

Tobramicina Solución para Nebulizador (TSN)

Informe para la Comisión de Infecciones y política antibiótica HUSD

20-02-2002

Coordinador: Francesc Puigventós. Autores del informe: Francesc Puigventós, Fran Comas, Juan Carlos de Carlos, Jaume Sauleda, Pere Ventayol

1.- Identificación del fármaco :

Tobramicina 300 mg solución para nebulizador (TSN)

2.- Solicitud:

Dr. Togores. Servicio de Neumología. 4-7-01.

3.- Area descriptiva del medicamento

-Tobramicina solución para nebulizador (TSN) para uso por vía inhalatoria. Nombre comercial TOBI 300 mg/5ml solución para nebulizador caja 56 ampollas monodosis. Coste para el hospital (P.V.L -2% descuento+4 % de IVA):. 405.208 pts. Grupo Terapéutico: J01H: Antibióticos aminoglucósidos

-Tobramicina TSN, es una solución de Tobramicina en que se han ajustado varias características fisico-químicas: la osmolaridad (158-183 mOsm/l) y el pH de la solución (6,0) y carece de conservantes (fenol, bisulfitos), con el fin de mejorar la tolerancia.

4.- Area de acción farmacológica.

Indicación clínica formalmente aprobada en España: Tratamiento de larga duración de las infecciones pulmonares debidas a *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes de 6 años de edad o mayores, con fibrosis quística.

Mecanismo de acción. Antibiótico aminoglucósido bactericida activo contra enterobacterias y contra *P.aeruginosa*, *H. influenzae* y *S. aureus*. Son gérmenes no susceptibles: *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Alcaligenes xylosoxidans*.

Posología. La dosis de Tobramicina-TSN recomendada para adultos y para niños es de una ampolla (300 mg de Tobramicina) dos veces al día durante 28 días. Se administra vía inhalatoria mediante nebulizador, durante aproximadamente 15 minutos. La dosis no se ajusta según peso corporal.

Duración tratamiento: Después de 28 días debe interrumpirse su administración durante los siguientes 28 días y seguir con nuevos ciclos de forma indefinida mientras el paciente obtenga beneficio clínico

5.- Evaluación de la eficacia

5.1 Eficacia microbiológica. La concentración de tobramicina aerosolizada en el esputo para la supresión de *P. aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística requiere niveles de 10 veces la CMI para suprimir crecimiento 25 veces la CMI como bactericida. Estas concentraciones se superan a nivel local cuando se administra vía aerosol.

Inducción de resistencias. En los pacientes con tratamiento de tobramicina inhalada se produce una disminución de susceptibilidad a *P aeruginosa*. A los 6 meses el número de pacientes con *Pseudomonas* con niveles de resistencia a Tobramicina >16 mcg/mL (punto de corte de resistencia para la vía parenteral) pasó de 13 % a 23 % en el grupo Tobramicina-TSN, versus 10 % a 8 % en el grupo placebo (Lipuma JJ 2001). El significado clínico de este aumento de resistencias es dudoso pues los niveles locales vía inhalada son muy altos. La terapia intermitente con descansos a meses alternos parece que permite recuperar la sensibilidad, pero solo de forma muy ligera y el efecto se pierde al año de tratamiento (Lipuma JJ 2001).Un estudio muestra que se recupera la sensibilidad después de un año sin tratamiento. (Lipuma JJ 2001). Se ha señalada aumento de aislamientos de *Aspergillus*. (Lamb HM Dis Manage Healht Outcomes,1999).

5.2 Eficacia clínica. Ensayos clínicos.

a-Comparación con placebo. (Ramsey WB, NEJM 1999). Es el estudio principal, 520 pacientes fueron aleatorizados para recibir Tobramicina-TSN o placebo durante 4 semanas seguido de 4 semanas de descanso, un total de 3 ciclos, total 24 semanas. Las características de los pacientes fueron: mayores de 6 años, edad media 21 años, con FEV1 basal > del 25 % y < del 75 % del valor de referencia. Se valora a las 20 semanas FEV1, densidad de *P.aeruginosa* en esputo de paciente, tasas de hospitalización y requerimientos de antibióticos antipseudomónico vía intravenosa, con diferencias favorables al grupo de Tobramicina-TSN. Resultados en tabla 1

