora de disminuir ingressos i mortalitat en el grup de pacients de risc. Per tant, en el moment actual, el zanamivir no hauria de reemplaçar la vacunació anual^{5,7}.

A l'espera de més evidències, el zanamivir s'hauria de reservar per a pacients de risc que han perdut la vacunació de rutina o aquesta es troba contraindicada i en aquells en què la reducció de la durada de símptomes és de vital importància, acudeixen de forma precoç i el diagnòstic és raonablement clar⁶.

NOTA: Abans de tancar l'edició d'aquest butlletí, amb data gener de 2000, la Subdirecció General de Seguretat de Medicaments, de l'Agència Espanyola del medicament va comunicar que tenia coneixements d'una sèrie de casos de broncoespasme associats a l'administració de Relenza®, especialment a pacients amb asma o malaltia pulmonar obstructiva crònica. Aquest potencial efecte advers no estava recollit a la fitxa tècnica del producte per la qual cosa a la Unió Europea s'ha iniciat un procediment de revisió urgent per incloure aquesta informació.

Guerrero Guerrero, Antoni. Unitat de Farmacologia Clínica. SAP Girona, Barcelonès Nord i Maresme. Girona

Bibliografia

- 1 Hayden FG, Osterhaus A, Treanor JJ, Flemming DM, Aoki FY, Nicholson KG et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of Influenza virus infections. *N Engl J Med* 1997; 337:874-880.
- 2 The MIST (Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists) Study Group. Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of Influenza A and B virus infections. *Lancet* 1998; 352:1877-1881.
- 3 NDA. New Drug Application. 21-036. FDA. 1999.
- 4 Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, Hinson JM, Elliott MJ, Crisp A. Zanamivir in the prevention of Influenza among healthy adults. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282:31-35.
- 5 Two neuraminidase inhibitors for treatment of influenza. *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*, 1999; 41:91-92.
- 6 Nguyen-Van-Tam JS. Zanamivir for influenza: a public health perspective. *BMJ* 1999; 319:654-655.
- 7 Zanamivir for influenza. *Drug and therapeutics bulletin* 1999; 37:81-84.
- 8 Pàgina Web del Catàleg d'Especialitats Farmacèutiques www.cof.es/bot/
- 9 Zanamivir. Hoja de Evaluación de Medicamentos. Atención Primaria Baleares 1999; 4.
- 10 Read RC. Treating influenza with zanamivir. *Lancet* 1998; 352:1872-1873.
- 11 Dunn CJ, Goa KL. Zanamivir. A review of its use in influenza. *Drugs* 1999; 58(4):761-784.
- 12 Stephenson I, Nicholson KG. Chemotherapeutic control of influenza. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44:6-10.

Edició
Regió Sanitària Girona

Direcció
Josep M. Padrosa i Macias

Consell de Redacció
Carme Adalid i Villar
Francesc Xavier Anguera i Cugat
Maria Teresa Butiñà i Agustí
Fina Camós i Ramió
Carme de Castro i Vila
Maria Teresa Faixedas i Brunsoms
Maria Montserrat Gorgot i Izquierdo
Antonio Guerrero Guerrero
Xavier Pérez Berruezo
Emília de Puig de Cabrera
Anna M. Roig i Castella
Maria Àngels Sieira i Ribot
Rafael Sin Cabrera

Coordinació
Maria Teresa Faixedas i Brunsoms

Assessorament lingüístic
Xavier Burjons i Alés

Compaginació
Mireya Murillo Argüelles

Impressió
Indústries Gràfiques Costa, SL

©Generalitat de Catalunya
Departament de Sanitat
i Seguretat Social
Servei Català de la Salut

Títol abreviat
Butll. inf. farmacoter. Reg. Sanit. Girona

Tiratge: 1.200 exemplars

Dipòsit legal: GI-322/95

ISSN 1135-1160

El Butlletí d'Informació Farmacoterapèutica de la Regió Sanitària Girona s'adreça als professionals de la Regió per tal d'informar-los i promoure la utilització racional dels medicaments.

El Butlletí publicarà treballs sobre temes d'utilització de medicaments. Els articles han de tenir una extensió màxima de quatre fulls DIN A4, mecanografiats a doble espai, de 35 línies; s'admeten fins a tres figures o taules.

El Butlletí es reserva el dret de no acceptar els originals que no es considerin apropiats, i de proposar-hi modificacions quan es cregui necessari.

El Consell de Redacció no participa necessàriament de les opinions manifestades en els articles publicats, la responsabilitat dels quals correspon exclusivament als seus autors.

Per a més informació, podeu adreçar-vos al Consell de Redacció del Butlletí:

Regió Sanitària Girona
Carrer del Sol, 15
17004 Girona
Tel.: 972 20 00 44
Fax: 972 20 38 66
a/e meiaf@sgir.scs.es
a/e aplan@sgir.scs.es