

Colobreathe®
(kolistymetat sodowy)
w leczeniu przewlekłych zakażeń
płuc wywołanych przez
Pseudomonas aeruginosa
u pacjentów z mukowiscydozą,
w wieku ≥ 6 lat
– analiza problemu decyzyjnego

Kraków, sierpień 2015

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Indeks skrótów.....	4
1. Cel i metodyka	6
2. Populacja	7
2.1. Wnioskowane wskazanie	7
2.2. Definicje	7
2.3. Etiologia i patogenezę	8
2.4. Przegląd wskaźników epidemiologicznych	10
2.5. Obraz kliniczny	11
2.6. Rozpoznanie	13
2.7. Monitorowanie choroby	18
2.8. Przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	19
2.9. Jakość życia i niezaspokojone potrzeby	20
2.10. Leczenie.....	22
2.10.1. Istniejąca praktyka w Polsce.....	22
2.10.2. Zagraniczna praktyka kliniczna	34
3. Interwencja oceniana	38
3.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji.....	38
3.1.1. Substancja czynna i mechanizm działania.....	38
3.1.2. Wskazanie do stosowania	39
3.1.3. Dawkowanie i sposób podania [4].....	40
3.1.4. Przeciwwskazania.....	40
3.1.5. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania [4].....	40
3.1.6. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji [4].....	41
3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji	42
3.3. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji.....	44
4. Interwencje opcjonalne	45
4.1. Wybór interwencji opcjonalnych	45
4.2. Kolistyna w nebulizacji (kolistymetat sodowy, Colistin TZF) [60]	50
4.3. Tobramycyna w nebulizacji (np. Tobi, Bramitob) [61, 62].....	54
5. Wyniki zdrowotne.....	60
6. Typ badania	63
7. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S)	64
8. Piśmiennictwo	65
9. Spis tabel	69
10. Spis rysunków	70

Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy • Opis problemu zdrowotnego • Przegląd badań epidemiologicznych • Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji • Charakterystyka interwencji i komparatorów • Opracowanie schematu PICO(S) • Opracowanie dokumentu
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • Nadzór merytoryczny • Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • Koordynator prac • Nadzór merytoryczny
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Eksperci kliniczni

Imię i nazwisko	Miejsce pracy/Stnowisko
[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia analizy: sierpień 2015 r.

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: Actavis Polska Sp. z o.o.

INDEKS SKRÓTÓW

AAOP	alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna
AFE	technika przyspieszonego wydechu (ang. <i>acceleration flow expiration technique</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BA-pMDI	typ inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem (ang. <i>breath-actuated pMDI</i>)
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CBAVD	wrodzony obustronny brak nasieniowodów (ang. <i>congenital bilateral aplasia of vas deferens</i>)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
CF	mukowiscydoza (ang. <i>cystic fibrosis</i>)
CFF	<i>Cystic Fibrosis Foundation</i>
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator</i>
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CRP	białko C-reaktywne
CVZ	<i>College voor zorgverzekeringen</i>
DIOS	<i>Distal intestinal obstruction syndrome</i>
DPI	inhalatory suchego proszku (ang. <i>dry powder inhalers</i>)
ECFS	<i>European Cystic Fibrosis Society</i>
EKG	Elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
EVL	endoskopowe opaskowanie żyłaków przełyku (ang. <i>endoscopic variceal ligation</i>)
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
FEV1	pierwszosekundowa wymuszona objętość wydechowa (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i>)
FVC	natężona pojemność życiowa (ang. <i>forced vital capacity</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HbA _{1c}	hemoglobina glikowana
HRQoL	jakość życia związana ze stanem zdrowia
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IgE	immunoglobulina E
IgG	immunoglobulina G
ISAM	<i>International Society for Aerosols in Medicine</i>
j.m.	jednostka masy
kcal	kilokaloria
kg	kilogram

l	litr
m.c.	masa ciała
MDI	typ inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem (ang. <i>metered dose inhaler</i>)
mg	miligram
min.	minuta
ml	mililitr
mln	milion
MLPA	<i>multiplex ligation-dependent probe amplification</i>
mmHg	milimetr słupa rtęci
mmol	milimol
μm	mikrometr
NaCl	chlorek sodu
ng	Nanogram
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
OB.	odczyn Biernackiego
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PL	program lekowy
pMDI	typ inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem (ang. <i>pressurised metered-dose inhaler</i>)
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RTG	Rentgenografia
SMC	<i>The Scottish Medicines Consortium</i>
TKWR	tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości
tyg.	tygodni
TLV	<i>Dental and Pharmaceutical Benefits Board</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
w.n.	wartość należna dla danego chorego

1. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analiz farmakoekonomicznych, odpowiadających na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Colobreathe® we wskazaniu leczenie przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6 lat i powyżej. Substancją czynną wnioskowanego produktu leczniczego jest kolistymetat sodowy w postaci proszku do inhalacji.

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1], w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową (P, ang. *population*), interwencję wnioskowaną (I, ang. *intervention*), interwencje opcjonalne – komparatory (C, ang. *comparator*) i wyniki zdrowotne, które będą przedmiotem oceny w ramach analizy efektywności klinicznej (O, ang. *outcomes*) oraz rodzaj uwzględnionych badań klinicznych (S, ang. *study*), które będą stanowić kryteria selekcji w analizie efektywności klinicznej – przeglądzie systematycznym.

Określając poszczególne elementy PICO(S) przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalnoprawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [2], [3]– tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono m.in.: przegląd najważniejszych (aktualnych) polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia przewlekłych zakażeń wywołanych *P. aeruginosa* u chorych na mukowiscydozę, rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej (Colobreathe®) oraz interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Actavis Polska.

2. POPULACJA

2.1. Wnioskowane wskazanie

Populację docelową stanowią pacjenci z mukowiscydozą w wieku 6 lat i powyżej, u których występuje przewlekłe zakażenie płuc wywołane przez *Pseudomonas aeruginosa*.

Wybrana populacja jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania leku Colobreathe® [4].

Należy podkreślić, iż choroby rzadkie, jako poważny problem zdrowotny dla społeczeństwa, uznane zostały za priorytetowy obszar działań w zakresie zdrowia publicznego Unii Europejskiej i uzyskały podstawowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących ochrony zdrowia i badań naukowych. Dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków stosowanych w chorobach rzadkich jest zagadnieniem trudnym z uwagi na częsty brak leków porównawczych oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach.

2.2. Definicje

Mukowiscydoza, inaczej zwłóknienie torbielowate (ang. *cystic fibrosis*, CF), jest genetycznie uwarunkowanym zaburzeniem wydzielania przez gruczoły zewnątrzwydzielnicze. CF należy do chorób rzadkich (ok. 2/10 000 urodzeń w Polsce) i zajmuje głównie układ oddechowy i pokarmowy. Z drugiej strony, mukowiscydoza jest najczęstszą wśród osób rasy kaukaskiej chorobą genetyczną o autosomalnym recesywnym typie dziedziczenia [5, 6].

Mukowiscydoza jest chorobą ogólnoustrojową, której nasilenie w poszczególnych układach jest różnorodne. W pełnoobjawowej (klasycznej) postaci występują zapalenia oskrzeli i płuc, niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki, niepłodność mężczyzn oraz podwyższone stężenie Cl⁻ w pocie. U większości chorych występują zaburzenia wielonarządowe, ale u części choroba przebiega z prawidłową wydolnością trzustki. Zmiany w układzie oddechowym są niewralgiczne jeżeli chodzi o jakość i długość życia chorego [6, 7, 8].

Poniżej przedstawiono klasyfikację mukowiscydozy według ICD-10.

Tabela 1. Klasyfikacja mukowiscydozy zgodnie z ICD-10 [7]

ICD-10	E84
E84.0	CF z objawami ze strony układu oddechowego (postać płucna)
E84.1	CF z objawami ze strony układu pokarmowego (postać brzuszna)
E84.8	CF z objawami ze strony innych narządów
E84.9	CF nieokreślona

Pojedyncze, izolowane objawy u chorych, u których zidentyfikowano przynajmniej jedną mutację genu CFTR, nie są klasyfikowane jako mukowiscydoza. Natomiast są one zaliczane do grupy chorób zależnych od mutacji CFTR (przewlekłe zapalenie trzustki, alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna, rozsiane rozstrzenie oskrzeli, rozsiane zapalenie oskrzelików, azoospermia obstrukcyjna, stwardniające zapalenie dróg żółciowych, przejściowa hipertrypsynogenemia noworodków) [7].

Chorzy na mukowiscydozę są bardzo podatni na infekcje bakteryjne, a głównym patogenem w CF (rozpowszechnienie u dorosłych ok. 80%) jest *Pseudomonas aeruginosa* - gram-ujemna bakteria izolowana

z płwociny chorych dzieci i dorosłych. Do innych szczepów dobrze znanych, lecz mniej powszechnych bakterii zajmujących dolne drogi oddechowe u chorych na CF należą: *Stenotrophomonas maltophilia*, *Staphylococcus aureus* odporne na metycylinę, *Achromobacter xylosoxidans* oraz naturalnie odporna na większość znanych antybiotyków (w tym na kolistymetat sodowy) *Burkholderia cepacia* [9].

Nie istnieje uniwersalnie przyjęta i zaakceptowana definicja przewlekłego zakażenia *P. aeruginosa*, gdyż jest ona oparta o badania mikrobiologiczne, których wyniki są zależne od częstości wykonywanych prób (badań) [11, 12]. W literaturze można znaleźć wiele definicji przewlekłego zakażenia *P. aeruginosa*, począwszy od definicji ustalonej w Kopenhadze z 1977 roku, poprzez opublikowaną przez *Ballmann et al.* w 1998 roku, *Lee et al.* w 2003 roku (kryteria Leeds), *Proesmans et al.* z 2003 roku (kryteria Leeds w populacji pediatrycznej), a także *Pressler et al.* z 2006 i 2009 roku oraz *Ratjen et al.* z 2007 roku [11].

Według definicji Leeds, przewlekłe zakażenie wywołane przez *Pseudomonas aeruginosa* jest definiowane jako powtarzalne (w ostatnich 12 miesiącach):

- dodatnie posiewy mikrobiologiczne w kierunku *P. aeruginosa* (>50% kultur dodatnich);
- obecność dodatnich przeciwciał w surowicy przeciwko *P. aeruginosa* lub obserwowane mukoidy [10, 11].

Zgodnie z rekomendacjami *EuroCareCF Working Group* z 2011 roku zalecane jest w ciągu okresu 1 roku:

- wykonanie minimum 6 badań z w oddzielnych miesiącach (w przypadku płwociny), lub
- wykonanie minimum 8 badań w oddzielnych miesiącach (w przypadku wymazu z kaszlu, aspiratu nosogardzieli).

Definicja przewlekłego zakażenia wywołanego przez *P. aeruginosa* proponowana przez tą grupę roboczą to 50% lub więcej dodatnich wyników próbek w ciągu ostatnich 12 miesięcy [11].

2.3. Etiologia i patogenezą

Przyczyną mukowiscydozy są mutacje genu kodującego białko błonowe CFTR (ang. *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*), który zlokalizowany jest na długim ramieniu chromosomu 7. Najczęstszą odmianę mutacji genu (około 66% przypadków) stanowi delecja fenyloalaniny w pozycji 508 białka CFTR (F508del) [5, 6, 7, 13]. Ponad 1900 rzadziej występujących znanych i opisanych mutacji genu CFTR udaje się wykazać u przeszło 90% chorych z CF [14]. U chorych z „łagodnymi” mutacjami czynność białka CFTR jest częściowo zachowana, a objawy choroby mogą być łagodniejsze i ograniczone do pojedynczych narządów [5, 7].

Białko CFTR jest kanałem chlorkowym błony komórek nabłonkowych gruczołów wydzielania zewnętrznego zależnym od cAMP oraz pełni funkcję regulatora innych kanałów jonowych oraz egzo- i endocytozy. Efektem nieprawidłowej funkcji lub braku białka CFTR jest zaburzenie transportu jonów Cl⁻ przez błony komórkowe oraz zwiększenie absorpcji Na⁺ do komórki, powodując zagęszczenie (zmniejszenie zawartości wody) i zwiększenie lepkości wydzieliny w przewodach wyprowadzających gruczołów zewnątrzwydzielniczych (panezokrynopatia) [5, 7].

Mukowiscydozę charakteryzuje błędne koło zmniejszonego klirensu śluzówkowego prowadzącego do przewlekłej infekcji bakteryjnej i zwiększenia procesów zapalnych, co z kolei powoduje destrukcję oskrzelowo-płucną (rozedma, rozstrzenie oskrzeli) i dalsze zmniejszanie się klirensu śluzówkowego [22].

Rysunek 1. Błędne koło przewlekłej infekcji w przebiegu mukowiscydozy (na podstawie [22])



Mukowiscydoza zajmuje gruczoły zewnątrzwydzielnicze niemal wszystkich narządów i w jej przebiegu można wyróżnić trzy typy gruczołów:

- gruczoły zatykane przez lepki lub zbity materiał kwasochłonny (trzustka, gruczoły jelitowe, wewnątrzwartrobowe przewody żółciowe, pęcherzyk żółciowy, ślinianki podżuchwowe);
- gruczoły zewnątrzwydzielnicze o nieprawidłowej budowie histologicznej wytwarzające nadmierne ilości wydzieliny (gruczoły tchawiczno-oskrzelowe, gruczoły Brennera);
- gruczoły zewnątrzwydzielnicze o prawidłowej budowie histologicznej, ale wydzielające nadmierne ilości Na i Cl (gruczoły potowe, przyusznice oraz małe ślinianki) [6].

Zmiany w układzie oddechowym (postać płucna)

Prawdopodobnymi przyczynami zmian w układzie oddechowym są:

- mała objętość płynu powierzchniowego nabłonka dróg oddechowych uniemożliwiająca prawidłowe oczyszczanie śluzowo-rzęskowe;
- duże stężenie NaCl w płynie powierzchniowym inaktywujące enzymy tj. beta-defenzyna, lizozym i laktoferyna, co sprzyja zakażeniom.

Wtórny rozrost komórek nabłonka dróg oddechowych i zwiększone wydzielanie śluzu przez te komórki prowadzą do zatykania oskrzelików.

Zwiększenie objętości śluzu oraz zastój wydzieliny sprzyjają przewlekłym zakażeniom bakteryjnym. Bakterie najczęściej rosną w postaci biofilmu tworzącego barierę dla komórek fagocytykujących i leków. Dodatkowo lepkość wydzieliny jest zwiększona przez kwas dezoksyrybonukleinowy uwalniany z licznych martwych neutrofilów. Prowadzi to do uszkodzenia ściany oskrzeli i powstania rozstrzeni, które w schyłkowym okresie choroby zajmują ok. 50% objętości płuc. Przeważnie w górnych płatach śródpiersia może dojść do pęknięcia torbieli położonych pod opłucną (częsta przyczyna odmy). Wokół oskrzeli następuje silne włóknienie. Pojawia się krwioplucie wskutek pęknięcia poszerzonych i krętych naczyń krwionośnych błony śluzowej.

U ponad 90% chorych występuje przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z jej obrzękiem i przerostem. Polipy obserwuje się u 15 – 48% chorych [5].

Aktualnie sądzi się iż drogi oddechowe w CF nie są zakażone w trakcie urodzenia, lecz patogeny bakterii dostają się do dolnych dróg oddechowych z otoczenia. Wskutek upośledzonej odporności wrodzonej bakterie te są zdolne ugruntować swoją przewlekłą obecność powodującą przewlekłą odpowiedź zapalną. Przewlekłe zakażenie bakteryjne powoduje przedłużoną odpowiedź zapalną, która prawdopodobnie jest przyczyną uszkodzeń tkanki w układzie oddechowym prowadząc do postępującej utraty czynności płuc [10].

Zmiany w układzie pokarmowym (postać brzuszna)

Zmiany te dotyczą głównie trzustki. Zastój soku trzustkowego powoduje aktywację enzymów proteolitycznych i stan zapalny, a następnie torbielowate poszerzenie przewodów i zrazików oraz włóknienie. Niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki wraz z upośledzeniem trawienia i wchłaniania tłuszczów oraz białek rozwija się u 90% chorych. Po kilkunastu latach zazwyczaj pojawia się cukrzyca.

W wątrobie u około 70% dorosłych z CF powstają ogniska stłuszczenia, a u 10-20% chorych dochodzi do powstania ognisk marskości żółciowej. U około 25% pęcherzyk żółciowy jest mały a u 10% zawiera złogi. Może występować ból brzucha spowodowany przez lepłą wydzielinę w jelicie cienkim [5].

Zmiany w innych narządach

Już w życiu płodowym u chłopców następuje zablokowanie światła i zatrzymanie rozwoju nasieniowodów. Przewlekła niedrożność prowadzi do zmian zarostowych i degeneracyjnych stwierdzanych już u niemowląt. Stwierdzenie obustronnej atrofii lub braku nasieniowodów powinno być wskazaniem do diagnostyki w kierunku CF. W badaniach mikroskopowych jąder dorosłych mężczyzn z mukowiscydozą całkowita liczba dojrzałych plemników jest obniżona i występuje większy odsetek plemników nieprawidłowych. Azoospermia, czyli brak plemników spowodowany przerwaniem ciągłości przewodów ich transportu z jąder do prostaty jest główną przyczyną niepłodności u mężczyzn (sięgającej około 98%) [5, 6, 15].

Około czterokrotne zmniejszenie płodności u kobiet chorych na CF jest związane z wydzielaniem lepkiego śluzu przez gruczoły szyjki macicy, który utrudnia przechodzenie plemników. Utrudnione jest też zagnieżdżenie się zapłodnionej komórki w ścianie macicy. Zaleganie gęstego śluzu jest najprawdopodobniej przyczyną częstego powstawania polipów śródszyjkowych. Mukowiscydoza w zależności od stopnia ciężkości powoduje opóźnienie wystąpienia pierwszej miesiączki, pierwotny lub wtórny brak miesiączki, czy występowanie cykli bezowulacyjnych. U chorych matek występuje również większe ryzyko powikłań (niewydolność krążenia, słaby przyrost masy ciała) oraz przedwczesnych porodów. Cięża jest traktowana jako cięża dużego ryzyka. Dziecko jest narażone na możliwość wystąpienia zaburzeń w rozwoju wewnątrzmacicznym (nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wad u płodu) i będzie nosicielem CF, a w rzadkich przypadkach może być chore na mukowiscydozę [6, 8, 15].

2.4. Przegląd wskaźników epidemiologicznych

Mukowiscydoza (CF) w Europie występuje ze zróżnicowaną częstością: od 1/1353 urodzeń (Irlandia) do 1/25000 urodzeń (Finlandia). Mutacje genu CF najczęściej występują w populacjach Europy Północno-Zachodniej i Środkowej. CF jest uznana za chorobę rzadką, gdyż jej rozpowszechnienie jest znacznie mniejsze niż 5/10 000 osób i na podstawie pracy *Farell 2008* wynosi ono 0,737/10000 osób w Europie oraz 0,256/10000 mieszkańców Polski. W Polsce więc około 1 na 5000 urodzeń to przypadki z CF, natomiast liczba chorych na mukowiscydozę to około 1500 (w tym około 500 w wieku >18 lat) [5, 16]. Uwzględniając częstość urodzeń w Polsce ok 415000/rok, można przyjąć, że około 80 dzieci rocznie rodzi się z mukowiscydozą. Po wprowadzeniu badań przesiewowych noworodków w krajach zachodnich odnotowano obniżanie się liczby urodzeń dzieci z CF (w Polsce badania przesiewowe noworodków rozpowszechniono od 2009 roku) [17]. W Polsce wśród chorych na CF dorośli stanowią jedynie około 1/3 populacji (32,3%) – odsetek ten uległ zwiększeniu od 2005 roku, w którym wynosił ok. 23%. W większości krajów rozwiniętych rozkład wieku

pacjentów zbliża się do proporcji 50% dorosłych i 50% dzieci [17].