Medidas de la eficacia	Eficacia evaluada a las 20 -24 semanas		Significación	NNT
	Grupo Tobramicina-TSN :258 pacient.	Grupo placebo: 262 pacientes		
<u>Objetivos primarios:</u>				
FEV1**:	Aumento 10 %	Disminución 2 %	p<0,001	-
Densidad Pseudomona esputo	-0,8 log CFU/g	+0,3 log CFU/g	p<0,001	-
<u>Objetivos secundarios:</u>				
Ingreso hospitalario	37 %*	45 %*	p sig	12,5
Duración hospitalización	5,1 días	8,1 días	p sig	-
Req de antibiot IV % pac	39 %*	52 %*	p sig	7,7
Req de antibiot IV duración	9,6 días	14,1 días	p sig ^o	-

* Pacientes con TSN presentaron un 26 % menos de probabilidad de ingresar (IC95%: 2%-43%) y un 36 % menos de probabilidad de recibir antibióticos iv (IC95%: 17%-51%).

**En el subgrupo de pacientes de 6 a 12 años no se presentaron diferencias de eficacia respecto al FEV1.

***La seguridad y eficacia no ha sido estudiada en pacientes menores de 6 años, pacientes con FEV1 pronosticado de <25% o >75%, o pacientes colonizados con Burkholderia cepacia.

El seguimiento abierto de los pacientes del mismo estudio a 96 semanas (Ramsey Congreso Europeo de FQ 1999), muestra buen perfil de seguridad, se mantiene la mejora de la función pulmonar (4,8 % de FEV1 en la semana 92).

Comparación con Colistina. (Hodson ME, European Conference CF, 2000). Hay un estudio comparativo entre Colistina y tobramicina-TSN inhaladas, con 115 pacientes aleatorizados, no ciego y seguimiento de 28 días. Se mira FEV1 y densidad de Pseudomona es esputo. El FEV1 mejora en el grupo tratado con Tobramicina-TSN y no en el tratado con Colistina, mientras que la eficacia microbiológica es similar en ambos tratamientos. El grupo con Tobramicina-TSN presenta más efectos secundarios (37,7%) que Colistina (10 %). Tobramicina-TSN induce mayor disminución de susceptibilidad de las cepas de Pseudomonas.

Medidas de la eficacia	Eficacia evaluada a las 4 semanas		Significación	NNT
	Grupo Colistina: 62 pacientes	Grupo Tobramicina TSN: 53 pacientes		
FEV1:	Aumento 0,37 %	Aumento 6,70 %	0,008	-
Densidad Pseudomona esp	-0,59 log CFU	-0,86 log CFU	ns	-

5.3 Metaanálisis y otros estudios. Un metaanálisis de la Cochrane incluye analiza 10 ensayos y 758 paciente (dos ensayos son con colimicina, cuatro con tobramicina, dos con gentamicina y dos con otros antibióticos). Se concluye que el tratamiento antibiótico inhalado anti-Pseudomonas mejora la función pulmonar y reduce la frecuencia de exacerbaciones e ingresos hospitalarios.. La mayor evidencia de eficacia es con Tobramicina y se ha usado a dosis diarias entre 40 mg y 1800 mg. (Ryan G Cochrane review 2000). En un estudio reciente Tobramicina amp 80mg /12 h administrada vía inhalatoria fue eficaz en erradicar la infección por Pseudomonas en una serie de 14 de 15 pacientes. (Ratjen F, 2001)

5.4 Evaluación de fuentes secundarias.

-Consenso grupo español (de Gracia J, Med Clin, 2001). Se ha publicado un documento de consenso sobre antibióticos nebulizados en fibrosis quística de un grupo de expertos de 18 hospitales españoles en el que se expone "*Colistina...*, su ventaja principal es que es un antibiótico contra el que *P. aeruginosa* rara vez desarrolla resistencias, lo que para algunos autores lo convierte en antibiótico de primera elección "... Las recomendaciones principales son "*Los antibióticos de primera línea para administrar por vía nebulizada en pacientes con fibrosis quística son la Colistina (1,3 mill de U cada 12 h) y la Tobramicina (100-200 mg/12h)...* En la infección bronquial crónica por *P. aeruginosa* tratamientos

intermitentes con ciclos de 4 semanas a dosis elevadas (Tobramicina-TSN) son eficaces y con menor aparición de resistencias"

-Consenso grupo europeo.(Doring G EUR Respir J 2000) : Esta indicado el tratamiento en aerosol en paciente con infección crónica por *P. aeruginosa*. "presencia de *P aeruginosa* en el árbol bronquial durante al menos 3 cultivos positivos realizados con al menos 1 mes de intervalo acompañada de signos directos o indirectos de infección,...". Colistina es el antibiótico más usado en Gran Bretaña, Italia, Francia, Países Bajos y Dinamarca. En Alemania se usa más Tobramicina" El mayor efecto secundario de los antibiotico nebulizados es el broncoespasmo "Colistina de 1 millón U dos veces al día o Tobramicina 80 mg a 160 mg dos veces al día es seguro". "Tobramicina a 300 mg dos veces al día en meses alternos se ha mostrado seguro". "Puede desarrollarse resistencia de *P.aeruginosa* a Tobramicina. Hay poca evidencia de resistencia a Colistina"

6. Evaluación de la seguridad

-Efectos adversos. Tobramicina-TSN vía inhalada presenta buena tolerancia a nivel renal y ótico.

-En un estudio comparativo los efectos adversos que fueron superiores en el grupo Tobramicina-TSN que en grupo placebo Tinnitus 3,1 % y alteración e la voz 12%. El más frecuente y similar al grupo placebo fue Hemoptisis 26,7 % (Ramsey BW 1999)

-En otro estudio comparativo con Colistina presentaron efectos adversos 38 % de los pacientes con Tobramicina-TSN y 10 % de los pacientes con Colistina aerosol Los efectos de Tobramicina-TSN fueron faringitis (9,4 % de los pacientes con TSN versus 0% con Colistina), tos (5,7 % versus 4,8 %), alteración voz (5,7 % versus 0 %), dolor pecho (5,7% de los pacientes versus 3,2 %). (Hodson ME, Europeen Conference CF, 2000).

Es necesario obtener evidencias sobre la toxicidad en estudios a largo plazo en pacientes con antibióticos inhalados.(Doring G EUR Respir J 2000)

-Broncoespasmo. El documento español de consenso señala (De Gracia J, Med Clin 2001), que el 90 % de las unidades de fibrosis quística se ha observado broncoespoasmo en alguna ocasión relacionado con la administración inhalada de antibiótico intravenosos. La presencia de broncoconstriccion puede minimizarse con soluciones libres de aditivos en el caso de aminoglucósidos, con soluciones isotónicas o hiposomolares en caso de Colistina (disolución de la Colistina con agua destilada en vez de suero fisiológico) y con la administración de broncodilatadores antes del antibiótico nebulizado. Ninguna unidad de fibrosis quística han comunicado casos de toxicidad renal o auditiva. Un estudio evalúa el número de pacientes que pierden más de un10 % de FEV1: 11,3 % en Tobramcina-TNS y 17,7 % en el grupo Colistina (Hodson ME 2000). La presencia de broncoespasmo, según una revisión bibliográfica de los diferentes estudios publicados (definido como ≥ 10 % disminución del FEV1 después de la administración del antibiótico) es Tobramicina-TSN: 12 %; Tobramicina extemporánea: 25-33 %, Colistina 20-61 %. (Lamb HM Dis Manage Healht Outcomes,1999).

7.- Area económica

7.1 Coste tratamiento comparado.

Coste anual por paciente comparado (ptas)				
	Dosis	Nº de Dosis /año	Coste unitario	Coste/año
Tobramicina TSN 300 mg	300 mg/12h 28 días a meses alternos	364 amp 300 mg	7.236 ptas	2.633.904
Tobramicina amp 100 mg via aerosol	200 mg/12h	1460 viales de 100 mg	113 ptas	164.980
Colistina (<i>Colimycine-Rhone-Poulenc</i>)*	1000000UI/12h	730 viales de 1 mill	153 ptas*	111.690
Colistina (<i>Colomycin-Pharmax</i>)*			559 ptas*	408.070

*Es medicamento extranjero: Hay dos suministradores de Colistina metansulfonato 1.000.000 : *Colimycine (Lab Rhone-Poulenc)* y *Colomycin (Lab Pharmax)*, ésta última tiene aprobada de forma específica la vía inalatoria .Habría que considerar nebulizadores.