W 2010 roku w Wielkiej Brytanii odnotowano 103 zgony w rejestrze chorych na mukowiscydozę, a średnia wieku w momencie śmierci wynosiła 29 lat. Jednakże aktualne standardy leczenia CF poprawiają prognozy, w związku z czym oczekiwany czas przeżycia pacjentów w UK wynosi 38 lat [19]. W Polsce zarejestrowani pacjenci w wieku co najmniej 40 lat stanowią mniej niż 1% populacji, a średnia wieku pacjenta wynosi niecałe 14 lat. Średni wiek zgonu pacjentów w Polsce określono na prawie 21 lat [17]. Prognozowana długość życia chorych rodzonych obecnie jest szacowana na około 40 lat [20].

Najpowszechniej występującą bakterią wywołującą zakażenia dróg oddechowych u chorych na mukowiscydozę jest *Pseudomonas aeruginosa*. W 2008 roku na podstawie amerykańskiego rejestru pacjentów (CFF, *Cystic Fibrosis Foundation*) u 52,5% tych pacjentów rozpoznano *P. aeruginosa*. Rozpowszechnienie infekcji jest zróżnicowane w zależności od wieku i wynosi od 25% u dzieci do 5 lat do 80% u dorosłych w wieku 25-34 lat [21]. W 2010 r. w Wielkiej Brytanii odsetek pacjentów z CF, u których występowało przewlekłe zakażenie płuc wywołane *Pseudomonas aeruginosa* wynosiło około 38% [19]. W pracy *Stężowska-Kubiak 2011* spośród 780 chorych na mukowiscydozę, u 354 pacjentów (45,38%) rozpoznano zakażenie bakterią *P. aeruginosa* [17].

Szacuje się, że około 90% chorych na mukowiscydozę umiera wskutek choroby płuc wywołanej przez *P. aeruginosa* [22].

Szczegółowe oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzono w ramach załączonej do wniosku o refundację analizy wpływu na budżet.

2.5. Obraz kliniczny

Na ogół mukowiscydoza ujawnia się we wczesnym dzieciństwie, lecz w postaci o „łagodnym” przebiegu może być rozpoznana dopiero w wieku 20 – 30 lat lub później. Do objawów podmiotowych należą:

- kaszel – zwykle pierwszy objaw, początkowo sporadyczny (jedynie w nocy), potem codzienny z wykrztuszaniem gęstej, ropnej wydzieliny (często po przebudzeniu);
- krwioplucie;
- duszność i przyspieszony oddech (zwłaszcza po wysiłku fizycznym);
- ograniczenie drożności i przewlekły ropny nieżyt nosa;
- obfite i cuchnące stolce;
- wzdęcia i ból brzucha z epizodami zatrzymania pasażu treści jelitowej (DIOS) – odpowiednik niedrożności smólkowej u noworodków (objawu patognomonicznego dla CF);
- utrata masy ciała (niedobór składników pokarmowych) [5].

Do objawów przedmiotowych CF zalicza się:

- zmiany osłuchowe – furczenia, rżężenia, świsty (początkowo w górnych płatach płuc, zwłaszcza prawym);
- sinica i palce pałeczkowate (następstwo przewlekłej niewydolności oddechowej) [5].

Łagodniejsze postaci CF mogą się objawiać nietypowo jako:

- przewlekłe zapalenie oskrzeli, rozstrzenie oskrzeli;
- astma;
- przewlekła kolonizacja dróg oddechowych przez *P. aeruginosa* lub *S. aureus*;
- gronkowcowe zapalenie płuc;
- polipy nosa, przewlekłe zapalenie zatok przynosowych;
- zakażenie prątkami nie gruźliczymi;
- nawracający ból brzucha;
- nawracający guz w prawym dolnym kwadrancie brzucha;
- marskość żółciowa z nadciśnieniem wrotnym;
- nawracające zapalenie trzustki;
- cukrzyca;
- niepłodność [5].

W stanach zaostrzenia choroby występuje pogorszenie stanu ogólnego, nasilenie kaszlu, zwiększenie ilości wykrztuszanej ropnej wydzieliny, niekiedy gorączka i nasilenie duszności, a także krwioplucie, utrata łaknienia, utrata masy ciała, progresja zmian osłuchowych, spirometrycznych i radiologicznych, nowe patogeny w płwocinie lub nasilenie zaburzeń gazometrycznych [5].

Poniżej zestawiono najczęstsze objawy i stany kliniczne u chorych na mukowiscydozę z podziałem na różne okresy życia.

Tabela 2. Najczęstsze stany i objawy kliniczne u chorych na CF [7].

Okres płodowy i noworodkowy	Okres niemowlęcy i poniemowlęcy	Okres dzieciństwa i dorosłości
<ul style="list-style-type: none"> • zwapnienia w jamie otrzewnowej płodu • poszerzenie jelita cienkiego płodu w badaniu USG • niedrożność smółkowa • przedłużająca się cholestaza wewnątrzwątrobowa 	<ul style="list-style-type: none"> • niedobór masy ciała • przewlekły kaszel • nawracające zapalenia płuc, oskrzelików • astma wczesnodziecięca • przewlekłe zakażenie dróg oddechowych <i>P. aeruginosa</i> i/lub <i>S. aureus</i> • zmiany w RTG płuc – nawracająca niedodma, rozdęcie • bardzo słony pot • odwodnienie z hipokaliemią, hiponatremią i zasadowicą hipochloremiczną • zapaść podczas upałów • cuchnące, tłuszczowe, obfite stolce • objawy zespołu złego wchłaniania • wypadanie błony śluzowej odbytnicy • objawy niedoboru witamin rozpuszczalnych w tłuszczach • hipoprotrombinemia • hipoproteinemia i obrzęki 	<ul style="list-style-type: none"> • przewlekły kaszel • nawracające zapalenia płuc • polipy nosa • przewlekłe zapalenie zatok przynosowych • rozstrzenie oskrzeli • palce pałeczkowate • krwioplucie • marskość żółciowa wątroby • kamica żółciowa u dzieci • nadciśnienie wrotne, żylaki przełyku, splenomegalia • nawracające zapalenie trzustki • cukrzyca • niedobór wysokości i masy ciała • nawracające obrzęki ślinianek przyusznych • opóźnione dojrzewanie płciowe • niepłodność mężczyzn (azoospermia obstrukcyjna)

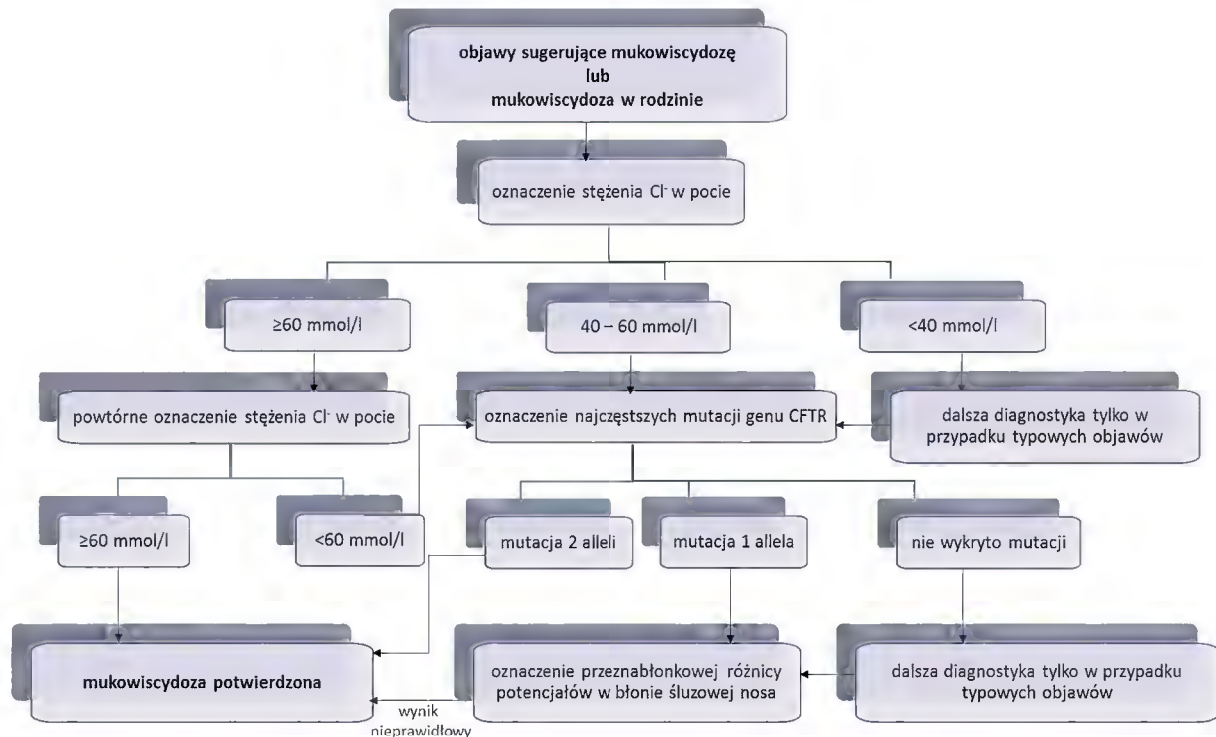
2.6. Rozpoznanie

Według aktualnie obowiązujących Zaleceń Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy z 2009 roku kryteria diagnostyczne CF obejmują:

- stwierdzenie przynajmniej jednego objawu klinicznego występującego w chorobie;
 - występowanie mukowiscydozy u rodzeństwa i/lub rodziców;
 - dodatni wynik badania przesiewowego noworodków w kierunku mukowiscydozy (czułość około 96%);
- łącznie z nieprawidłowym wynikiem jednego z poniżej wymienionych badań:
- test potowy (wykazanie istotnie wysokich stężeń anionów Cl⁻ w pocie przy użyciu jonoforezy pilokarpinowej);
 - badanie molekularne (wykrycie mutacji w obu allelach genu CFTR);
 - pomiar potencjałów elektrycznych błony śluzowej nosa (typowe bardziej ujemne wartości przelnabłonkowej różnicy potencjałów z istotną zmianą po podaniu amiloridu (różnica potencjałów staje się mniej ujemna u chorych) [7].

Rozpoznanie mukowiscydozy na podstawie objawów ustala się zwykle we wczesnym dzieciństwie, natomiast po 18 r.ż. rozpoznanie tej choroby jest rzadkie (<4% chorych) i dotyczy „łagodnego” przebiegu choroby. Podejrzenie CF na podstawie objawów klinicznych lub wywiadu rodzinnego wymaga potwierdzenia laboratoryjnego [5].

Poniżej zaprezentowano algorytm postępowania diagnostycznego przy podejrzeniu CF.



Rysunek 2. Algorytm postępowania diagnostycznego przy podejrzeniu mukowiscydozy [5]

Poniżej w tabeli zestawiono krótką charakterystykę badań pomocniczych stosowanych przy podejrzeniu mukowiscydozy.

Tabela 3. Krótka charakterystyka badań pomocniczych stosowanych w rozpoznaniu mukowiscydozy [5, 7].

Badanie	Opis	Wynik wskazujący na CF	Wynik wątpliwy
Test potowy	Określenie stężenia jonu chlorkowego w pocie (standard diagnostyczny)	wysokie stężenia Cl ⁻ (>60 mmol/l, u niemowląt >40 mmol/l) potwierdzone w 2 badaniach	Stężenie Cl ⁻ : 40 – 60 mmol/l (wymagane potwierdzenie w obrazie klinicznym oraz badaniu genetycznym)
Test konduktometryczny (alternatywnie do próby potowej)	Określenie stężenia NaCl na podstawie oznaczenia przewodnictwa elektrycznego potu	>80 mmol/l (wymaga potwierdzenia metodą standardową)	60 – 80 mmol/l (wymaga potwierdzenia metodą standardową)
Badanie genetyczne	W celu identyfikacji mutacji genu CFTR (zalecany u każdego chorego)	mutacja w obu allelach genu CFTR (autosomalne recesywne dziedziczenie CF)	Mutacja w 1 allelu genu CFTR lub brak mutacji (rozszerzenie zakresu badanych mutacji; przeprowadzenie pomiaru przelnabłonkowej różnicy potencjałów)
Pomiar przelnabłonkowej różnicy potencjałów w przewodach nosowych	Przy niediagnostycznym wyniku testu potowego oraz niezidentyfikowaniu2 mutacji genu CFTR	wysokie wartości ujemne potencjałów oraz istotna zmiana ich wartości po perfuzji nosa roztworem amiloridu (mniej ujemne) (2-krotny pomiar)	-
Badanie przesiewowe	biochemiczne oznaczenie stężenia	badania konsultacyjne w przypadku dzieci z nieprawidłowym wynikiem stężenia IRT II i/lub zidentyfikowaną jedną lub dwoma mutacjami genu	

Badanie	Opis	Wynik wskazujący na CF	Wynik wątpliwy
noworodków	trypsyny (IRT) i analiza molekularna genu CFTR	CFTR (2 typy testów potowych i ocena kliniczna stanu zdrowia dziecka)	
Inne badania laboratoryjne	Badanie mikrobiologiczne płwociny	izolowane z wydzieliny: początkowo <i>H. influenzae</i> lub <i>S. aureus</i> , a wraz z postępem choroby <i>P. aeruginosa</i> ; u ok 20% chorych kolonizowana przez prątki niegruźlicze,	
	Badania aktywności enzymatycznej	zmniejszona aktywność elastazy 1, trypsyny i chymotrypsyny w stolcu oraz zwiększone wydalanie tłuszczów potwierdzają niewydolność zewnątrzwydzielniczą trzustki; zwiększona aktywność enzymów wątrobowych w surowicy;	-
	OB, CRP	wzrost wskaźników stanu zapalnego; leukocytoza	
Badania czynnościowe płuc	Stadium początkowe choroby:	zmniejszone wartości przepływów przy małych objętościach płuc (MEF50, MEF25, MMEF) i FEV1%FVC;	
	Stadium zaawansowane CF	zwiększone FRC i RV z wtórnie zmniejszonym FVC; zwiększony opór dróg oddechowych, nadreaktywność oskrzeli	-
Badania obrazowe	RTG klatki piersiowej	pogrubienie ściany i rozstrzenie; torbielowate przestrzenie; rozdęcie płuc; okrągłe i linijne zacienienia położone obwodowo; nawracające zagęszczenia i niedodma segmentowa; poszerzenie wnęk – węzłowe lub naczyniowe; odma	-
	TKWR	obecność rozstrzeni, zmiany okołoskrzelowe, mozaikowa gęstość mięszu płuc, podopłucnowe pęcherze rozedmowe	

Testy potowe

Standardem diagnostycznym potwierdzającym zaburzenie czynności białka CFTR jest wykonanie testu potowego, czyli określenie stężenia jonu chlorkowego w pocie. O obecności choroby świadczą znamienne wysokie stężenia anionów chlorkowych w pocie (>60 mmol/l, u niemowląt >40 mmol/l) potwierdzone w co najmniej dwóch odrębnych badaniach [5, 7].

Prawidłowo wykonane badanie wymaga próbki zawierającej optymalnie 100 mg potu i powinno być wykonywane w ośrodku specjalistycznym z dużym doświadczeniem w wykonywaniu testów potowych. Test może nie być wiarygodny u osób z obrzękami w wyniku niedoboru białka lub przyjmujących glikokortykosteroidy. Podwyższone stężenie anionów chlorkowych w pocie może towarzyszyć także innym schorzeniom tj. nerkowopochodna moczówka prosta, niedoczynność tarczycy i przytarczyc, niewydolność kory nadnerczy, jądłowstręt psychiczny, atopowe zapalenie skóry, niedożywienie, glikogenoza typu I, dysplazja ektodermalna, czy nieleczona choroba trzewna. Bardzo rzadko stężenia anionów chlorkowych w pocie mogą być w granicach normy (40 – 60 mmol/l) i o rozpoznaniu CF u tych pacjentów decyduje obraz kliniczny i wynik badania mutacji genu CFTR [5, 7].

Badaniem alternatywnym do testu potowego jest test konduktometryczny, w którym na podstawie oznaczenia przewodnictwa elektrycznego potu oblicza się automatycznie stężenie wodnego roztworu NaCl o równoważnym przewodnictwie (wynik bezpośrednio po pomiarze). Za prawidłowy wynik testu przyjmuje

wartości <60mmol/l, graniczne wyniki to 60 – 80 mmol/l, a typowe wskazujące na CF >80 mmol/l. Graniczne i nieprawidłowe wyniki testu konduktometrycznego wymagają potwierdzenia metodą standardową [7].

Diagnostyka molekularna

Badanie genetyczne jest zalecane u każdego chorego w celu identyfikacji mutacji genu CFTR. Molekularny test diagnostyczny ma na celu identyfikację mutacji w obu allelach genu CFTR (z uwagi na autosomalne recesywne dziedziczenie CF), co ostatecznie wskazuje na mukowiscydozę. W przypadku stwierdzenia mutacji tylko w jednym allelu lub nie zidentyfikowania żadnej mutacji, wynik tego badania nie potwierdza, ale i nie wyklucza obecności choroby.

Większość zestawów dostępnych komercyjnie umożliwia rozpoznanie najczęściej występujących mutacji. Wówczas, gdy obraz kliniczny sugeruje podejrzenie CF, ale nie zidentyfikowano żadnej mutacji lub mutację w jednym allelu należy rozpatrzyć możliwość rozszerzenia zakresu badanych mutacji poprzez zastosowanie:

- testu diagnostycznego identyfikującego większą liczbę mutacji;
- metody MLPA (ang. *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) i analizę rozległych delecji;
- sekwencjonowania fragmentów kodujących wraz z przylegającymi sekwencjami intronowymi;
- innych technik molekularnych [7].

Najczęściej występująca mutacja CFTR powodująca mukowiscydozę (F508del) występuje u chorych z Europy Północnej z częstością 75 – 88%, a w Polsce z częstością 53 – 73%. W Polsce do najczęstszych mutacji, których identyfikacja powinna być oferowana w przypadku podejrzenia CF, należą: F508del, dele2,3(21kb), 3849+10kbC>T, G542X, 1717-1G>A, N1303K, R553X, W1282X, 2143delT, 2183AA>G, 2184insA, R334W, R347P, G551D, 3272-26A>G, R117H (w przypadku wykrycia tej mutacji należy określić wariant IVS8-(TG)n) [7].

Pomiar przeznabłonkowej różnicy potencjałów

W przypadku niediagnostycznego wyniku testu potowego oraz niezidentyfikowania dwóch mutacji genu CFTR w rozpoznaniu CF pomocny może być pomiar przeznabłonkowej różnicy potencjałów w przewodach nosowych. Jedynie nieliczne ośrodki specjalistyczne (nie w Polsce) umożliwiają wykonanie tego badania. U chorych z mukowiscydozą typowe są wysokie wartości ujemne potencjałów oraz istotna zmiana ich wartości po perfuzji nosa roztworem amiloridu (mniej ujemne). W wyniku perfuzji isoproterenolem, wartości potencjałów u chorych nie ulegają zmianie w przeciwieństwie do osób zdrowych, u których obserwuje się istotną zmianę (wartości ujemne) na isoproterenol, a brak reakcji na amilorid. Pomiar powinien być wykonywany dwa razy w celu jego potwierdzenia. Przeciwskazaniem do wykonania tego badania są przebyte zabiegi operacyjne w obrębie jam nosowych oraz ostra infekcja błony śluzowej nosa [7].

Badanie przesiewowe noworodków

Od 2006 roku w Polsce prowadzony jest program badań przesiewowych noworodków w kierunku mukowiscydozy. Obecnie w ramach przesiewu w Polsce IRT/DNA wykonuje się biochemiczne oznaczenie stężenia trypsyny (IRT) i analizę molekularną genu CFTR. W 3-6 dobie życia wykonuje się najpierw oznaczenie stężenia IRT I we krwi pobranej na bibułę. Analiza molekularna wykonywana jest za pisemną zgodą rodziców w przypadku nieprawidłowego stężenia IRT. W 4 tygodniu życia ponownie oznacza się stężenie IRT II we krwi, gdy stężenie IRT I przekracza ustalony centyl. Przy niedrożności smółkowej u noworodków stężenie IRT często mieści się w granicach normy i w takich przypadkach należy wykonać badanie molekularne bez względu na wynik IRT [7].