7.2 Coste eficacia.

a) Coste-eficacia respecto a placebo: Respecto a placebo, la disminución de hospitalización presenta un NNT de 12,5 evaluados aproximadamente a los 6 meses, respecto a uso de antibióticos IV, un NNT de 7,7.

	Coste Tobramicina TSN 3 periodos de 28 días	NNT	Coste para evitar 1 ingreso
Disminución de 1 paciente hospitalizado en 24 semanas de tratamiento	1.215.648 ptas	12,5	15.195.600 ptas
Disminución de 1 paciente en tratamiento antibiótico en 24 semanas de tratamiento	1.215.648 ptas	7,7	9.360.490 ptas

b) Coste-eficacia respecto a Colistina

	Coste TSN	Coste Colistina	Coste incremental por mes aumento % FEV1	Coste incremental estimado por año
Aumento de FEV1 un 7 % a los 28 días	405.216 ptas	8568 ptas 31304 ptas	396648 ptas 373912 ptas	2.379.888 ptas 2.243.472 ptas

7.3 Estimación del número de pacientes año . En el HUSD se dispensa medicación para 32 pacientes con FQ, 16 son Adultos (Neumología) y 16 pediátricos. Durante el último año, con tratamientos prolongados vía inhalatoria, se han tratado con Tobramicina 12 pacientes, con Colistina 4 pacientes. Se ha consumido 3792 viales de Tobramicina 100 mg y 1673 viales de Colistina 1 mill UI. La mayor parte de pacientes adultos la dosis de tobramicina ha sido de 100 mg dos veces al día. Puede estimarse que 5 pacientes necesitan tratamiento 1 año completo, 9 medio año y 6 un trimestre al año.

7.4 Estimación del impacto económico global para el hospital. Si los tratamientos actuales se pasaran todos a Tobramicina-TSN (132 meses de tratamiento a ciclos alternos): 26.750.000 ptas/año.

8.- Area de conclusiones

8.1 Resumen de los aspectos más significativos.

a) Disponibilidad: -Colistina No está comercializado en España pero puede conseguirse como Medicamento Extranjero. Tiene la vía de administración en aerosol aprobada. -Tobramicina ampollas inyectables se han empleado por vía inhalatoria y se dispone de amplia experiencia de uso. -Tobramicina-TSN (Tobi): Comercializado en España y aprobada la vía de administración en aerosol.

b) Eficacia Colistina se ha usado ampliamente en Europa en pacientes con FQ, induce pocas resistencias y algunos autores la consideran terapia de referencia. -Tobramicina ampollas inyectables, existe una amplia experiencia de uso en nuestro país y también en el hospital. Tobramicina-TSN (Tobi): En el ensayo clínico de referencia se ha comparado con placebo, los resultados de mejora de eficacia respecto a placebo son modestos. Un ensayo comparativo con Colistina muestra similar eficacia microbiológica y algo superior en sus efectos sobre FEV1, pero se evalúa solo a 28 días.

c) Seguridad: -Colistina. Se han descrito casos de broncoespasmo. Un estudio comparativo muestra más efectos adversos con Tobramicina-TSN que con Colistina aerosol. La experiencia en nuestro hospital es de una tolerancia óptima y sin casos de broncoespasmo agudo. -Tobramicina ampollas inyectables, Se han descrito casos de broncoespasmo. La experiencia en nuestro hospital es de una tolerancia óptima y sin casos de broncoespasmo agudo. -Tobramicina-TSN (Tobi): Se tolera bien, produce más tinnitus, alteración de la voz que placebo. Produce más faringitis, tos, alteración de voz y dolor en pecho que Colistina.

d) Resistencias microbianas: Colistina Induce pocas resistencias a pseudomonas. Tobramicina y Tobramicina-TSN (Tobi): Induce resistencias a Pseudomonas durante el tratamiento, aunque no está claro su significado clínico, o la influencia de su administración a meses alternos.

d) Coste. Impacto importante: 2.600.000 ptas/año de TSN (Tobi) en comparación a 111.000 o 460.000 ptas/año de Colistina o Tobramicina .