Inne badania laboratoryjne

Wyniki innych badań laboratoryjnych są pomocne w rozpoznaniu CF:

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza problemu decyzyjnego

- badanie mikrobiologiczne płwociny (ocena mikroskopowa preparatu barwionego oraz posiew z antybiogramem) w ocenie stanu zapalnego i obecności zakażenia; początkowo zakażenie dolnych dróg oddechowych jest wywołane przez *H. influenzae* lub *S. aureus*, a wraz z postępem choroby przez *P. aeruginosa* (jedyna bakteria izolowana z wydzieliny w zaawansowanym stadium choroby); u ok 20% chorych drogi oddechowe są kolonizowane przez prątki niegruźlicze;
- zmniejszona aktywność enzymów w stolcu (elastazy 1, trypsyny i chymotrypsyny) oraz zwiększone wydalanie tłuszczów ze stolcem potwierdzają niewydolność zewnątrzwydzielniczą trzustki;
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych w surowicy;
- wzrost wskaźników stanu zapalnego (OB, CRP) i leukocytoza (w czasie zaostrzenia);
- doustny coroczny test obciążenia glukozą pozwala na wczesne wykrycie cukrzycy;
- hipoksemia (początkowo tylko w okresach zaostrzeń, wysiłku fizycznego lub snu); hiperkapnia (częsta, gdy FEV1 wynosi <30% w.n.) [5].

Badania czynnościowe płuc

W początkowym stadium choroby zmniejszone są tylko wartości przepływów przy małych objętościach płuc (MEF50, MEF25, MMEF) i FEV1%FVC. W zaawansowanej mukowiscydozie stwierdza się:

- zaburzenia wentylacji typu obturacyjnego ze znacznym rozdęciem płuc (zwiększone FRC i RV z wtórnie zmniejszonym FVC);
- zwiększony opór dróg oddechowych;
- cechy nadreaktywności oskrzeli (u ok. 50% chorych) [5].

Badanie obrazowe

Do innych badań pomocniczych w rozpoznaniu CF należą takie badania obrazowe, jak:

- RTG klatki piersiowej, które w zaawansowanym stadium CF uwidacznia:
 - pogrubienie ściany i rozstrzenie oskrzeli (blisko 100% chorych), często zalegająca wydzielina w świetle oskrzeli;
 - torbielowate przestrzenie (25 – 30%), głównie w płatach górnych, odpowiadające workowatym rozstrzeniom, pęcherzom rozedmowym lub ropniom;
 - rozdęcie płuc (80%), głównie w płatach dolnych;
 - okrągłe i linijne zacienienia położone obwodowo (wcześniejszy okres CF);
 - nawracające zagęszczenia i niedodma segmentowa (50%);
 - poszerzenie wnęk – węzłowe (30 – 50%) lub naczyniowe (przy rozwiniętym nadciśnieniu płucnym);
 - odma (do 20% chorych);
- Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (TKWR) – potwierdzenie obecności rozstrzeni, uwidocznienie zmian okołoskrzelowych, obraz mozaikowej gęstości mięszu płuc, podopłucnowe pęcherze rozedmowe w okolicy śródpiersia [5].

Na rozpoznanie różnicowe składają się:

- zaburzenia odporności (zwłaszcza z niedoborem immunoglobulin);
- zespoły złego wchłaniania;

- astma i POChP;
- rozstrzenie oskrzeli;
- zespół dyskinezy rzęsek;
- gruźlica;
- alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna;
- zespół Younga (azoospermia, przewlekłe zapalenie zatok przynosowych, rozstrzenie oskrzeli) [5].

2.7. Monitorowanie choroby

Pacjenci z CF powinni regularnie (co 1 – 3 miesiące) odbywać wizyty ambulatoryjne w celu monitorowania stanu odżywienia organizmu, stanu czynnościowego płuc (FEV₁, FVC, SaO₂) oraz badania płwociny. Ponadto raz w roku chorzy na mukowiscydozę powinni być poddani kompleksowej ocenie stanu zdrowia w ośrodku specjalistycznym wraz z oceną rozwoju fizycznego i ewolucji zmian w układzie oddechowym i pokarmowym (pomiar antropometryczny, badania czynnościowe płuc, RTG klatki piersiowej, badania bakteriologiczne płwociny, USG jamy brzusznej, EKG i badanie echokardiograficzne, ocena funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki/efektywności suplementacji enzymatycznej, badania laboratoryjne moczu i krwi, ocena kliniczna wg punktacji Shwachmana i Kulczyckiego, badanie laryngologiczne oraz densytometria i doustny test obciążeni glukozą u chorych > 10 r.ż.) [5, 7].

Poniżej przedstawiono kryteria oceny klinicznej chorych z CF wg Shwachmana i Kulczyckiego w 100-punktowej skali, w której 100 – 86 punktów oznacza stan bardzo dobry, 85 – 71 pkt. – stan dobry, 70 - 56 pkt. – stan średni, 55 – 41 pkt. – stan umiarkowany, poniżej 40 pkt. – stan ciężki.

Tabela 4. Kryteria oceny klinicznej chorych na mukowiscydozę wg Shwachmana i Kulczyckiego [7].

Liczba punktów	Dane z wywiadu	Zmiany w płucach w badaniu fizycznym	Wzrost i odżywianie	Zmiany radiologiczne w płucach
25	pełna aktywność fizyczna, dobra tolerancja wysiłku, prawidłowy rozwój motoryczny, systematyczna nauka w szkole	nie kaszle, oddech, tętno – w granicach prawidłowych, płuca – osłuchowo i opukowo bez zmian, prawidłowa postawa, nie stwierdza się palców pałeczkowatych	masa ciała i wysokość >25. centyla, prawidłowa masa i napięcie mięśni, prawidłowa podściółka tłuszczowa, dojrzałość płciowa odpowiednia do wieku, dobry apetyt, stolce prawidłowo sformowane	poła płucne bez zmian
20	gorsza tolerancja wysiłku, szybkie męczenie się, zmęczenie pod koniec dnia, okresowo bierność lub rozdrażnienie, systematyczne uczęszczanie do szkoły	sporadyczny kaszel, częstość oddechów, tętno w granicach normy, okresowo słyszalny szorstki szmer pęcherzykowy, furczenia, wydłużona faza wydechu, dobra postawa, minimalnie zaznaczona pałeczkowatość palców	wysokość i masa ciała pomiędzy 25. a 10. centylem, dobre napięcie mięśniowe, nieco mniejszy fałd skórno-mięśniowy, nieznacznie opóźnione dojrzewanie płciowe, prawidłowe łaknienie, stolce częste, okresami nieprawidłowe	dyskretnie zaznaczony rysunek oskrzelowo-naczyniowy, nieznacznie rozdęcie płuc
15	konieczność odpoczynku w czasie dnia, szybkie męczenie się po wysiłku, uczęszczanie do	okresowo kaszel, zwłaszcza ranny, po wysiłku, oddech i tętno nieco przyspieszone, powiększenie wymiaru	wysokość i masa ciała na poziomie 3. centyla, niedobór masy ciała w stosunku do wysokości, zmniejszona masa i napięcie mięśni, średni niedobór tkanki podskórnej	powiększenie przednio-tylnego wymiaru klatki piersiowej, obniżenie przepony, wzmożony rysunek oskrzelowo-

Liczba punktów	Dane z wywiadu	Zmiany w płucach w badaniu fizykalnym	Wzrost i odżywianie	Zmiany radiologiczne w płucach
	szkoły	przednio-tylnego klatki piersiowej i obniżenie przepony, osłuchowo słyszalne rżężenia, furczenia, przodopochylenie barków, wyraźna pałeczkowatość palców (1–2+)	i tłuszczowej, wzdęcie brzucha, opóźnione dojrzewanie płciowe, upośledzone łąknienie, stolce zwykle nieprawidłowo obfite, tylko okresami sformowane	naczyniowy, obszary niedodmy, okresowo zmiany zapalne, rozedma średniego stopnia
10	ograniczona aktywność fizyczna i obniżona tolerancja wysiłku, duszność powysiłkowa, długotrwałe odpoczynki, nauka w domu	uporczywy częsty kaszel z odksztuszeniem, tętno i oddech miernie przyspieszone, deformacja klatki piersiowej, rżężenia, furczenia i świsty stale obecne i często rozsiane, nieprawidłowa postawa (przodopochylenie barków), palce pałeczkowate (2–3+), często sinica	wysokość i masa ciała poniżej 3. centyla, niedobór masy ciała względem wysokości, hypotonia mięśniowa, skąpa tkanka podskórna tłuszczowa, brak skoku pokwitaniowego, brak łąknienia, stolce nieprawidłowe, tłuszczowate, bardzo obfite, z dużą ilością części niestrawionych	znacznie zwiększenie wymiaru przednio-tylnego klatki piersiowej, wyraźne spłaszczenie przepony, zmiany okołoskrzelowe, segmentarna lub płatowa niedodma, nadmierne upowietrzenie, trwałe ogniska zapalne, umiejscowione zmiany torbielowate
5	wybitnie upośledzona aktywność fizyczna, stała duszność, stałe pozostawanie w łóżku lub na fotelu	uporczywy, często napadowy kaszel, czasami z wymiotami, krwiopluciem, częsty oddech, tachykardia, beczkowata klatka piersiowa, rozsiane stałe rżężenia, furczenia i świsty, nieprawidłowa postawa, wybitna pałeczkowatość palców (3–4+), sinica	wyniszczenie, zahamowanie wzrastania, podskórna tkanka tłuszczowa w zaniku, duży, powiększony brzuch, obfite, częste, tłuszczowate stolce, wypadania odbytu	płatowe lub rozległe zmiany niedodmowe i zapalne, rozległe zmiany torbielowate, wybitne cechy rozdęcia płuc (rozedmy), ropnie płuc, rozstrzenie

2.8. Przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Przebieg naturalny mukowiscydozy jest bardzo zróżnicowany. Może dojść do zgonu u noworodków w wyniku powikłań niedrożności smółkowej lub ciężkiej niewydolności oddechowej, z drugiej strony pierwsze objawy choroby mogą pojawić się dopiero po upływie 10-20 lat z niewielkim skróceniem życia. Zazwyczaj u chorych na mukowiscydozę stopniowo postępuje destrukcja oskrzeli z zajęciem miąższu płuc, prowadząc do niewydolności oddechowej i zgonu. Rozwojowi nadciśnienia płucnego sprzyja niedobór tlenu we krwi tętnicznej (hipoksemia) [5].

Mukowiscydoza niesie ze sobą ryzyko powikłań ze strony układu oddechowego (niedodma u ok. 5%, odma opłucnowa u <20%, krwioplucie u >50%, alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna u <15% oraz nadciśnienie płucne w zaawansowanym stadium choroby) oraz ze strony innych narządów (przerost i przeciążenie prawej komory serca u 50-70%, cukrzyca u 13 – 50%, kamica lub zapalenie dróg żółciowych u 5 – 15%, stłuszczenie wątroby u 30 – 60%, marskość wątroby u 5%, ostre zapalenie trzustki u 1%, DIOS u 5 – 30%, refluks żołądkowo-przełykowy u 25 - 80%, osteoartropatia przerostowa u ok.8% - 15%, osteopenia u 50 – 75% lub osteoporoza u 20 – 25%, zaburzenia płodności: zaburzenia miesiączkowania u 28 -83%, bezpłodność u 20% kobiet, azoospermia u 95 – 99% mężczyzn) [5].

Obecnie w Stanach Zjednoczonych średni wiek chorych w momencie śmierci wynosi 25 lat, a w Polsce ok. 20 lat (są przypadki chorych w wieku >40 lat). Największe znaczenie rokownicze mają wskaźniki czynnościowe układu oddechowego (głównie FEV₁) z uwagi na fakt, iż niewydolność oddechowa jest najczęstszą przyczyną zgonu (>90%). Do niedawna połowa chorych z FEV₁ <30% lub PaCO₂ >50 mmHg, bądź PaO₂ <55 mmHg umierała przed upływem 2 lat. Negatywny wpływ na rokowanie ma przewlekła kolonizacja *P.aeruginosa* lub MRSA, zakażenie *B. cepacia*, nadreaktywność oskrzeli, cukrzyca, krwioplucie lub odma oraz niski status społeczno-ekonomiczny. Jeśli powikłania ze strony układu pokarmowego nie powodują niedożywienia, nie mają one wpływu na pogorszenie rokowania [5]. Choć rokowanie w CF jest niezwykle trudne z uwagi na różnorodny obraz kliniczny schorzenia, podkreśla się, iż przestrzeganie najnowszych wytycznych postępowania w mukowiscydozie znacznie poprawiło wyniki zdrowotne całej populacji. 40 lat temu dorośli stanowili jedynie 10% populacji pacjentów z CF, podczas gdy obecnie szacuje się, że chorzy urodzeni po 2000 roku przeżyją co najmniej 50 lat [20].

2.9. Jakość życia i niezaspokojone potrzeby

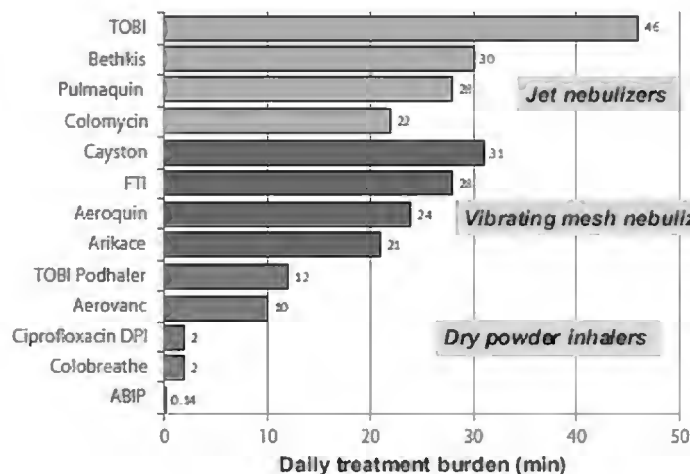
Pomimo, iż przewidywana długość życia chorych z mukowiscydozą uległa znacznemu wydłużeniu w przeciągu ostatnich 4 dekad, nadal powodem śmierci u większości tych chorych jest niewydolność oddechowa. W związku z powyższym pierwszorzędowym celem terapii CF jest spowolnienie progresji choroby płuc [23]. Ocena FEV₁ jest punktem końcowym istotnym klinicznie, którego poprawa przekłada się na poprawę jakości życia chorych z mukowiscydozą. Analizowana jednostka chorobowa jest związana ze złą jakością życia, co po części wynika z uciążliwego i czasochłonnego postępowania terapeutycznego. Administracja antybiotyków w postaci roztworu do nebulizacji zajmuje do 1 godziny dziennie u pacjentów o dobrym stanie zdrowia oraz nawet dłużej podczas okresów natężenia choroby [24]. Raportuje się, iż dorośli z CF przyjmują średnio 7 leków dziennie, z czego około trzy w postaci wziewnej (antybiotyki, DNaza, sól fizjologiczna), co przekłada się na średnio 41 minut dziennie czasu poświęconego na samą nebulizację (nebulizacja TOBI z użyciem PARI LC Plus zajmuje zwykle ok. 15-20 minut dwa razy dziennie). Należy podkreślić, iż chory korzystający z terapii z użyciem nebulizatora oprócz czasu na samą administrację leku, musi jeszcze poświęcić sporo czasu na takie czynności związane z terapią, jak: przygotowanie urządzenia do działania, czyszczenie i dezynfekcja po zastosowanej terapii oraz ewentualne uszkodzenie aparatu lub przerwa w dostawie prądu. Dodatkowe niedogodności związane z użyciem nebulizatora strumieniowego (dyszowego) - nieporęczny i dość głośny kompresor wymagający źródła prądu oraz potrzeba przechowywania w lodówce roztworu do nebulizacji – składają się na ograniczenie pacjenta do przeprowadzania terapii w warunkach domowych [25].

Na obciążenie terapią składa się kilka czynników tj. liczba terapii, które muszą być stosowane w codziennej praktyce, częstość stosowania tych terapii, złożoność przyjmowanego leczenia, czas potrzebny na ukończenie terapii, a także sposób w jaki pacjent postrzega stosowane przez siebie leczenie. Większa liczba i częstość stosowania terapii z użyciem nebulizatorów przekłada się na znaczne wydłużenie czasu poświęconego na czyszczenie aparatów. Nie przestrzeganie zaleceń związanych z czyszczeniem i dezynfekcją urządzenia zwiększa ryzyko zanieczyszczenia nebulizatora (w pewnym badaniu raportowano 65% nebulizatorów zanieczyszczonych, z czego 35% przez *Pseudomonas aeruginosa*) [25].

Wobec powyższego istnieje znacząca potrzeba rozwoju nowych strategii podawania antybiotyków, które przyczynią się do zminimalizowania obciążenia terapią oraz do poprawy odnośnie wygody związanej z leczeniem w porównaniu do nebulizatorów dyszowych.

W ostatnich latach pojawiły się antybiotyki przeciwko *Pseudomonas* – w postaci nebulizatorów siateczkowych (membranowych; *vibrating mesh nebulizers*) oraz inhalatorów suchego proszku (DPI; *dry powder inhalers*), których podanie drogą wziewną jest szybsze i wygodniejsze (przenośne, możliwość zastosowania w dowolnym miejscu bez dodatkowych problemów tj. dostępność do źródła prądu, proste w obsłudze itp.) [25, 24]. Pomimo, iż czas administracji leku przy użyciu nebulizatorów siateczkowych został znacząco zredukowany (np. 2-3 min

podania 1 ml preparatu Cayston®), inne aspekty codziennej praktyki terapeutycznej tj. czas przeznaczony na czyszczenie (po każdym użyciu) oraz na dezynfekcję (raz dziennie) pozostały niezmienione (całkowity dzienny czas obciążenia terapią jest ciągle wysoki, ok. 34 min dla preparatu Cayston®). Administracja leków w postaci DPI zajmuje ok. 1 minuty (jedna kapsułka) i ok. 5-6 minut (dla tobramycyny – 4 kapsułki). Dodatkowo inhalatory DPI nie wymagają czyszczenia ani dezynfekcji, co dramatycznie skraca czas dziennego obciążenia terapią (2 – 12 minut), a także są przechowywane w temperaturze pokojowej (wygoda stosowania w dowolnym miejscu). Poniżej przedstawiono dane zaczerpnięte z publikacji Weers 2015 odnośnie dziennego obciążenia terapią dla różnych preparatów antybiotyków [25].