8.2 HUSD: Condiciones de uso en pacientes con FQ

El tratamiento usualmente se realiza a nivel domiciliario y es dispensado por el servicio de farmacia del hospital.

PROPUESTA
<p>1ª Elección: Colistina metansulfonato. Dosis: 1.000.000 UI de Colistina metansulfonato/12 h para pacientes más de 40 Kg (BNF), puede emplearse hasta 3.000.000 UI/12h. Se usa de la forma usual con broncodilatadores para facilitar su tolerancia. La dilución en agua en vez de suero fisiológico mejora la tolerancia.</p> <p>Alternativa: Tobramicina extemporánea vía aerosol: 100-200 mg/12 h en pacientes adultos. 50-100 mg/12 en niños. Nota: Los pacientes que están en tratamiento con este fármaco y buena tolerancia seguir igual. Lo nuevos pacientes iniciar con Colistina o cursar petición de uso compasivo.</p> <p>Uso restringido: Tobramicina TSN-(Tobi). Pacientes con broncoespasmo grave (ver nota) que impida al administración de las alternativas anteriores a pesar de la administración concomitante de broncodilatadores y otras medidas de mejora de la tolerancia.</p> <p>Nota:</p> <ul style="list-style-type: none">-El broncoespasmo grave se objetiva mediante una prueba de espirometría realizada antes y 30 minutos después de la administración del antibiótico (la administración del antibiótico se realizará en las condiciones usuales del tratamiento domiciliario, es decir con inhalacion previa de un broncodilatador: 2 pufs de salbutamol).-Se considera broncoespasmo significativo la pérdida de FEV1 (VEMS) de más de 12 % y más de 200 cc.en el valor del FEV1.

8.3 Indicaciones y servicios aprobados

De forma restringida en las condiciones de uso del hospital (ver cuadro) y en las indicaciones aprobadas en el informe técnico: Pacientes con FQ de más de 6 años de los servicios de pediatría y neumología.

8.4 Conclusiones

Se propone incluir en el hospital de forma restringida en pacientes con FQ con *P.aeuruginosa* en que esté indicado tratamiento antibiótico vía inhalatoria, como antibiótico alternativo según las condiciones de uso señaladas (ver cuadro) : presencia de broncoespasmo grave que impida la administración de otros antibióticos inhalados a pesar de la administración concomitante de broncodilatadores y otras medidas de mejora de la tolerancia.

Se propone al servicio de farmacia que estudie si es posible la preparación de una fórmula de tobramicina sin aditivos y con características similares a TSN.

9.- Bibliografía

- Ramsey WB, et al Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group N Eng J Med 1999; 340: 23-30
- Hodson ME et al, Randomised UK/Eire clinical trial of the efficacy and safety of tobramycin 300 mg/5ml nebuliser solution or nebulised colistin in CF patients, European Cystic Fibrosis Conference CF, Junio 2000. Estocolmo
- Ramsey WB et al Survival and lung function during two years of treatment with intermittent tobramycin solution for inhalation in CF patients. European Cystic Fibrosis Conference CF, Junio 2000. Estocolmo
- De Gracia J et. Nebulized antibiotics in patients with cystic fibrosis Med Clin (Barc), 2001; 117: 233-237
- Doring G et al Antibiotic therapy against Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis: a europea consensus, Eur Respir J, 2000. 16: 749-767
- Banerjee,D et al The treatment of respiratory pseudomonas infection in cystic fibrosis: what drug and which way? Drugs 2000; 60, 5: 1053-1064
- Ratjen F et al. Effect of inhaled tobramycin on early Pseudomonas aeruginosa colonisation in patients with cystic fibrosis Lancet 2001, 351: 983-84
- Kuhn R. Formulation of aerosolized therapeutics Chest 2001, 120 (3) supp: 94S-98S
- LiPuma JJ Microbiological and immunologic consideration with aerosolized drug delivery. Chest 2001; 120(3) supp: 118S-123S.
- Ryan G et al Nebulised anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis (Cochrane review) Issue3 , 2001
- Lamb HM et al: Management of patients with Cystic Fibrosis. Dis Manage Health Outcomes,1999, 6(2):93-108.