Rysunek 3. Dienne obciążenie terapią dla różnych antybiotyków podawanych w postaci nebulizatorów dyszowych, membranowych oraz inhalatorów suchego proszku (schemat zaczerpnięty z publikacji Weers 2015) [25]

Jak wiadomo choroby przewlekłe wymagają systematycznej terapii zgodnej ze wskazaniami i zaleceniami lekarza (*compliance*) przez długi okres czasu (*persistence*), czyli przestrzegania reguł długoterminowej terapii (*adherence*) w celu uzyskania efektywności leczenia. U pacjentów stosujących antybiotyki w postaci nebulizacji istnieje tendencja do ograniczenia *adherence*, co w konsekwencji może prowadzić do utraty kontroli nad objawami choroby. Wygodna droga podania wraz ze skróceniem czasu aplikacji, przy odpowiedniej skuteczności klinicznej przyczynia się do zwiększenia satysfakcji pacjentów z zastosowanej interwencji oraz poprawia *adherence*. Słaby *adherence* może być wynikiem błędów poznawczych (zapominanie o zastosowaniu leku, niechęć pacjenta do stosowania terapii ciągłej lub regularnej, brak zrozumienia istoty i wagi terapii przewlekłej lub pozorne i chwilowe lepsze samopoczucie). Ponadto, co jest szczególnie problematyczne dla pacjentów z CF to złożoność i obciążenie reżimem leczeniem, a co powoduje błędy w sposobie przeprowadzania leczenia, a w konsekwencji obniża *adherence*. Błędy w przygotowaniu dawek są silnie zależne od stosowanego urządzenia (np. w przypadku przygotowywania 4 oddzielnych dawek leku dla TOBI Podhaler® wzrasta potencjał popełnienia błędu związanego z przygotowywaniem dawki, co jest zredukowane w przypadku Colobreathe® – kolistymetat sodowy w postaci 2 kapsułek). Słaby *compliance* w tym przypadku może być spowodowany niekompetencją (niepoprawne stosowanie urządzenia) lub pomysłowością (umiejętność obsługi, lecz używanie go w sposób nieefektywnej depozycji leku do płuc). Błędy związane z inhalacją leku mogą być niezależne od urządzenia (nieodpowiedni wydech przed inhalacją, błąd wstrzymania oddechu w przypadku DPI) lub zależne od inhalatora (za niskie maksymalne natężenie przepływu wdechowego powodujące nieefektywną deaglomerację proszku, za małe inhalowane objętości by opróżnić zawartość proszku ze zbiornika z dawką) [25].

Podsumowując, na poprawę odnośnie długości i jakości życia związanej ze stanem zdrowia (HRQoL) pacjentów z CF składają się: poprawa objawów oddechowych, satysfakcja z przewlekłego leczenia, wygoda stosowania leku, skrócenie czasu administracji antybiotyku oraz rodzaj urządzenia do podawania leku [10]. Analizowana w

niniejszym przeglądzie terapia Colobreathe®, w związku z zapewnieniem dużej wygody stosowania urządzenia Turbospin®, skróceniem czasu administracji leku i obciążenia terapią do 2 minut dziennie, brakiem konieczności czyszczenia i dezynfekcji urządzenia - co pociąga za sobą wyższą ocenę terapii przez pacjenta, oraz lepszy *compliance*, stanowi wyzwanie dla stosowanych antybiotyków w postaci leków do nebulizacji i przyczynia się do poprawy jakości życia pacjentów z CF. Ciągłe istnieje niezaspokojona potrzeba rozwoju nowych DPI, które stawiają czoła omówionym w niniejszym rozdziale ograniczeniom zwłaszcza dla dużych dawek antybiotyków >100 mg, które zminimalizują błędy związane z przygotowaniem dawki (intuicyjność). Dodatkowo, poniżej wymieniono kryteria związane z projektem urządzenia, na które zwraca się szczególna uwaga: przenośność urządzenia, intuicyjność użytkowania, zapewnienie zgodności podawania leku do płuc w całym zakresie profili przepływu wdechowego z docelowej populacji pacjentów, zapewnienie ochrony przed wilgocią dla produktu leczniczego, zapewnienie potwierdzenia przyjętej dawki, w miarę potrzeby zapewnienie dodatkowo możliwości konsultacji telefonicznej [25].

2.10. Leczenie

2.10.1. Istniejąca praktyka w Polsce

W kompleksowe i wielospecjalistyczne leczenie mukowiscydozy zaangażowany jest m.in. pulmonolog, fizjoterapeuta, psycholog i dietetyk. Celem leczenia jest oczyszczanie drzewa oskrzelowego z wydzieliny, poprawa odżywienia, prewencja i leczenie zakażeń, zapobieganie powikłaniom i ich terapia.

Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy z 2009 roku leczenie obejmuje więc:

- profilaktykę i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej;
- leczenie żywieniowe i terapię niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki;
- leczenie chorób towarzyszących i powikłań mukowiscydozy [7].

Poniżej przedstawiono obszerniej zalecenia odnośnie profilaktyki i leczenia choroby oskrzelowo-płucnej, natomiast praktykę kliniczną odnośnie leczenia żywieniowego, terapii niewydolności trzustki oraz chorób towarzyszących i powikłań CF omówiono skrótowo.

Leczenie choroby oskrzelowo-płucnej

W chorobie oskrzelowo-płucnej wymagane jest leczenie skojarzone obejmujące fizjoterapię, antybiotykoterapię, terapię mukolitykami i lekami rozszerzającymi oskrzela oraz zastosowanie leków przeciwzapalnych. Zalecane jest unikanie kontaktów pomiędzy chorymi z uwagi na ryzyko zakażeń krzyżowych układu oddechowego [7]. Profilaktycznie w zakażeniach układu oddechowego należy przestrzegać szczepień przeciwko krztuścowi, *Haemophilus influenzae*, ospie, *Streptococcus pneumoniae*, odrze oraz corocznych szczepieniach przeciw grypie [6].

1. Fizjoterapia

U wszystkich chorych na CF podstawę leczenia stanowi codzienna fizjoterapia, która powinna być traktowana jako obowiązkowy zabieg higieniczny i stosowana przez całe życie pacjenta. Celem fizjoterapii jest zapobieganie postępowi choroby oskrzelowo-płucnej poprzez usuwanie wydzieliny zalegającej w drogach oddechowych z użyciem różnych metod drenażu:

- drenaż ułożeniowy z oklepywaniem, wstrząsaniem, uciskami i wibracjami klatki piersiowej (najstarsza metoda – do 6 do 10 pozycji ułożeniowych) – zalecany u niemowląt i dzieci do 3 r.ż. i u niewspółpracujących dzieci starszych (przeciwwskazania: refluks żołądkowo-przełykowy,

niewydolność oddechowo-kръżeniowa i duszność), u których alternatywnie stosuje się technikę przyspieszonego wydechu AFE (ang. *Acceleration Flow Expiration Technique*);

- techniki alternatywne, zalecane przez *International Physiotherapy Group for Cystic Fibrosis* – skuteczniejsze i rekomendowane (wymagające czynnego udziału chorego):
 - technika natężonego wydechu (>3 lat);
 - technika aktywnego cyklu oddechowego (>4 lat);
 - drenaż autogeniczny;
 - technika zmiennego ciśnienia oskrzelowego (Flutter (>10 lat w połączeniu z drenażem tradycyjnym u współpracujących lub >12 lat do samodzielnego stosowania), Acapella lub Cornet (>7 lat w połączeniu z drenażem tradycyjnym u współpracujących lub >11 lat do samodzielnego stosowania);
 - technika podwyższonego ciśnienia wydechowego – system PEP (ang. *Positive Expiratory Pressure*) (w połączeniu z drenażem tradycyjnym: u niemowląt w uzasadnionych przypadkach, 3- 5 lat u chorych ze zmianami w płucach, >5 lat u chorych z małą ilością wydzieliny i z suchym kaszlem, u wszystkich z polipami i częstymi zapaleniami zatok).

U dorosłych z CF zalecane są techniki do samodzielnego stosowania. Zwykle drenaż trwa 15 – 20 minut i jest wykonywany 2 – 3 razy dziennie (w zależności od zalegającej wydzieliny). W zaawansowanych stanach wydłuża się czas drenażu do 30 – 40 minut, a u niemowląt trwa on zwykle od 5 do 15 minut.

Integralną częścią fizjoterapii jest wysiłek fizyczny – kombinacja ćwiczeń ogólnorozwojowych tj. bieganie, pływanie, jazda na rowerze, oraz zwiększających siłę i wytrzymałość mięśni, który jest ograniczony jedynie w czasie zaostrzeń choroby płuc. Podczas tlenoterapii chorzy mogą wykonywać umiarkowane ćwiczenia fizyczne (jeśli spoczynkowe wysycenie tlenem krwi tętnicznej przekracza 90%) [7].

Najczęstszymi powikłaniami płucnymi, które wymagają modyfikacji fizjoterapii są odma opłucnowa i krwioplucie. Zasady postępowania fizjoterapeutycznego w przypadku tych powikłań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Postępowanie fizjoterapeutyczne u chorych z powikłaniami płucnymi [7].

Powikłanie	Rodzaj	Wskazanie	Przeciwwskazanie
Odma opłucnowa	Mała	technika aktywnego cyklu oddechowego (bez oklepywania i wstrząsania klatki piersiowej); ekspansywne ćwiczenia torakalne* (pomagają usunąć powietrze z opłucnej); drenaż autogeniczny; technika natężonego wydechu w zmodyfikowanej formie; kaszel kontrolowany.	drenaż w pozycjach ułożenia głową w dół (nasila duszność); oklepywanie, wstrząsanie, uciski, wibracje (wzrasta ciśnienie w klatce piersiowej); technika podwyższonego ciśnienia wydechowego – PEP i PEP oscylacyjny (Flutter, Cornet, Acapella); częste lub wydłużone natężone wydechy; zatrzymywanie powietrza w płucach; kaszel napadowy**;
	Duża lub przewlekła bez drenażu ssącego	optymalne leczenie mukolityczne; tlenoterapia;	wszystkie zabiegi fizjoterapeutyczne (drenażowe)
	Z założonym drenażem	Jak w odmie małej	Jak w odmie małej
Krwioplucie [^]	Pojedyncze żyłki krwi	kontynuacja zabiegów fizjoterapeutycznych; umiarkowane ćwiczenia fizyczne.	intensywny wysiłek fizyczny
	Małe	technika aktywnego cyklu	drenaż ułożeniowy z oklepaniem klatki

Powikłanie	Rodzaj	Wskazanie	Przeciwwskazanie
		oddechowego (bez oklepywania i wstrząsania klatki piersiowej) drenaż autogeniczny; PEP przez maskę lub ustnik; technika napiętego wydechu (delikatna i efektywna, bez nasilonego wydechu); dopuszczalny delikatny i efektywny kaszel; umiarkowane ćwiczenia fizyczne (wzrost tętna maksymalnie do 20/min w stosunku do tętna spoczynkowego).	piersiowej i wibracjami; PEP oscylacyjny (Flutter, Cornet, Acapella); intensywne ćwiczenia fizyczne.
	Umiarkowane i duże	odpoczynek; spacer w obrębie oddziału szpitalnego.	jakiegokolwiek wysiłku fizycznego; fizjoterapia w jakiegokolwiek formie.

* Ekspansywne ćwiczenia torakalne polegają na głębokim oddychaniu (wdech - optymalny sposób rozszerzenie dolnej części klatki piersiowej w płaszczyźnie czołowej i spokojny długi wydech);

** Unikanie sytuacji wywołującej kaszel spontaniczny (napadowy), a w przypadku jego wystąpienia próba wytlumienia go;

^Po utrwalonym zatrzymaniu krwiopłucia można podjąć na nowo fizjoterapię i ćwiczenia fizyczne o stopniowo rosnącym napięciu

2. Antybiotykoterapia

Leczenie antybiotykami stosowane jest w stwierdzeniu nowych zakażeń oraz w zaostrzeniu przewlekłej choroby oskrzelowo-płucnej (każdy chory powinien regularnie przeprowadzać badania bakteriologiczne). Zaostrzenie u chorych na CF definiuje się wystąpieniem co najmniej dwóch z poniższych objawów:

- nasilenie kaszlu;
- zwiększenie ilości wykrztuszanej wydzieliny lub zmiana jej charakteru na bardziej ropny;
- duszność, świszczący oddech, nieproduktywny kaszel;
- stwierdzenie w badaniu przedmiotowym nowych zmian osłuchowych;
- nowe zmiany w badaniu radiologicznym lub progresja zmian wcześniej istniejących;
- wyhodowanie nowych patogenów układu oddechowego, zwłaszcza *Pseudomonas aeruginosa*;
- pogorszenie wskaźników spirometrycznych;
- nasilenie hipoksemii i/lub hiperkapnii (pulsoksymetria, gazometria);
- utrata łaknienia;
- spadek masy ciała;
- pogorszenie tolerancji wysiłku;
- gorączka lub stany podgorączkowe;
- podwyższenie wskaźników stanu zapalnego (leukocytoza, OB, CRP).

Zazwyczaj celowana antybiotykoterapia wskazana w stwierdzeniu zaostrzenia choroby oskrzelowo-płucnej trwa 14 dni i jest podawana dożylnie (w łagodniejszych przypadkach doustnie) w zależności od flory bakteryjnej:

- przy braku wyników badań bakteriologicznych stosuje się leczenie empiryczne;
- w zależności od stwierdzonych w wydzielinie patogenów najczęściej zalecane antybiotyki przedstawione w schemacie poniżej [7].

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza problemu decyzyjnego



Rysunek 4. Zasady doboru antybiotyku w zależności od flory bakteryjnej układu oddechowego [7]

U chorych zakażonych przewlekłe *P. aeruginosa* stosuje się **wziewnie tobramycynę** (w dawce 300 mg 2 razy/dobę w inhalacji w trybie sekwencyjnym: 28 dni leczenia i 28 dni przerwy), która zmniejsza ryzyko hospitalizacji i zapotrzebowanie na dożylną antybiotykoterapię oraz poprawia czynność układu oddechowego w zaawansowanej chorobie. Stosowana jest też **wziewnie kolistyna** (0,5 mln do 2 mln IU 2-3 razy/dobę w trybie ciągłym lub sekwencyjnym) [7, 13], lub aztreonam (75 mg 3 razy/dobę sekwencyjnie) [5].



Dawki antybiotyków u chorych na CF są większe niż zalecane u innych chorych z uwagi na słabą penetrację do wydzieliny oskrzelowej oraz zwiększone wydalanie leków z organizmu (patrz tabela poniżej).

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza problemu decyzyjnego

Tabela 6. Dawkowanie antybiotyków u chorych na CF [7]

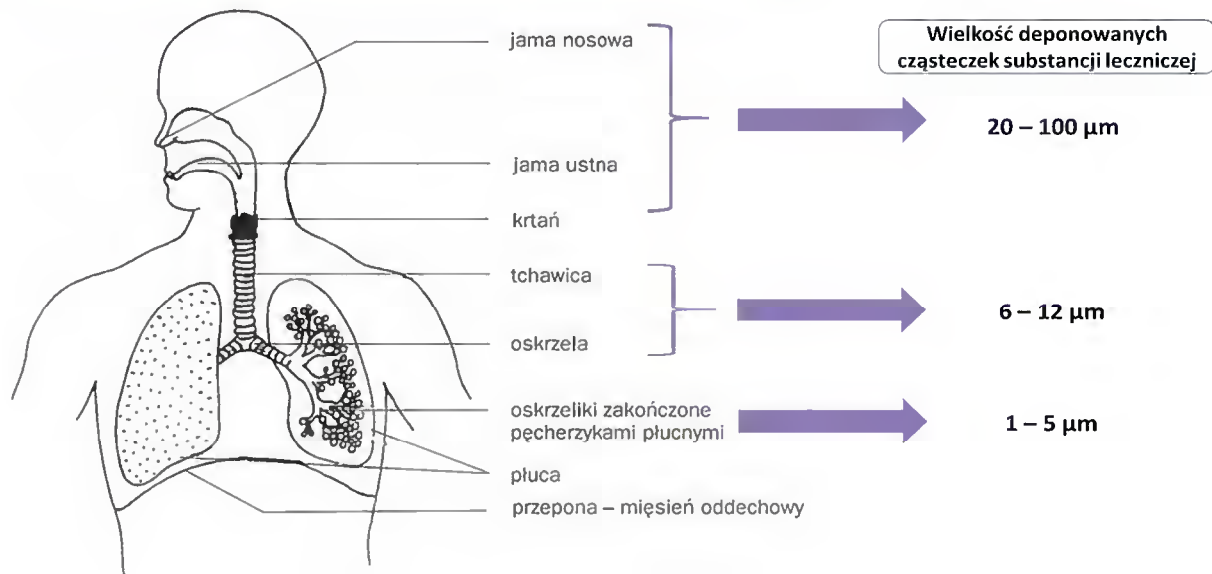
ANTYBIOTYK	DROGA PODANIA	mg/kg m.c./DOBĘ (JEŻELI NIE PODANO INACZEJ)	DOBOWA LICZBA DAWEK	MAKSYMALNA DAWKA DOBOWA (w g) (JEŻELI NIE PODANO INACZEJ)
amikacyn	i.v.	20–35	1–3	–
amoxicillin	p.o.	80–100	2–3	6,0
amoxicillin + clavulanic acid	p.o.	80–100	2–3	6,0
	i.v.	150	3–4	8,0
azithromycin	p.o.	5–10	1	–
aztreonam	i.v.	150–200	3–4	8,0
cefadroxil	p.o.	50–100	2	4,0
cefepime	i.v.	100–150	2–3	6,0
cefoperazone + sulbactam	i.v.	60–80	2–3	8,0
cefotaxime	i.v.	100–200	3–4	12,0
ceftazidime	i.v.	150–250	3–4	12,0
ceftriaxone	i.v.	50–100	1–2	4,0
ciprofloxacin (uwaga na fotodermatozy)	p.o.	20–50	2–3	2,0
	i.v.	10–25	2–3	0,8
clarithromycin	p.o.	15	2	1,0
clindamycin	p.o.	20–30	3–4	2,4
	i.v.	25–40	3–4	4,8
cloxacillin	p.o.	50–100	3–4	4,0
	i.v.	100–150	3–4	6,0
colistin	i.v.	50 000–75 000 j.m.	3	6 000 0000 j.m.
cotrimoxazole	p.o.	10–20 (trimethoprim)	2–3	2,88
gentamicin	i.v.	10–20	1–3	–
imipenem	i.v.	50–100	3–4	4,0
linezolid	p.o.	20–30	2–3	1,2
	i.v.	20–30	2–3	1,2
meropenem	i.v.	60–120	3	6,0
netilmicin	i.v.	10–20	1–3	–
ofloxacin	p.o.	20–30	2	1,6
piperacillin	i.v.	300–400	3–4	20,0
piperacillin + tazobactam	i.v.	300–400	3–4	18,0
quinupristin + dalfopristin	i.v.	20–22	3	-
rifampicin (tylko w leczeniu skojarzonym)	p.o.	15–20	1	1,2
teicoplanin	i.v.	10	1	0,4
ticarcillin + clavulanic acid	i.v.	300	3–4	24,0
tobramycin	i.v.	10–12	1–3	–
vancomycin	i.v.	40–45	4	2,0

Z uwagi na zwiększone ryzyko powstawania uczuleń u chorych, u których często stosuje się antybiotykoterapię proponowane są schematy dochodzenia do dawki terapeutycznej (metoda desensytyzacji), co pozwala na kontynuowanie leczenia.

U chorych wymagających wielokrotnych kuracji antybiotykami dożylnymi (3 – 4 razy w roku) zaleca się założenie portów naczyniowych, czyli stałego dojścia do żyły z wszczepionym pod skórę zestawem do podawania leków (co miesiąc wymagane jest płukanie portu roztworem heparyny w 0,9% NaCl w stężeniu 100 j.m./ml [7]).

3. Areozoloterapia

Inhalacja jest klasyczną metodą terapii instrumentalnej, w której lek dostarczany jest do dróg oddechowych pacjenta w postaci areozolu (faza rozproszona). Wdychane cząstki substancji w zależności od ich rozmiarów docierają do różnych obszarów dróg oddechowych (patrz rysunek poniżej).



Rysunek 5. Rejony depozycji cząstek substancji leczniczej w obszarze dróg oddechowych w zależności od ich rozmiarów (na podstawie [26])

Różnorodna depozycja cząstek leku o różnych rozmiarach w drogach oddechowych wynika z trzech mechanizmów ich penetracji:

- mechanizmu swobodnego opadania (ang. *inertial impaction*) – dla cząstek $> 5 \mu\text{m}$, głównie w tchawicy, gdzie jest duży ruch powietrza;
- mechanizmu grawitacyjnej sedymentacji (ang. *gravitational sedimentation*) – dla cząstek o średnicy 1 – 5 μm , w oskrzelikach i pęcherzykach płucnych, gdzie jest słaby ruch powietrza;
- mechanizmu dyfuzji (ang. *diffusion*) – dla cząsteczek $< 0,5 \mu\text{m}$, głównie w pęcherzykach płucnych, gdzie brak jest znaczących ruchów powietrza [26].

Depozycja substancji w drogach oddechowych ponadto zależy od częstości oddychania, objętości oddechowej, TLC (aktualnej pojemności płuc), temperatury i wilgotności w drogach oddechowych, układu anatomicznego drzewa oskrzelowego oraz rodzaju aparatu stosowanego do podawania leku (wielkość ciśnienia napędowego i wielkość otworu, przez który wypływa gaz).

Urządzenia do inhalacji zwane są inhalatorami lub nebulizatorami (aparaty pneumatyczne). Powszechnie dostępne są aparaty napędzane sprężonym powietrzem – dyszowe, pneumatyczne, lub tzw. nebulizatory ultradźwiękowe [26] oraz inhalatory ciśnieniowe i proszkowe (inhalatory kieszonkowe) [27].

Wskazaniem do stosowania leków w nebulizacji jest m.in. leczenie przewlekłe oraz w zaostrzeniach mukowiscydozy. Nebulizacja jest skuteczną metodą w przypadku:

- potrzeby podawania dużych dawek leku;
- w przypadku konieczności stosowania kilku leków równocześnie w szerokim zakresie dawek dostosowywanych indywidualnie dla pacjenta;
- brak możliwości wykorzystania innych urządzeń do podawania leku ze względu na stan pacjenta (wiek, ostra astma, niemożliwość koordynacji oddechu z pracą urządzenia inhalującego).

Przeciwskazaniem do przyjmowania leków w nebulizacji w chorobach dolnych dróg oddechowych są:

- ciężka niewydolność serca;
- niewydolność oddechowa niezwiązana z mechanizmem obturacji oskrzeli;
- przewlekłe, ciężkie choroby układu oddechowego (gruźlica, nowotwory);
- krwotok z dróg oddechowych.

Wadami terapii wziewnej ograniczającymi jej skuteczność są konieczność opanowania właściwego sposobu obsługi urządzenia oraz techniki samej inhalacji. W konwencjonalnych nebulizatorach utrudnione jest także ich przenoszenie, niezbędny jest dostęp do źródła prądu czy sprężonego gazu oraz niska efektywność i zróżnicowana wydajność w zależności od marki nebulizatora, a także mycie i dezynfekcja urządzenia po każdym użyciu. Natomiast wśród zalet tej metody leczenia wymienia się: stosunkowo łatwe wykonanie, brak wymogu koordynacji wdechowo-wydechowej (zwłaszcza u dzieci i starszych oraz niewspółpracującym), możliwość doboru indywidualnej dla każdego chorego dawki i rodzaju leku, możliwość podawania kilku leków równocześnie oraz perspektywę prowadzenia równoczesnej farmako- i tlenoterapii [26].

W mukowiscydozie stosuje się sprężarki, które generują przepływ powietrza rzędu 4-8 l/min (tj. Portaneb, Pari Boy, Pari Master). Filtry powinny być regularnie wymieniane. Nebulizator powinien być dostosowany do wielomiesięcznego leczenia (na okres 12 miesięcy), a nebulizacje powinny być prowadzone przez ustnik (u małych dzieci <3 lat przez maskę). Pierwsze podanie leku w nebulizacji powinno się odbyć pod kontrolą lekarza, ze względu na ryzyko wystąpienia indywidualnie uwarunkowanych reakcji niepożądanych (w tym skurczu oskrzeli). U pacjentów współpracujących wykonuje się badanie spirometryczne (przed i po nebulizacji nowego leku), a u dzieci młodszych wymagana jest obserwacja i badanie przedmiotowe [7].

Wśród inhalatorów ciśnieniowych można wymienić inhalatory ciśnieniowe z dozownikiem (MDI, ang. *metered dose inhaler*): pMDI (ang. *pressurised metered-dose inhaler*) i BA-pMDI (ang. *breath-actuated pMDI*), MDI z przystawką objętościową (spejser). Poniżej w tabeli zebrano zalety i wady różnych typów inhalatorów stosowanych w praktyce klinicznej [27, 28].

Tabela 7. Zalety i wady różnych typów inhalatorów w praktyce klinicznej [28]

Typ inhalatora	Zalety	Wady
Małoobjętościowy nebulizator dyszowy	<ul style="list-style-type: none"> - nie wymaga od chorego koordynacji wdechu i uwolnienia dawki leku - skuteczny przy zwyczajnym oddychaniu - można podać duże dawki leków - możliwa modyfikacja dawki - nie uwalnia freonów - można jednocześnie podawać tlen 	<ul style="list-style-type: none"> - trudny do przenoszenia - konieczne źródło gazu pod ciśnieniem - dość długi czas inhalacji - konieczne czyszczenie aparatu - możliwe skażenie - nie wszystkie leki dostępne w postaci roztworu - nie wytwarza dobrze aerozolu z zawiesin - konieczne przygotowywanie aparatu przed użyciem - zmienna wydajność - drogi, jeśli zawiera kompresor

Typ inhalatora	Zalety	Wady
Nebulizator ultradźwiękowy	<ul style="list-style-type: none"> - nie wymaga od chorego koordynacji wdechu i uwolnienia dawki leku; - można podać duże dawki leków - możliwa modyfikacja dawki - nie uwalnia freonów - mała przestrzeń martwa - cichy - nowsze aparaty małe i przenośne - szybsza podaż leku niż z dyszowego - nie ma strat leku w czasie wydechu (aktywacja wdechem) 	<ul style="list-style-type: none"> - drogi - konieczność elektrycznego źródła zasilania - możliwe skażenie - wszystkie leki są dostępne w postaci roztworu - konieczne przygotowanie aparatu przed użyciem - nie wytwarza dobrze aerozolu z zawieszin - możliwa degradacja leku - możliwość podrażnienia dróg oddechowych przez niektóre leki
inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (MDI)	<ul style="list-style-type: none"> - przenośny, kompaktowy - krótki czas inhalacji - nie ma konieczności przygotowania leku - nie ma ryzyka skażenia zawartości - duża powtarzalność dawki - niektóre można stosować z ustnikiem do aktywacji wdechem 	<ul style="list-style-type: none"> - konieczna koordynacja wdechu i uwolnienia dawki leku - konieczne uwolnienie dawki leku - duża depozycja leku w gardle - ograniczona wielkość pojedynczej dawki - trudna do określenia liczba dawek pozostających w aparacie - ryzyko nadużywania - nie wszystkie leki dostępne w tym typie inhalatora - wiele inhalatorów zawiera nośnik freonowy
komora zatrzymująca, spejser z odwróconym przepływem lub spejser	<ul style="list-style-type: none"> - zmniejsza potrzebę koordynacji wdechu i uwolnienia dawki leku - zmniejsza depozycję leku w gardle 	<ul style="list-style-type: none"> - inhalacja jest trudniejsza dla niektórych chorych - może zmniejszać dostępną dawkę w przypadku nieprawidłowego stosowania - droższy niż sam MDI - trudniej przenośny niż sam MDI - aparaty z wbudowanym aktywatorem mogą zmieniać właściwości aerozolu w porównaniu z aparatami zwykłymi
inhalator suchego proszku (DPI)	<ul style="list-style-type: none"> - aktywowany wdechem - wymaga mniejszej koordynacji wdechu i uwolnienia dawki leku - nośnik nie jest konieczny - mały i przenośny - krótki czas inhalacji - licznik dawek w większości nowszych aparatów 	<ul style="list-style-type: none"> - wymaga średniego lub dużego przepływu wdechowego - niektóre uwalniają tylko pojedynczą dawkę - może prowadzić do dużej depozycji leku w gardle - nie wszystkie leki dostępne w tym typie inhalatora

Antybiotykoterapia wziewna

W przewlekłym zakażeniu dróg oddechowych przez *P. aeruginosa* wskazane jest długotrwałe podawanie antybiotyku tj. **kolistyna** (w trybie ciągłym) i **tobramycyna** (w trybie sekwencyjnym) w inhalacji, które stosuje się u chorych w wieku od 6 lat. Przed podaniem antybiotyku do inhalacji zaleca się przyjęcie leku rozszerzającego oskrzela i wykonanie zabiegu fizjoterapeutycznego. Dawkowanie przedstawiono powyżej w opisie antybiotykoterapii.

Leki mukolityczne

W celu zmniejszenia lepkości i rozrzedzenia wydzieliny oskrzelowej stosuje się głównie:

- dornazę alfa (rekombinowana dezoksyrybonukleaza, DNaza) podawaną w dawce 2,5 mg raz/dobę wyłącznie przy użyciu inhalatora dyszowego, która powoduje degradację enzymatyczną DNA; do terapii kwalifikowani chorzy z potwierdzoną mukowiscydozą, obecnością choroby oskrzelowo-płucnej, którzy wykazują chęć współpracy w czasie zabiegów inhalacyjnych i fizjoterapeutycznych; wskazania indywidualne u dzieci <5 r.ż. oraz chorych z FEV1 <40% wartości należytnej; zalecane przewlekłe stosowanie, które zwiększa FEV1 i zmniejsza częstość zaostrzeń wymagających dożylnego leczenia antybiotykami; zalecana fizjoterapia przed i po inhalacji, ale nie wcześniej niż 2 h po inhalacji;

- hipertoniczne (3 – 10%) roztwory NaCl w inhalacjach – podawane wziewnie 2-4 razy/dobę, w objętości 4-5 ml/1 inhalację – poprawiają usuwanie wydzieliny i drożność oskrzeli bez znaczących objawów ubocznych; zaleca się poprzedzenie inhalacji podaniem wziewnych leków rozszerzających oskrzela oraz wykonanie zabiegu fizjoterapii po inhalacji.

Leki rozszerzające oskrzela

U chorych z odwracalną i częściowo odwracalną obturacją oskrzeli stosuje się krótko- i długodziałające leki rozszerzające oskrzela tj betamimetyki przewlekłe lub tylko w zaostrzeniach. Krótkodziałającą terapię podaje się przed planowanym wysiłkiem fizycznym, fizjoterapią i wziewnym antybiotykiem czy hipertonicznym roztworem NaCl. Konieczne jest systematyczne monitorowanie skuteczności działania tej grupy leków.

Glikokortykosteroidy wziewne

Glikokortykosteroidy wziewne stosowane w przypadku występowania nadreaktywności oskrzeli lub astmy oskrzelowej mogą poprawić drożność oskrzeli; nie wskazane rutynowe stosowanie z uwagi na działania niepożądane [7].

4. Leczenie przeciwzapalne [7]

Jedynie specjalistyczne ośrodki kontrolujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii mogą zalecić przewlekłe i wieloletnie leczenie przeciwzapalne (makrolidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i glikokortykosteroidy systemowe).

Makrolidy

Azytromycyna, podawana co drugi dzień w dawkach zalecanych (10 mg/kg m.c. u chorych <25kg; 250 mg u chorych o m.c. 25 – 40 kg; 500 mg u chorych o m.c. >40 kg) i stosowana w kompleksowej terapii chorych na CF wykazuje działanie przeciwzapalne i antyadhezyjne, hamuje wytwarzanie egzoenzymów bakteryjnych i ruch bakterii. Terapia trwa zwykle wiele miesięcy lub nawet lat.

NLPZ

Ibuprofen stosowany przewlekłe w wysokich dawkach (50 – 100 µg/ml) wykazuje korzystny efekt terapeutyczny i może spowalniać utratę czynności płuc u chorych w wieku 6-17 lat.

Glikokortykosteroidy systemowe

Mimo kompleksowego leczenia u niektórych chorych postępują zmiany w płucach. U tych chorych można stosować np. prednizom, który dodatkowo jest podstawą leczenia alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej (AAOP).

5. Leczenie powikłań choroby oskrzelowo-płucnej [7]

Poza podstawowym leczeniem odmy opłucnowej zgodnie z przyjętymi zasadami dodatkowo u chorych z CF należy jednocześnie prowadzić leczenie jak w zaostrzeniu infekcyjnym (antybiotykoterapia, tlenoterapia) oraz prowadzić odpowiednią rehabilitację oddechową.

Pierwsze pojawienie się krwiopłucia wymaga kontroli lekarskiej i rozpoznania przyczyny. Epizody krwiopłucia powinny być rejestrowane i zgłaszane przez chorego u lekarza. Małe krwiopłucie, definiowane jako dobową utratę krwi nie przekraczającą 50 ml i trwające nie dłużej niż 3 dni, wymaga zmiany prowadzonej dotychczas fizjoterapii i leczenia doustnego z zastosowaniem etamsylatu (np. cyclonamine w dawce 500 mg 3-4 razy/dobę; u dzieci połowa dawki) i kwasu traneksamowego (np. Exacyl w dawce 20 mg/kg m.c./dobę w 2 – 3 dawkach) oraz oceny zaostrzenia. Obfite krwiopłucie wymaga leczenia szpitalnego (w leczeniu objawowym – dożylnie leki przeciwkrwotoczne, endoskopowe tamowanie krwawienia, przetoczenie krwi, w leczeniu przyczynowym - embolizacja tętnic oskrzelowych lub resekcja mięszu płucnego).

AAOP powoduje nadwrażliwość na antygeny grzyba *A. fumigatus*, zajmującego drogi oddechowe (trudne rozpoznanie u chorych na CF). Gdy u chorego widoczne inne niż zwykle objawy zaostrzenia choroby oskrzelowo-płucnej lub nie występuje skuteczność terapii standardowej należy uwzględnić AAOP w diagnostyce różnicowej. Typowo w obrazie klinicznym AAOP występują:

- ostre lub podostre objawy kliniczne (kaszel, świsty, ograniczenie tolerancji wysiłku, astma wysiłkowa, pogorszenie wskaźników czynnościowych płuc, zwiększone wykrztuszanie ropnej płwociny bez znanej przyczyny);
- nowe zmiany w radiogramie lub tomografii komputerowej klatki piersiowej nieulegające poprawie po standardowym leczeniu;
- stężenie całkowitego IgE w surowicy krwi >1000 IU/ml (2400 ng/ml), o ile pacjent nie jest leczony kortykosteroidami o ogólnoustrojowym działaniu;
- punktowy test skórny z naciekiem >3 mm lub obecność w surowicy krwi swoistych IgE dla antygenów *A. fumigatus*;
- dodatni odczyn precypitacyjny z aspergiliną lub obecność w surowicy krwi przeciwciał dla *A. fumigatus* w klasie IgG.

Leczenie AAOP obejmuje terapie kortykosteroidami (prednizon w dawce 0,5 – 0,75 mg/kg m.c./dobę przez pierwsze 6-14 dni). Zalecany też itraconazol (w dawce 5 mg/kg/dobę; maksymalnie 400 mg) z reguły nie dłużej niż 6 miesięcy.

Przewlekła niewydolność oddechowa wymaga leczenia tlenem. Kryteriami do domowej tlenoterapii (w okresie choroby stabilnej) są PaO₂ <55 mm Hg lub PaO₂ = 55-60 mm Hg przy spełnieniu co najmniej jednego z poniższych czynników:

- radiologiczne cechy nadciśnienia płucnego;
- elektrokardiograficzne cechy przerostu prawej komory serca;
- poliglobulia (Ht >55%).

Ostra niewydolność oddechowa powinna być leczona zgodnie z zasadami tlenoterapii. W przypadku jej wystąpienia wraz z kwasicą oddechową można stosować nieinwazyjne wspomaganie wentylacji (metoda BiPAP lub CPAP), co umożliwi na skuteczniejszy drenaż oskrzeli.

6. Przeszczep płuc [7]

Przeszczep płuc umożliwi przedłużenie życia chorego oraz poprawę jego jakości. W oparciu o wyniki zestawu specyficznych badań następuje kwalifikacja pacjenta do przeszczepu płuc w ośrodku transplantacyjnym. Przeszczep płuc jest rozważany u chorych z:

- FEV1 <30% wartości należnej;
- przewlekłą niewydolnością oddechową;
- gwałtowną progresją zmian oskrzelowo-płucnych;
- szacowanym prawdopodobieństwem przeżycia 2 lat wynoszącym poniżej 50%.

Leczenie dietetyczne [5, 7]

Celem leczenia żywieniowego jest utrzymanie prawidłowego stanu odżywienia oraz zapobieganie niedożywieniu wraz z jego leczeniem. W CF wskazana jest dieta bogatobiałkowa (ok. 15% kalorii), bogatotłuszczowa (35 – 40% kalorii tłuszczów) i bogatokaloryczna (130 – 150% normalnego zapotrzebowania energii; węglowodany: ok. 40 – 50% energii), uzupełniona preparatami enzymatycznymi (enzymy trzustkowe

z lipazą, proteazą i amylazą w klinicznych objawach zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki potwierdzonej badaniami laboratoryjnymi) i witaminami (A, D, E, K, betakaroten).

Czynniki wpływające na wybór diety uzupełniającej to wiek chorego, stadium rozwoju i droga podaży. Przy podaży doustnej dodatkowej energii istotny jest smak, który z kolei nie ma znaczenia przy podaży przez zgłębnik lub gastrostomię. Należy stosować preparaty uzupełniające o gęstości energetycznej co najmniej 1 kcal/ml. Dozwolone są jednoskładnikowe suplementy diety.

Z uwagi na problemy związane z przyjmowaniem pokarmu (upośledzone łykanie, dłuższy czas jedzenia, utrudniona akceptacja nowych produktów i preferowanie płynnych produktów) u starszych dzieci z CF ważna jest współpraca z lekarzem i dietetykiem.

W razie nieskuteczności metod „zachowawczych” leczenia żywieniowego powinno się rozważyć zastosowanie metod inwazyjnych tj. żywienie dojelitowe (z użyciem zgłębnika nosowo-żołądkowego lub gastrostomii PEG z podażą enzymów trzustkowych) i pozajelitowe (u chorych ze znacznymi niedoborami białkowo-energetycznymi oraz niedoborami witamin i pierwiastków śladowych, dożylnie).

Niezbędne jest uzupełnianie diety w NaCl, którego dzienne zapotrzebowanie u dzieci od 1 do 10 lat wynosi 25 – 50 mg/kg m.c., a u chorych >11 r.ż. wynosi 1200 – 1800 mg.

Leczenie chorób towarzyszących i powikłań CF [7]

Czynniki ryzyka choroby refluksowej przełyku są fizjoterapia, zaostrzenia oskrzelowo-płucne i niedożywienie, a leczenie jest typowe, lecz zwykle mniej skuteczne i długie w porównaniu do izolowanej postaci choroby refluksowej.

Niedrożność smólkowa (MI, ang. *Meconium Ileus*) dotyczy 10 – 15% noworodków z CF i objawia się nieoddaniem stolca w ciągu pierwszych 24 – 48 h życia dziecka wraz z wzdęciem, powiększeniem obwodu brzucha, wymiotami, niepokojem i apatią. Zaleca się podjąć próbę leczenia zachowawczego (podaż dojelitowych i doodbytniczych wlewów z hiperosmolarnych roztworów niejonowych środków kontrastowych) w celu uwodnienia smółki. Operacyjne leczenie MI obejmuje resekcję fragmentu jelita krętego, z wyłonieniem stomii i odtworzenie ciągłości przewodu pokarmowego po osiągnięciu odpowiedniego wieku i masy ciała (alternatywnie zastosowanie drenu T).

Profilaktyka zespołu dystalnej niedrożności jelit (DIOS) obejmuje odpowiednie spożycie płynów i błonnika i dostosowanie odpowiedniej dawki enzymów. Natomiast w leczeniu DIOS stosuje się doustne środki przeczyszczające oraz wlewki doodbytnicze z płynów wieloelektrolitowych lub hiperosmolarnych środków kontrastowych.

Częstym powikłaniem hepatologicznym (u ok 30% chorych) jest stłuszczenie wątroby, natomiast najczęstszymi chorobami dróg żółciowych są kamica żółciowa i hipoplazja pęcherzyka żółciowego, a rzadziej występuje również zwężenie przewodu żółciowego wspólnego i stwardniające zapalenie dróg żółciowych. U pacjentów z patologią wątroby i dróg żółciowych należy podawać preparaty kwasu ursodeoksycholowego (10 – 40 mg/kg m.c./dobę). Obecnie nie ma standardu postępowania w stłuszczeniu wątroby, poza poprawą stanu odżywienia. U pacjentów z podejrzeniem nadciśnienia wrotnego wykonuje się gastroskopię. W przypadku pojawienia się żylaków przełyku rozważa się zabiegi endoskopowego opaskowania żylaków przełyku (EVL, ang. *Endoscopic Variceal Ligation*). U chorych z zaawansowaną marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym należy rozważyć transplantację wątroby.

W leczeniu zespołu jelitowego przerostu bakteryjnego, którego typowe objawy to dyskomfort, bóle i wzdęcia brzucha, odbijania, uporczywe oddawanie gazów i niekiedy biegunka, stosuje się 7 – 10 dniową terapię doustną metronidazolem/ciprofloksacyną lub rifaksyminą.

Częstość występowania zaburzeń tolerancji glukozy i cukrzyca (CFRD, *Cystic Fibrosis Related Diabetes*) u chorych na mukowiscydozę wzrasta z wiekiem. Kompleksowe leczenie CFRD obejmujące terapię

żywieniową i farmakologiczną, ma na celu uzupełnienie insuliny, zmniejszenie objawów klinicznych i redukcję ryzyka wystąpienia późnych powikłań naczyniowych. Insulinoterapia jest leczeniem z wyboru u pacjentów z CFRD i jest indywidualnie dopasowana dla każdego pacjenta biorąc pod uwagę jego stan kliniczny, nawyki żywieniowe i styl życia. W czasie zaostrzenia zmian oskrzelowo-płucnych, steroidoterapii i dodatkowego żywienia enteralnego może zajść potrzeba modyfikacji leczenia. W przypadku upośledzonej tolerancji glukozy (IGT) u osób bez objawów klinicznych hiperglikemii, ze stałą masą ciała, stabilną funkcją płuc i prawidłowym poziomem HbA_{1c} – nie zaleca się leczenia. Natomiast u osób z IGT z ubytkiem masy ciała lub długotrwałym pogorszeniem funkcji płuc może być wskazane dalsze leczenie uzupełniające (szybkodziałające analogi insuliny ludzkiej podawane z posiłkami). U chorych z CFRD z prawidłową glikemią na czczo stosuje się leczenie, jeśli występuje u nich hiperglikemia, podwyższony poziom HbA_{1c}, pogorszenie funkcji płuc lub ubytek masy ciała (szybkodziałające analogi insuliny ludzkiej, krótkodziałające insuliny z posiłkami powodującymi hiperglikemię). Natomiast u chorych z CFRD z hiperglikemią na czczo niezbędne oprócz zabezpieczenia podstawowego stężenia insuliny jest podanie dodatkowych wstrzyknięć insuliny podczas posiłków.

Wszystkim chorym z zaburzeniami gęstości masy kostnej związanymi z CF należy zapewnić stosowną podaż energii, wapnia oraz witaminy D i K. Ważne jest wczesne leczenie zaostrzeń oskrzelowo-płucnych, ograniczenie do minimum podaży kortykosteroidów oraz wdrożenie aktywności fizycznej.

U chorych z CF występują zaburzenia płodności (97% mężczyzn z azoospermią spowodowaną wrodzonym obustronnym brakiem nasieniowodów- CBAVD, opóźnione dojrzewanie płciowe i zaburzenia miesiączkowania i owulacji u kobiet). Dzięki rozwojowi metod wspomaganego rozrodu mężczyźni z CBAVD mogą mieć potomstwo. Brak cech dojrzewania płciowego u dziewcząt po 15 r.ż. wymaga konsultacji endokrynologicznej i ginekologicznej. U dziewcząt i kobiet z CF można stosować wszystkie rodzaje metod antykoncepcyjnych z wyjątkiem tzw. naturalnych metod regulacji poczęć (zaburzenia cyklu, niezmiennosc charakteru śluzu w czasie cyklu, nietypowa zmienność temperatury ciała). W przypadku ciąży leczenie farmakologiczne zaostrzeń choroby oskrzelowo-płucnej należy zweryfikować odnośnie toksyczności dla płodu.

Skuteczną metodą zapobiegania i łagodzenia objawów nietrzymania moczu są regularne ćwiczenia mięśni dna miednicy i elektrostymulacja. Brak leczenia nietrzymania moczu stanowi problem psychologiczny, gdyż z uwagi na przyczyny jego występowania (kaszel, fizjoterapia) może dochodzić do ograniczania lub zaprzestania zabiegów fizjoterapeutycznych.

W zapobieganiu kamicy nerkowej ważne jest zapewnienie odpowiedniej podaży dobowej płynów i diurezy, profilaktyka zakażeń układu moczowego oraz wyrównanie zaburzeń wchłaniania i niedoborów żywieniowych. Dodatkowo, u chorych z ryzykiem rozwoju kamicy rozważa się podawanie preparatów zapobiegających tworzeniu się złożeń i ułatwiających ich rozpuszczanie i wydalanie. Cytryniany rozważa się u osób z hipocitraturią. Leczenie objawowej kamicy powinno się odbywać zgodnie z ogólnie przyjętymi standardami.

U chorych z CF mogą występować zmiany w układzie sercowo-naczyniowym, które są konsekwencją mukowiscydozy (nadciśnienie płucne i serce płucne) lub występują niezależnie od niej (zaburzenia rytmu serca, wady serca, nadciśnienie tętnicze i niektóre typy kardiomiopatii). Pacjenci z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniowego powinni być pod stałą opieką kardiologiczną.

Leczenie paliatywne CF obejmuje opanowanie duszności terminalnej poprzez doustne i/lub pozajelitowe podawanie morfiny (krótkodziałająca postać 0,15 – 0,3 mg/kg mc. u dzieci, 2,5 – 5 mg u młodzieży i dorosłych co 4 h ze zwiększeniem lub zmniejszeniem dawki). Pod koniec życia lek podaje się w infuzji podskórnej lub dożylniej w dawce 2-3 krotnie mniejszej od dawki podawanej doustnie. Leczenie przeciwbólowe przeprowadza się zgodnie z zasadami drabiny analgetycznej WHO. Hioscyna podawana w dawce 20 – 40 mg/dobę w stałym wlewie podskórnym lub dożylnym ma szczególne zastosowanie w trakcie agonii.

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza problemu decyzyjnego

2.10.2. Zagraniczna praktyka kliniczna

Przegląd światowych wytycznych dotyczących leczenia przewlekłych zakażeń płuc wywołanych *P. aeruginosa* u chorych na mukowiscydozę przedstawiono w tabeli poniżej.

Colobreathe® (kolistymetaz sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza problemu decyzyjnego

Tabela 8. Zagraniczne wytyczne dotyczące leczenia przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *P. aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą.

Autor wytycznych	Rok	Kraj	Schematy leczenia
European Cystic Fibrosis Society (ECFS) [23]	2014	Ogólnosiwiatowe	<p>Leczenie początkowe i leczenie nowych zakażeń wywołanych przez <i>P. aeruginosa</i> u chorych z CF powinno się rozpocząć natychmiast (nie później niż 4 tygodnie od uzyskania pozytywnego wyniku badań kultur bakterii). Żaden ze schematów leczenia nie jest preferowany z uwagi na lepszą skuteczność. Opcje terapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tobramycyna, roztwór do inhalacji przez 28 dni (TIS); • kolistyna w nebulizacji w skojarzeniu z doustną cyprofloksacyną do 3 miesięcy <p>Leczenie przewlekłego zakażenia płuc wywołanego przez <i>P. aeruginosa</i> u chorych z CF w wieku od 6 lat obejmuje długookresową antybiotykoterapię wziewną (inhalację) w celu zredukowania zaostrzeń płucnych, poprawy funkcjonowania płuc i objawów oddechowych i jest częścią terapii standardowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tobramycyna, roztwór do inhalacji przez 28 dni (TIS) w dawce 300 mg 2 razy/dobę; tobramycyna DPI (TOBI Podhaler) też wykazuje równoważną skuteczność; • aztreonam-lizyna rekomendowana jako alternatywa • kolistyna (2 MU 2 razy/dobę) stosowana powszechnie w Europie, dostępna również w postaci DPI. <p>Dodatkowo w leczenie powinna być włączona i dostępna dla wszystkich pacjentów z CF fizjoterapia z sugerowaną u tych pacjentów aktywnością fizyczną, niezależnie od wieku czy zaawansowania choroby.</p> <p>W przypadku rozpoznania zaostrzenia płucnego (PEX) leczenie wymaga antybiotyków doustnych, wziewnych lub dożylnych (rutynowo 14 dniowe leczenie skojarzonych dwóch lub więcej antybiotyków zalecane przy <i>P. aeruginosa</i>).</p> <p>Terapia podtrzymująca stosowana przewlekle obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mukolityki (jedynie dornaza alfa ma udowodnioną skuteczność u pacjentów z CF); • terapia nawilżająca (hipertoniczny roztwór soli 7%, mannitol); • antybiotykoterapia (wziewna (inhalacja)); • makrolidy (azytromycyna); • leki przeciwzapalne w zapaleniu dróg oddechowych (kortykosteroidy, wysokie dawki ibuprofenu) • leki poprawiające czynność białka CFTR (iwakator u pacjentów z mutacją G551D) <p>Istotne też jest odpowiednie leczenie żywieniowe i leczenie powikłań CF.</p>
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [19]	2013	Anglia i Walia	<p>Zalecane opcje leczenia przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>P. aeruginosa</i> u chorych na CF:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tobramycyna DPI – jedynie jeśli tobramycyna w postaci nebulizacji jest rozważana jako odpowiednie leczenie (kolistymetaz sodowy jest przeciwwskazany, nietolerowany lub jest interwencją o nieodpowiedniej skuteczności klinicznej) oraz jeśli producent leku zapewnia jego finansowanie w ramach opieki NHS; • kolistymetaz sodowy DPI – jedynie jeśli chory może odnieść korzyść kliniczną z terapii przewlekłej kolistymetazem sodowym, lecz nie toleruje leku w postaci nebulizacji (w przeciwnym razie rozważana tobramycyna DPI) oraz jeśli producent leku zapewnia jego

Colobreathe® (kolistymet sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza problemu decyzyjnego

Autor wytycznych	Rok	Kraj	Schematy leczenia
			<p>finansowanie w ramach opieki NHS</p> <ul style="list-style-type: none"> azytromycyna (makrolid) może być podawana w skojarzeniu z powyższymi antybiotykami w celu działania na biofilmy
Cystic Fibrosis Foundation [29]	2013	USA	<p>Wytyczne leczenia przewlekłego zakażenia płuc u chorych z CF w wieku od 6 lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> tobramycyna w inhalacji (choroba umiarkowana do poważnej – siła rekomendacji A (silnie rekomendowany), choroba łagodna – siła rekomendacji B (rekomendowany)); iwakafator (u chorych z mutacją genu CFTR G551D) – siła rekomendacji A; aztreonam w inhalacji (choroba umiarkowana do poważnej – siła rekomendacji A; choroba łagodna – siła rekomendacji B); inne antybiotyki w inhalacji (tj. karbenicylina, ceftazydim, kolistyna, gentamycyna) – siła rekomendacji I (brak wystarczających dowodów by rekomendować przewlekłą terapię tymi antybiotykami w inhalacji) dornaza alfa – (choroba umiarkowana do poważnej – siła rekomendacji A, choroba łagodna lub bezobjawowa – siła rekomendacji B); hipertoniczny roztwór soli – siła rekomendacji B; azytromycyna z <i>P. aeruginosa</i> – siła rekomendacji B; azytromycyna bez <i>P. aeruginosa</i> – siła rekomendacji C (rekomendowane rozważenie przez lekarza terapii w wybranej grupie pacjentów); przewlekłe stosowanie ibuprofenu (chorzy od 6 do 17 r.ż. z przewidywanym FEV1 ≥60%) – siła rekomendacji B; przewlekłe stosowanie ibuprofenu (chorzy od 18 r.ż.) – siła rekomendacji I (brak dowodów); profilaktycznie doustnie antybiotyki przeciw <i>Staphylococcus</i> (gronkowce) – siła rekomendacji D (rekomendacja negatywna); kortykosteroidy w inhalacji i doustnie (u chorych bez astmy lub alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej) – siła rekomendacji D doustne antybiotyki przeciw <i>Pseudomonas</i>, modyfikatory leukotrienów, N-acetylocysteina w inhalacji/doustnie lub glutation doustnie, leki antycholinergiczne w inhalacji, przewlekłe inhalacje agonista receptora beta2-adrenergicznego, przewlekłe doustne leki przeciw <i>Staphylococcus</i> – siła rekomendacji I (brak dowodów)
European Cystic Fibrosis Society (ECFS) [10]	2012	Ogólnosiwiatowe	<p>Zalecane leczenie przewlekłego zakażenia płuc wywołanego przez <i>P. aeruginosa</i> u pacjentów z CF:</p> <ul style="list-style-type: none"> antybiotykoterapia wziewna (tobramycyna (TIS) w dawce 300 mg nebulizacji 2 razy/dobę co 2 miesiące, inne postacie tobramycyny np. Bramitob ta sama dawka całkowita, tobramycyna DPI np. TOBI Podhaler, TIP w dawce 112 mg inhalacji 2 razy/dobę w zmiennych cyklach 28-dniowych z następującym 28-dniowym okresem bez leczenia); aztreonam lizyna w inhalacji (Cayston) 75 mg 3 razy/dobę z min czasem przerwy 4 h pomiędzy inhalacjami w zmiennych cyklach 28-dniowych z następującym 28-dniowym okresem bez leczenia; kolistymet sodowy (Colobreathe®) DPI w dawce 125 mg 2 razy/dobę; kolistyna w postaci roztworu do inhalacji. <p>Zmiana terapii u pacjentów z CF z przewlekłym zakażeniem <i>P. aeruginosa</i> powinna być rozważona w przypadku występowania częstych ciężkich zaostrzeń choroby lub nagłego pogorszenia się czynności płuc. Na podstawie obserwacji in vitro i badań na zwierzętach pomocna może być terapia skojarzona różnych antybiotyków u danego pacjenta z CF w leczeniu przewlekłych zakażeń <i>P. aeruginosa</i>.</p>

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydzą, w wieku ≥ 6 lat – analiza problemu decyzyjnego

Autor wytycznych	Rok	Kraj	Schematy leczenia
European Respiratory Society i International Society for Aerosols in Medicine (ERS/ISAM) [27]	2011	Ogólno-światowe	W leczeniu zaostrzeń przewlekłych zakażeń <i>P. aeruginosa</i> stosuje się antybiotyki dożylnie przez 10-14 dni (aż do ustąpienia objawów i poprawy czynności płuc, lecz nie dłużej niż 3 tygodnie (wyjątkowe przypadki)) i brak dowodów na leczenie jedynie antybiotykami wziewnie Zalecane leczenie zakażenia płuc wywołanego przez <i>P. aeruginosa</i> u pacjentów z CF: <ul style="list-style-type: none"> • tobramycyna (roztwór do inhalacji, DPI); • kolistyna (roztwór do inhalacji); • aztreonam (roztwór do inhalacji); Ponadto u chorych z mukowiscydzą stosuje się: <ul style="list-style-type: none"> • hipertoniczny roztwór soli (7% NaCl) w nebulizacji • dornazę alfa

3. INTERWENCJA OCENIANA

3.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Colobreathe® w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych (1662500 j.m. równych w przybliżeniu 125 mg kolistymetatu sodowego) i stosowany dwa razy na dobę.

Grupa farmakoterapeutyczna: standardowe i inne środki przeciwbakteryjne, kod ATC: J 01 XB 01 [4]. W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu wnioskowanego produktu leczniczego Colobreathe® na terytorium Unii Europejskiej [4].

Tabela 9. Podstawowe informacje rejestracyjne

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Colobreathe®
Postać farmaceutyczna	proszek do inhalacji, kapsułka twarda (proszek do inhalacji)
Skład jakościowy i ilościowy	Każda kapsułka zawiera 1662500 j.m, co równa się w przybliżeniu 125 mg kolistymetatu sodowego
Wygląd produktu leczniczego	Twarde, przezroczyste, żelatynowe kapsułki zawierające drobny biały proszek
Rodzaj i zawartość opakowania*	Opakowania zawierające 8 lub 56 twardych kapsułek*. Kapsułki umieszczone są w aluminiowych blistrach, w każdym listku opakowania znajduje się 8 lub 14 twardych kapsułek. W skład blistra wchodzi poliamid orientowany (OPA)/aluminium/chlorek poliwinylu (PVC) ze zdejmowaną folią kryjącą z poliestru/aluminium. Każde opakowanie z 56 kapsułkami zawiera jeden inhalator proszkowy Turbospin oraz 7 listków po 8 kapsułek lub jeden inhalator proszkowy Turbospin oraz 4 listki po 14 kapsułek (56 twardych kapsułek), które wystarczają na 4 tygodnie korzystania. Każde opakowanie z 8 kapsułkami zawiera jeden inhalator proszkowy Turbospin oraz 1 listek z 8 twardymi kapsułkami wystarczającymi na 4 dni korzystania.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/11/747/001 56 twardych kapsułek (4 listków po 14 kapsułek) EU/1/11/747/002 8 twardych kapsułek (1 listek po 8 kapsułek) EU/1/11/747/003 56 twardych kapsułek (7 listków po 8 kapsułek)
Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	13/02/2012
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL	30/06/2015

*Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie

3.1.1. Substancja czynna i mechanizm działania

Substancją czynną ocenianego produktu leczniczego jest kolistymetat sodowy – cykliczny antybiotyk polipeptydowy pochodzący ze szczepu *Bacillus polymyxa var. colistinus* i należący do grupy polimyksyn.

Polimyksyny działając na fosfolipidy i lipopolisacharydy błony komórkowej uszkadzają błonę cytoplazmatyczną komórki bakteryjnej, co prowadzi do zmiany integralności osmotycznej błony cytoplazmatycznej. Następuje wyciek składników z wnętrza komórki, a następnie jej śmierć. Polimyksyny działają wybiórczo na bakterie Gram-ujemne, które posiadają hydrofobową błonę zewnętrzną tj. *Pseudomonas aeruginosa*.

Poniżej w tabeli zestawiono bakterie zwykle wrażliwe oraz odporne na kolistymetat sodowy.

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza problemu decyzyjnego

Tabela 10. Gatunki bakterii wrażliwych i opornych na kolistymetat sodowy [30]

Bakterie zwykle wrażliwe	Bakterie, których oporność nabyta może stanowić problem	Bakterie naturalnie odporne
<i>Acinetobacter spp.</i>		<i>Brucella spp.</i>
<i>Citrobacter spp.</i>		<i>Burkholderia cepacia</i> oraz pokrewne szczepy
<i>Escherichia coli</i>	<i>Enterobacter spp.</i>	<i>Neisseria spp.</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Proteus spp.</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Providencia spp.</i>
		<i>Serratia spp.</i>
		Bakterie beztlenowe
		Wszystkie bakterie Gram-dodatnie

Bakterie odporne charakteryzują się zmodyfikowanymi grupami fosforanowymi w lipopolisacharydzie, które są zastępowane etanoloaminą lub aminoarabinozą. W przypadku naturalnie opornych bakterii Gram-ujemnych, takich jak *Proteus mirabilis* i *Burkholderia cepacia*, wszystkie lipidy fosforanowe są zastąpione etanoloaminą lub aminoarabinozą.

Między kolistymetatem sodowym a polimyksyną B można spodziewać się wystąpienia oporności krzyżowej. Jako że mechanizm działania polimyksyn różni się od innych środków o działaniu antybakteryjnym, oporność na kolistynę i polimyksyny powodowana samodzielnie przez wyżej wymieniony mechanizm nie byłaby spodziewana wśród leków z innych grup.

Epidemiologiczna wartość graniczna (ECOFF) kolistymetatu sodowego dla *Pseudomonas aeruginosa* (rozdzielając między szczepami typu dzikiego i szczepami wyizolowanymi z nabytymi cechami odporności) wynosi 4 mg/ml.

Wchłanianie kolistymetatu z płuc po podaniu wziewnym produktu leczniczego Colobreathe® jest nieznaczne (po 7 dniach terapii u dorosłych, młodzieży i dzieci z mukowiscydozą średnie wartości C_{max} całkowitego kolistymetatu wynosiły maksymalnie 455 ng/ml (średnia u dorosłych); wartość T_{max} całkowitego kolistymetatu wynosiła od 0,5 do 1 godziny po podaniu dawki). We wszystkich grupach wiekowych obserwowano duże zróżnicowanie w zakresie farmakokinetyki. W związku z tym modyfikację dawki u pacjentów w młodym wieku uważa się za niepotrzebną. We wszystkich grupach wiekowych w płwocinie po 1 godzinie po podaniu w dniu 8. po podawaniu dwa razy na dobę przez 7 dni obserwowano duże stężenia całkowitej wolnej kolistyny (średnia 23,5 mg/l) i całkowitego kolistymetatu (średnia 178 mg/l).

Polimyksyny odkładają się w wątrobie, nerkach, mózgu, sercu i mięśniach (niski stopień wiązania z białkami). Badanie w grupie pacjentów cierpiących na CF wykazało stałą objętość dystrybucji wielkości 0,09 l/kg.

Kolistymetat sodowy w warunkach *in vivo* jest przekształcany w zasadę. Ponieważ do 80% podanej pozajelitowo dawki może zostać wykryte w moczu w postaci niezmienionej i nie stwierdza się wydalania drogą żółciową, można założyć, że pozostała część leku jest inaktywowana w tkankach. Badanie wchłaniania ogólnoustrojowego wykazało minimalne wydalanie z moczem. Ilość wydalana w moczu w postaci kolistymetatu sodowego i kolistyny była mniejsza niż 3% dawki produktu Colobreathe®. Dlatego też modyfikacja dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest uważana za konieczną. Szacowane średnie końcowe okresy półtrwania dla całkowitego kolistymetatu sodowego i całkowitej wolnej kolistyny wynosiły odpowiednio 3,0 i 6,4 godziny [4].

3.1.2. Wskazanie do stosowania

Produkt leczniczy Colobreathe® jest wskazany w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku 6 lat i powyżej. Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia dotyczące odpowiedniego stosowania środków przeciwbakteryjnych [4].

3.1.3. Dawkowanie i sposób podania [4]

Lekarz lub inny pracownik służby zdrowia powinien zademonstrować pacjentowi, jak używać inhalatora, aby zapewnić prawidłowe podawanie leku. Podanie pierwszej dawki powinno się odbyć pod nadzorem lekarza.

Skuteczność Colobreathe® została udowodniona w ramach badania trwającego 24 tygodnie. Jeśli lekarz stwierdzi skuteczność leczenia – może ono być przedłużone ponad 24 tygodnie.

Dawkowanie u dorosłych, dzieci i młodzieży od 6 roku życia jest takie same:

jedna kapsułka wziewnie dwa razy na dobę (przerwa pomiędzy przyjmowaniem dawek powinna być jak najbardziej zbliżona do 12 godzin).

U dzieci w wieku poniżej 6 lat nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Colobreathe® z uwagi na brak dostępnych danych.

Specjalne grupy pacjentów:

Niewydolność nerek

Brak konieczności modyfikowania przyjmowanej dawki.

Niewydolność wątroby

Brak konieczności modyfikowania przyjmowanej dawki.

Sposób podawania

Wyłącznie do podania wziewnego. Kapsułki Colobreathe® przeznaczone są jedynie do użytku wraz z inhalatorem proszkowym Turbospin®. Jeśli pacjent stosuje inne terapie, ich przyjmowanie powinno przebiegać w następującym porządku:

- Wziewne leki rozszerzające oskrzela
- Fizjoterapia klatki piersiowej
- Inne wziewne produkty lecznicze
- Colobreathe®.

3.1.4. Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem do stosowania produktu Colobreathe® jest nadwrażliwość na substancje aktywne siarczan kolastyny lub polimiksynę B [4].

3.1.5. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania [4]

Skurcz oskrzeli i kaszel

Po zastosowaniu inhalacji wystąpić może skurcz oskrzeli lub kaszel. Reakcje te zazwyczaj zanikają lub stają się mniej uciążliwe w czasie stosowania produktu leczniczego. Pozytywny wpływ na powyższe reakcje może mieć również odpowiednia, poprzedzająca leczenie terapia za pomocą beta2- mimetyków przed inhalacją suchego proszku kolistymetatu lub po niej. Jeśli skurcz oskrzeli lub kaszel będą nadal uciążliwe, należy rozważyć odstawienie leku.

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza problemu decyzyjnego

Krwioplucie

Krwioplucie jest powikłaniem w mukowiscydozie, występującym częściej u osób dorosłych. Podawanie Colobreathe® u pacjentów z klinicznie istotnym krwiopluciem powinno być podejmowane lub kontynuowane jedynie wtedy, gdy korzyści z podjętego leczenia przeważają nad ryzykiem wywołania dalszych krwotoków.

Zaostrzenia zmian chorobowych układu oddechowego

W razie zaostrzenia zmian chorobowych układu oddechowego, należy rozważyć dodatkową terapię antybiotykami dożylnymi lub doustnymi.

Nadkażenie grzybicze jamy ustnej

Po każdorazowej inhalacji produktu leczniczego Colobreathe® należy przepłukać jamę ustną wodą. Wody tej nie należy połykać. Przepłukiwanie może zmniejszyć ryzyko nadkażenia grzybiczego jamy ustnej w trakcie leczenia, jak również ograniczyć nieprzyjemny posmak kojarzony z kolistymetatem sodowym.

Nefrotoksyczność/neurotoksyczność

Możliwa jest bardzo mała absorpcja kolistymetatu drogą płucną podczas podawania wziewnego Colobreathe®. Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Colobreathe® pacjentom ze znaną tendencją do zdarzeń nefrotoksycznych lub neurotoksycznych. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Colobreathe® i kolistymetatu sodowego przyjmowanego pozajelitowo lub przez nebulizator. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kolistymetatu sodowego i substancji potencjalnie nefrotoksycznych lub neurotoksycznych, w tym niedepolaryzujących środków zwiotczających mięśnie.

Inne

Colobreathe® powinien być stosowany z zachowaniem środków szczególnej ostrożności w przypadku pacjentów z miastenią z uwagi na potencjał leku do blokowania przewodnictwa nerwowomięśniowego. Kolistymetat sodowy należy stosować z zachowaniem środków szczególnej ostrożności u pacjentów z porfirią.

Ciąża i karmienie piersią

Brak danych dotyczących wziewnego stosowania kolistymetatu sodowego u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach po podaniu parenteralnym wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Badania przeprowadzone z pojedynczą dawką dożylną u kobiet w ciąży wykazały, że kolistymetat sodowy przenika przez łożysko, a tym samym potencjalnie może wywierać toksyczny wpływ na płód, jeśli zostanie podany w trakcie ciąży. Kolistymetat sodowy powinien być stosowany w trakcie ciąży jedynie w przypadku, gdy korzyści dla matki płynące z jego stosowania przewyższają ryzyko dla płodu. Wchłonięty kolistymetat sodowy może przedostać się do mleka karmiącej matki. Należy podjąć decyzję, czy kontynuować/przerwać karmienie piersią lub kontynuować/przerwać leczenie kolistymetatem sodowym, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści dla matki z leczenia kolistymetatem.

3.1.6. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji [4]

Brak doświadczeń w stosowaniu Colobreathe® razem z innymi przeciwbakteryjnymi środkami do inhalacji.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z innymi postaciami kolistymetatu, ponieważ doświadczenie w zakresie takiego stosowania jest ograniczone i istnieje możliwość kumulacji toksycznego działania leków.

Nie przeprowadzono badań *in vivo* dotyczących interakcji.

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza problemu decyzyjnego

Kolistymetat sodowy i kolistyna zostały poddane badaniom *in vitro* w celu określenia wpływu na ekspresję enzymów cytochromu P450 (CYP) w ramach leczenia pierwotnych hodowli komórkowych świeżo izolowanych ludzkich hepatocytów. Leczenie za pomocą kolistymetatu sodowego lub kolistyny nie indukowało aktywności żadnego z testowanych enzymów (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ani 3A4/5). Jednoczesne stosowanie wziewnego kolistymetatu sodowego z innymi produktami leczniczymi o możliwym działaniu nefrotoksycznym lub neurotoksycznym, takimi jak antybiotyki aminoglikozydowe lub produkty blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, takimi jak kuraryny, należy podejmować z zachowaniem ostrożności.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kolistymetatu sodowego i antybiotyków makrolidowych (na przykład azytromycyny i klarytromycyny) lub fluorochinolanów (na przykład norfloksacyny i cyproflaksacyny) w przypadku pacjentów z miastenią.

3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla rozważanej technologii medycznej – Colobreathe® biorąc pod uwagę zarówno nazwę handlową produktu jak i nazwę substancji czynnej – kolistymetat sodowy.

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [31], *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) [32], *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* (PTAC) [33], *The Scottish Medicines Consortium* (SMC) [34], *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) [35], *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) i *Canadian Expert Drug Advisory Committee* (CEDAC) [36], *Haute Autorité de Santé* (HAS) [37] i *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG) [38].

Pozytywne rekomendacje refundacyjne dla Colobreathe® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *P. aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą odnaleziono na stronach: NICE [19] oraz HAS [39] szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej [Tabela 11].

Colobreathe® (kolistymetaz sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza problemu decyzyjnego

Tabela 11. Rekomendacje dotyczące refundacji Colobreathe® w Polsce i na świecie.

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Interwencja	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
Rekomendacje zagraniczne					
NICE	Anglia i Walia/2013 [19]	Colobreathe® (kolistymetaz sodowy DPI)	Leczenie przewlekłego zakażenia płuc spowodowanego przez <i>P. aeruginosa</i> u chorych na mukowiscydozę jeśli: -pacjenci mogliby nadal odnosić korzyść kliniczną z leczenia kolistymetatem sodowym jednak nie tolerują go w postaci do nebulizacji i z tego względu rozważana byłaby u nich terapia tobramycyną	pozytywna	Rekomendacja na podstawie efektywności kosztów
HAS	Francja/2013 [39]	Colobreathe® (kolistymetaz sodowy, DPI)	Leczenie przewlekłego zakażenia płuc spowodowanego przez <i>P. aeruginosa</i> u chorych na mukowiscydozę, jeśli nie możliwe jest zastosowanie u tych pacjentów innej metody leczenia	pozytywna	Rekomendacja na podstawie efektywności klinicznej (z uwagi na brak porównania skuteczności terapii z kolistyną (roztwór do nebulizacji) oraz ze względu na nieco gorszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do tego profilu tobramycyny i kolistyny w postaci roztworu do nebulizacji, Colobreathe® powinien być stosowany w drugiej linii leczenia przewlekłego zakażenia płuc wywołanego <i>P. aeruginosa</i> u chorych na CF w wieku 6 lat i powyżej, gdy nie można rozważyć żadnej alternatywnej terapii)

3.3. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji

Decyzje refundacyjne analizowano w oparciu o informacje z Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (Polska) [40], National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [32], nowozelandzkiego PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency*) [41], australijskiego PBS (*Pharmaceutical Benefits Scheme*) [42], Szwedzkiego TLV (*Dental and Pharmaceutical Benefits Board*) [43], Danish Medicines Agency (Dania) [44], *College voor zorgverzekeringen - CVZ* (Holandia) [45], *Medical Product Database* (Kela; Finlandia) [46], *Open Drug Database* (niemiecka część Szwajcarii) [47], *Centre Belge d'Information Pharmaco-thérapeutique* (Belgia) [48], włoskiej *Agenzia Italiana del Farmac* [49], *Ministerio de Sanidad y Política Social* (Hiszpania) [50].

Dodatkowo w oparciu o dane nadesłane przez Zleceniodawcę ustalono iż produkt Colobreathe® objęty jest refundacją w następujących krajach Europy: Austria, Dania, Francja, Wielka Brytania, Irlandia, Belgia, Niemcy, Włochy, Luksemburg, Norwegia, Słowacja, Holandia, Hiszpania i Szwecja [51, 52]. Dodatkowo Chorwacja będzie się starała o dofinansowanie analizowanej interwencji we wrześniu. W tabeli poniżej zestawiono szczegółowe informacje odnośnie poziomu finansowania analizowanej interwencji w innych krajach.

Tabela 12. Informacje odnośnie poziomu finansowania produktu leczniczego Colobreathe® w innych krajach [51, 52]

Kraj	Refundacja (TAK/NIE)	Poziom finansowania
Austria	TAK, NIEOFICJALNA (POROZUMIENIE)	100%
Belgia	TAK	100% (Kategoria A, bez dodatkowych opłat)
Niemcy	TAK	100%
Włochy	TAK	BRAK, produkt klasy C (refundacja prawna dla pacjentów z CF)
Luksemburg	TAK	80%
Norwegia	TAK	62% (100% w przypadku osiągnięcia limitu kosztów)
Rumunia	NIE	-
Słowacja	TAK	Bd
Hiszpania	TAK	Bd
Holandia	TAK	100% [52]
Szwecja	TAK	50%, 75%, 90% lub 100%
Wielka Brytania	TAK	100%
Irlandia	TAK	100%
Węgry	TAK, OD 1 WRZEŚNIA	100%
Dania	TAK, (INDIVIDUAL PATIENT NAMED BASIS)*	Bd
Francja	TAK	100% (u pacjentów z CF)
Słowenia	NIE (trwa rozpatrywanie decyzji refundacji)	-

*W sierpniu/wrzeźniu Colobreathe® będzie się znajdował na narodowej liście leków

4. INTERWENCJE OPCJONALNE

4.1. Wybór interwencji opcjonalnych

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2, 3] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dawniej Agencję Oceny Technologii Medycznych) wytyczne HTA [1].

Zgodnie z wytycznymi HTA analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [2, 3].

Należy w tym miejscu podkreślić, iż dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków stosowanych w chorobach rzadkich związane jest z istotnymi ograniczeniami, do których należy niewątpliwie trudność wykazania aktywnego komparatora, ponieważ często oceniany lek stanowi jedyną terapię rekomendowaną w rozpatrywanym wskazaniu. Jest to zagadnienie trudne także z uwagi na częsty brak badań porównawczych oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach. Jednocześnie ważne jest, iż przy podejmowaniu decyzji refundacyjnej w odniesieniu do leków stosowanych w chorobach rzadkich należy kierować się nie tylko tradycyjnie przyjętymi kryteriami (efektywność, bezpieczeństwo, kosztowa efektywność, dane oparte na dowodach – *evidence based data*, dostarczenie efektywnej terapii możliwie największej grupie pacjentów) [53]. Konieczne jest zorientowanie na dobro pacjenta, jego dostęp do wszystkich możliwych metod leczenia [53], stan zdrowia oraz ponoszone przez niego koszty w przypadku leków nierefundowanych [54]. Biorąc pod uwagę częsty brak alternatywnego sposobu leczenia, decyzja dotycząca refundacji leku stosowanego w chorobie rzadkiej powinna przede wszystkim zależeć od ciężkości przebiegu choroby, obecności zagrożenia życia oraz korzyści zdrowotnych wynikających ze stosowania takiej terapii [54].

Uwzględniając wskazanie rejestracyjne ocenianej interwencji jako potencjalne komparatory dla Colobreathe® (kolistymetat sodowy w postaci proszku do inhalacji) rozważano leki stosowane i zalecane przez wytyczne kliniczne oraz agencje HTA, leki finansowane i najczęściej stosowane w Polsce.

Analizę odnośnie wyboru komparatora oparto o przegląd:

- wytycznych klinicznych opublikowanych w latach 2005 – 2015 przez polskie (PTM 2009), europejskie (ECFS 2012), amerykańskie (CFF 2013), a także światowe (ECFS 2014, ERS/ISAM 2011) towarzystwa naukowe;
- rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania produktu leczniczego Colobreathe® ze środków publicznych, gdzie zawarto zalecenia dotyczące wyboru stosownego komparatora (NICE 2013, HAS 2013);

- interwencji refundowanych w Polsce (wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2015 r. - załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.27);
- danych sprzedażowych NFZ za okres czerwiec 2014 – maj 2015;
- opinii eksperta klinicznego w dziedzinie pediatrii w Polsce.

Zgodnie z wytycznymi zagranicznymi (światowymi): ECFS, CFF i ERS/ISAM aktualnie stosuje się tobramycynę i kolistynę zarówno w nebulizacji, jak i w postaci proszku do inhalacji (DPI), choć amerykańskie wytyczne wskazują na brak dowodów naukowych odnośnie skuteczności kolistyny. Jednocześnie wszystkie ww. wytyczne zagraniczne dodatkowo rekomendują aztreonam w nebulizacji. Natomiast Polskie wytyczne z 2009 roku zalecają leczenie ciągłe kolistyną w nebulizacji lub sekwencyjne tobramycyną w nebulizacji.

Agencje NICE i HAS zgodnie wskazują jako najwłaściwszy komparator kolistynę w nebulizacji (lek I wyboru), i dodatkowo tobramycynę w nebulizacji, choć NICE narzuca ograniczenie dla stosowania tobramycyny jedynie do chorych, którzy nie tolerują kolistyny w nebulizacji. Dodatkowo HAS opowiada się pozytywnie również odnośnie tobramycyny DPI oraz aztreonamu w nebulizacji.

W Polsce refundowane ze środków publicznych są: kolistyna w nebulizacji (w ramach sprzedaży aptecznej) oraz tobramycyna w nebulizacji (w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą” ICD-10 E 84) u chorych z opornością lub nietolerancją kolistyny.

Zestawienie informacji dotyczących wyboru komparatora

Poniżej w tabeli zaprezentowano podsumowanie dotyczące wyboru komparatora dla ocenianej interwencji (produkt leczniczy Colobreathe®) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *P. aeruginosa* u pacjentów z CF w wieku od 6 lat.

Zastosowano następującą ocenę (przyznaną przez analityka IA) w zależności od odpowiedzi udzielonej na postawione pytanie:

- czy lek ma identyczną formę podania jak Colobreathe® (skala od „+” do „-”; „+” wskazuje na taką samą formę podania, „-” wskazuje na inną formę podania);
- czy lek ma to samo wskazanie rejestracyjne co Colobreathe® odnoszące się do analizowanej populacji (skala od „+” do „-”; „+” wskazuje na zgodne wskazanie rejestracyjne; „+/-” wskazuje na częściową zgodność wskazania rejestracyjnego (nie wyklucza analizowanej populacji), „-” wskazuje na wskazanie niezgodne z analizowanym);
- czy lek jest zalecany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu w zidentyfikowanych czterech zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej (skala od „+” do „-”; „+” tak, „+/-” tak, ale warunkowo, „-” nie);
- czy lek jest zalecany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu w zidentyfikowanych polskich wytycznych praktyki klinicznej (skala od „+” do „-”; „+” tak, „-” nie);
- czy lek jest zalecany w przedmiotowym wskazaniu przez agencje NICE i HAS (skala od „+” do „-”; „+” tak, „+/-” tak, ale warunkowo, „-” nie);
- czy lek jest refundowany w Polsce do stosowania w przedmiotowym wskazaniu (skala od „+” do „-”; „+” tak, „+/-” tak, ale we wskazaniach niezgodnych/częściowo zgodnych z przedmiotowym, „-” nie);

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza problemu decyzyjnego

- czy lek jest rekomendowany jako komparator w opinii eksperta klinicznego (skala od „+” do „-”; „+” tak, „+/-” ewentualny (możliwy) komparator, „-” nie).

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza problemu decyzyjnego

Tabela 13. Wybór komparatora do analiz HTA – podsumowanie na podstawie wytycznych klinicznych, zagranicznych agencji HTA, statusu refundacyjnego w Polsce oraz rekomendacji eksperta klinicznego

Interwencja/ potencjalny komparator	Nazwa handlowa	Postać	Zarejestrowane wskazanie	Interwencje stosowane/rekomendowane					Komparatory wg agencji HTA			Status refundacyjny w Polsce we wskazaniu	█
				ECFS 2014 (Świat)	CFF 2013 (USA)	ECFS 2012 (Świat)	ERS/ISAM 2011 (Świat)	PTM 2009 (Polska)	NICE 2013 (Anglia i Walia)	HAS 2013 (Francja)			
Kolistyna DPI	Colobreathe®	DPI	Przewlekłe zakażenie płuc wywołane przez <i>P. aeruginosa</i> u chorych na CF w wieku ≥6 lat	+	+/- [!]**	+	Brak odniesienia	Brak odniesienia	Brak odniesienia	Brak odniesienia	-	█	
Tobramycyna w nebulizacji	Tobi, Bramitob	-	+	+	+	+	+	+	+/-	+	+(PL)	█	
Tobramycyna DPI	Tobi Podhaler	+	+	+	+	+	+	Brak odniesienia	Brak odniesienia	+	-	█	
Aztreonam w nebulizacji	Cayston	-	+	+	+	+	+	Brak odniesienia	Brak odniesienia	+	Import docelowy	█	
Kolistyna w nebulizacji	Colistin TFZ	-	+#	+	+/- [!]**	+	+	+	+	+	+(apteka)	█	
<u>Uwagi</u>				Mono- terapia lub leczenie sekwen- cyjne (zmieniając antybio- tyk)	-	Leczenie przerywane (tobramycyna) lub ciągłe (kolistyna); w wybranych przypadkach bez okresu off	-	Leczenie ciągłe kolistyną lub sekwen- cyjne tobramy- cyną (bardziej skuteczna)	Kolistyna w nebulizacji – jedyne właściwy komparator w populacji rejestracyjnej; tobramycyna byłaby rozpatrywana u chorych, którzy nie tolerują kolistyny w nebulizacji	Kolistyna w nebulizacji – najbardziej właściwy komparator (populacja rejestracyjna)	Tobramycyna refundowana pod warunkiem oporności lub nietolerancji kolistyny		

*Rekomendacja A w obturacji umiarkowanej do ciężkiej; rekomendacja B – w obturacji łagodnej; dotyczy antybiotyków wziewnych bez różnicowania nabulizacji i DPI

**Brak wystarczających danych do sformułowania rekomendacji (*insufficient evidence*);

Brak ograniczenia wiekowego w zarejestrowanym wskazaniu

Nd – nie dotyczy; PL – program lekowy; RCT – randomizowane próby kliniczne; DPI – proszek do inhalacji; CF - mukowiscydoza

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza problemu decyzyjnego

Poniżej zestawiono dodatkowo częstości stosowania leków na podstawie wielkości sprzedażowych NFZ za okres czerwiec 2014 – maj 2015 r.

Tabela 14. Wielkość sprzedaży tobramycyny i kolistyny (postać: roztwór do inhalacji) leków refundowanych – liczba opakowań w sztukach, dane NFZ za okres czerwiec 2014-maj 2015 r.) [56 - 68]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Dane NFZ	
		Wielkość sprzedaży (liczba opakowań w szt.)	Wielkość sprzedaży (liczba DDD)
Tobramycyna	Tobi, płyn do inhalacji z nebulizatora, 300 mg/5 ml, 56 amp.a 5 ml	71	3976
	Bramitob, roztwór do nebulizacji, 300 mg/4 ml, 56 poj.a 4 ml	430	24080
Kolistyna	Colistin TZF, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji lub inhalacji, 1000000 U, 20 fiol.s.subs.	11 462	76412

Jak można zauważyć z powyższej tabeli, [redacted] najczęściej stosowaną interwencją u chorych z CF z zakażeniem płuc przez *P. aeruginosa* w wieku 6 lat i więcej jest kolistyna w nebulizacji. Natomiast tobramycyna stosowana jest w zależności od tolerancji na kolistynę w ramach programu lekowego znacznie rzadziej. Również na podstawie pracy doktorskiej *Stężowkiej-Kubiak z 2011 roku* znacznie częściej (34,4% chorych) stosowano kolistynę w porównaniu do tobramycyny w inhalacji (5,2% chorych) [17].

Dodatkowo, zgodnie z wytycznymi EMA z 2009 roku odnośnie wyboru komparatorów w badaniach klinicznych dotyczących leczenia przewlekłych zakażeń wywołanych przez *P. aeruginosa* u chorych na mukowiscydozę, komparatorem powinna być aktywna interwencja (włączając tobramycynę podawaną wziewnie i okresowo dożylnie antybiotyki), a nie placebo [55].

Z przeprowadzonej analizy dotyczącej wyboru technologii alternatywnej (komparatora) dla ocenianej interwencji (produkt leczniczy Colobreathe®) wynika, że postępowaniem stanowiącym w Polsce aktualną i jednocześnie finansowaną praktykę kliniczną jest – w docelowej grupie chorych – stosowanie kolistyny w nebulizacji oraz w grupie chorych z nietolerancją kolistyny w nebulizacji – stosowanie tobramycyny w nebulizacji. Są to jednocześnie postępowania zgodne z polskimi i międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi [redacted]

Wybrane komparatory

Mając na uwadze standardy i wytyczne (polskie i zagraniczne) postępowania klinicznego w analizowanych wskazaniach, jak również opinię eksperta klinicznego oraz formę podania leku (nebulizacja, DPI), zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, refundację leku ze środków publicznych w Polsce, specyfikę problemu zdrowotnego, a także stopień wykorzystania leku (dane NFZ), jako ostateczne komparatory do analiz HTA dla kolistyny DPI (Colobreathe®) wybrano:

- kolistynę w nebulizacji
oraz
- tobramycynę w nebulizacji.

Tobramycyna DPI, rozważana jako potencjalny komparator (ta sama droga podania co analizowana interwencja), ostatecznie nie spełniła kryteriów wyboru głównie ze względu na brak jej stosowania w polskiej praktyce klinicznej, brak rekomendacji PTM oraz brak refundacji w Polsce. Aztreonam w nebulizacji również nie

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza problemu decyzyjnego

został wybrany jako komparator, gdyż nie jest zalecany w Polsce, a jego refundacja jest ograniczona (w ramach importu docelowego).

Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie poszczególnych terapii jako komparatory zestawiono poniżej.

Tabela 15. Wybrane komparatory (technologie opcjonalne) z uzasadnieniem

Wskazanie	Uzasadnienie
Kolistyna w nebulizacji	<ul style="list-style-type: none"> • refundowana w sprzedaży aptecznej w Polsce we wnioskowanym wskazaniu; • stosowana w analizowanym wskazaniu (na podstawie danych z ChPL); • rekomendowana w wytycznych praktyki klinicznej polskich oraz zagranicznych w przedmiotowym wskazaniu; • rekomendowana przez zagraniczne agencje HTA w przedmiotowym wskazaniu; • właściwy komparator na podstawie konsultacji z ekspertem medycznym; • najczęściej stosowany w Polsce w przedmiotowym wskazaniu; • duży stopień wykorzystania (na podstawie danych NFZ);
Tobramycyna w nebulizacji	<ul style="list-style-type: none"> • refundowana w Polsce w ramach programu lekowego: "Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą" ICD-10 E 84, u chorych z opornością lub nietolerancją kolistyny; • stosowana w analizowanym wskazaniu (na podstawie danych z ChPL); • rekomendowana w wytycznych praktyki klinicznej polskich oraz zagranicznych w przedmiotowym wskazaniu; • rekomendowana przez zagraniczne agencje HTA w przedmiotowym wskazaniu; • właściwy komparator na podstawie opinii eksperta medycznego;

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane procedury, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [2, 3], jak i zalecenia wytycznych AOTM (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, leki najczęściej stosowane w Polsce) [1]

Charakterystykę poszczególnych leków, stanowiących technologie opcjonalne wobec ocenianej, w tym sposób i poziom finansowania produktów leczniczych zawierających poszczególne substancje czynne, przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

4.2. Kolistyna w nebulizacji (kolistymetat sodowy, Colistin TZF) [69]

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, polimiksyne. Kod ATC: J 01 XB 01

Wskazania

Kolistyna w nebulizacji jest wskazana:

- w ciężkich zakażeniach ogólnoustrojowych i układowych wywołanych przez wrażliwe szczepy bakterii Gram-ujemnych, jeśli rutynowo stosowane antybiotyki są przeciwwskazane lub nieskuteczne;
- w postaci inhalacji jako leczenie wspomagające doustną lub parenteralną antybiotykoterapię zakażeń dolnych dróg oddechowych u pacjentów z mukowiscydozą

Dawkowanie i sposób podawania

Dawka zależy od ciężkości zakażenia, wrażliwości drobnoustroju wywołującego zakażenie, stanu pacjenta, wieku i masy ciała oraz czynności nerek.

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza problemu decyzyjnego

Podanie dożylne

Pacjenci o masie ciała do 60 kg: 50000 j.m./kg mc. (4 mg/kg mc.) maksymalnie do 75000 j.m./kg mc. (6 mg/kg mc.) na dobę, w 3 dawkach podzielonych (co 8 h).

Pacjenci o masie ciała powyżej 60 kg: 1 – 2 mln j.m./kg mc. 3 razy na dobę (co 8 h). Maksymalna dobową dawkę wynosi 6 mln j.m.

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek, mukowiscydozą oraz u noworodków zaleca się monitorowanie stężenia kolistymetatu sodowego. Uważa się, że w większości zakażeń wystarczające jest stężenie 125 do 200 j.m./ml (10 do 15 µg/ml). W ChPL podano proponowany schemat dawkowania.

Leczenie trwa co najmniej 5 dni. U pacjentów z mukowiscydozą, zwłaszcza w zaostrzeniu choroby leczenie należy kontynuować przez 12 dni.

Podanie w inhalacjach

Dawkę kolistymetatu sodowego w postaci inhalacji należy ustalić indywidualnie, w zależności od reakcji pacjenta.

Dzieci w wieku poniżej 2 lat: 500 000 do 1 mln j.m. 2 razy na dobę.

Dzieci w wieku powyżej 2 lat i dorośli: 1 mln – 2 mln j.m. 2 razy na dobę.

Sposób podawania

Kolistymetat sodowy można podawać dożylnie (we wstrzyknięciach lub infuzji), domięśniowo oraz w postaci inhalacji.

Roztwór do inhalacji należy przygotować w odpowiednim inhalatorze (dostępny w aptekach)

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na kolistymetat sodowy lub inne polimyksyny, lub którykolwiek składnik preparatu.

Miastenia.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów z niewydolnością nerek należy zmniejszyć dawkę leku odpowiednio do stopnia niewydolności nerek.

Przekraczanie zalecanych dawek kolistymetatu sodowego może spowodować niewydolność nerek lub neurotoksyczność.

W czasie leczenia zaleca się kontrolowanie obrazu krwi oraz stężenie azotu pozabiałkowego w surowicy krwi, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek, mukowiscydozą, noworodków i pacjentów otrzymujących wysokie dawki leku.

U pacjentów otrzymujących kolistymetat sodowy w postaci inhalacji niekiedy może wystąpić skurcz oskrzeli. Zapobieganie lub leczenie skurczu oskrzeli polega na podawaniu odpowiedniego leku z grupy agonistów receptorów beta2-adrenergicznych.

Szczególne ostrożności podczas stosowania kolistymetatu sodowego należy zachować u pacjentów z porfirią.

Finansowanie

Obecnie w wykazie leków refundowanych [72] figuruje jeden produkt leczniczy zawierający kolistynę (Colistin TZF, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji lub inhalacji, 1mln j.m.), refundowany w ramach

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza problemu decyzyjnego

grupy limitowej 106.0 „Antybiotyki peptydowe – kolistyna”; kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

W tabeli poniżej przedstawiono refundowany produkt leczniczy, wraz ze szczegółowym określeniem sposobu i poziomu finansowania.

Colobreathe® (kolistymetaz sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza problemu decyzyjnego

Tabela 16. Produkty lecznicze zawierające kolistynę, refundowane w Polsce w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą [72]

Kod EAN	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Substancja czynna: <i>colistinum</i>								
5909990366514	Colistin TZF, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji lub inhalacji, 1000000 U	106.0, Antybiotyki peptydowe - kolistyna	259,20	291,46	291,46	Mukowiscydoza	ryczałt	3,20

4.3. Tobramycyna w nebulizacji (np. Tobi, Bramitob) [70, 71]

Grupa farmakoterapeutyczna: aminoglikozydy przeciwbakteryjne. Kod ATC: J 01 GB 01

Mechanizm działania

Tobramycyna jest antybiotykiem aminoglikozydowym wytwarzanym przez *Streptomyces tenebrarius*. Tobramycyna działa głównie poprzez zaburzenie syntezy białka, co prowadzi do zmian przepuszczalności błony komórkowej, postępującego zniszczenia otoczki komórki i w końcu do śmierci komórki. Tobramycyna ma działanie bakteriobójcze w stężeniach równych lub nieznacznie przewyższających stężenia hamujące wzrost.

Konieczne jest, by stężenie tobramycyny w płwocinie po podaniu wziewnym było odpowiednio 10- i 25-krotnie większe niż minimalne stężenie hamujące (MIC, ang. *minimal inhibitory concentration*) odpowiednio wzrost i aktywność bakterii *P. aeruginosa*. Jeśli brak konwencjonalnych wartości granicznych dotyczących wrażliwości na lek podany metodą nebulizacji, należy zachować ostrożność określając, czy drobnoustrój jest wrażliwy, czy odporny na tobramycynę podaną wziewnie z nebulizatora. Głównym mechanizmem oporności na aminoglikozydy, obserwowanym u bakterii *P. aeruginosa* wyizolowanych od pacjentów z mukowiscydozą z przewlekłym zakażeniem bakteryjnym, jest nieprzepuszczalność błony, określona jako ogólny brak wrażliwości na wszystkie aminoglikozydy. Wykazano, że *P. aeruginosa* wyizolowane od pacjentów z mukowiscydozą, przejawiają adaptacyjną oporność na aminoglikozydy, charakteryzującą się powrotem do wrażliwości po odstawieniu antybiotyku.

Wskazania

Tobramycyna w nebulizacji jest wskazana:

- w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6 lat i powyżej.

Dawkowanie i sposób podawania

Tobramycyna do nebulizacji (np. produkt leczniczy Bramitob i Tobi) jest przeznaczona wyłącznie do podawania drogą wziewną, nie zaś do podawania drogą pozajelitową.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania produktów leczniczych o działaniu przeciwbakteryjnym.

Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą.

Zalecana dawka dla dorosłych i dzieci w wieku od 6 lat to zawartość jednego pojemnika jednodawkowego (300 mg) dwa razy na dobę (rano i wieczorem) przez 28 dni. Przerwa pomiędzy kolejnymi dawkami powinna wynosić 12 godzin. Po 28 dniach leczenia należy odstawić lek na okres następujących 28 dni. Należy przestrzegać cykli 28-dniowego aktywnego leczenia na przemian z 28-dniową przerwą w podawaniu leku (28 dni leczenia na zmianę z 28 dniami bez podawania leku).

Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Nie wykazano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu u pacjentów w wieku poniżej 6 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku

Tobramycynę należy stosować z zachowaniem środków ostrożności u pacjentów w podeszłym wieku, u których może być zaburzona czynność nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Tobramycynę należy stosować z zachowaniem środków ostrożności u pacjentów, u których rozpoznano lub podejrzewa się zaburzenia czynności nerek. Jeśli wystąpią objawy neurotoksyczności, leczenie produktem

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza problemu decyzyjnego

Bramitob należy przerwać do chwili, gdy stężenie tobramycyny w surowicy zmniejszy się do wartości poniżej 1 µg/ml.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie jest konieczna modyfikacja dawki produktu leczniczego Bramitob u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Dawkowania nie ustala się w zależności od masy ciała pacjenta. Każdemu pacjentowi podaje się zawartość jednego pojemnika jednodawkowego produktu leczniczego Bramitob/Tobi (300 mg tobramycyny) dwa razy na dobę.

Leczenie tobramycyną należy kontynuować cyklicznie, dopóki w opinii lekarza pacjent odnosi korzyści kliniczne ze stosowania produktu leczniczego w ramach schematu leczenia. Jeśli nastąpi widoczne pogorszenie klinicznego stanu płuc, należy rozważyć wprowadzenie dodatkowego leczenia przeciwko bakteriom *Pseudomonas*.

Sposób podawania

Jednodawkowy pojemnik należy otworzyć tuż przed użyciem. Wszelkie pozostałości roztworu, który nie został od razu zużyty, należy wyrzucić i nie przechowywać do ponownego użycia.

Bramitob należy podawać z zachowaniem ogólnych standardów dotyczących higieny. Stosowany sprzęt powinien być czysty i sprawny; nebulizator, który jest przeznaczony wyłącznie do osobistego użytku, należy utrzymywać w czystości i regularnie dezynfekować.

Informacje dotyczące czyszczenia i dezynfekcji nebulizatora zamieszczone są w instrukcji obsługi nebulizatora.

Maksymalna tolerowana dawka dobową

Nie określono maksymalnej tolerowanej dawki dobowej produktu leczniczego Bramitob/Tobi.

Podczas podawania tobramycyny drogą wziewną pacjent siedzi lub stoi prosto, oddychając normalnie przez ustnik nebulizatora. Klamerki na nos mogą ułatwić pacjentowi oddychanie ustami. Pacjent powinien kontynuować standardowy schemat postępowania w zakresie fizjoterapii klatki piersiowej. Jeśli zajdzie konieczność kliniczna, należy kontynuować przyjmowanie odpowiednich leków rozszerzających oskrzela. U pacjentów otrzymujących kilka różnych leków działających na układ oddechowy, zaleca się, aby przyjmować w następującej kolejności: lek rozszerzający oskrzela, zabieg fizjoterapii, inne leki przyjmowane drogą wziewną i na końcu Bramitob/Tobi.

Produktu leczniczego nie należy mieszać z innymi lekami podawanymi drogą wziewną.

Przeciwwskazania

Podawanie tobramycyny wziewnie jest przeciwwskazane u wszystkich pacjentów z nadwrażliwością na tobramycynę, na jakikolwiek inny aminoglikozyd lub na jakikolwiek składnik pomocniczy leku.

Bramitob jest również przeciwwskazany u pacjentów otrzymujących silne leki moczopędne, takie jak: furosemid lub kwas etakrynowy, które wykazują działanie ototoksyczne.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Ostrzeżenia ogólne

Podczas stosowania tobramycyny należy zachować ostrożność, jeśli u pacjenta stwierdzono lub podejrzewa się zaburzenia czynności nerek, słuchu, zaburzeniami układu przedsionkowego lub przewodnictwa nerwowo-mięśniowego lub występuje ciężkie, czynne krwiotłucie.

Jeśli u pacjenta rozpoznano lub podejrzewa się zaburzenia czynności nerek lub jeśli początkowo prawidłowa czynność nerek uległa zaburzeniu w trakcie leczenia tobramycyną, należy dokładnie kontrolować czynność

nerek oraz czynność ósmego nerwu czaszkowego. Jeśli wystąpią objawy wskazujące na zaburzenie czynności nerek, układu przedsionkowego i (lub) słuchu, należy przerwać podawanie lub zmodyfikować dawkowanie leku.

Aby kontrolować stężenie tobramycyny w surowicy, krew należy pobierać tylko z żyły, a nie z palca, gdyż metoda ta nie jest zatwierdzona. Zaobserwowano, że zanieczyszczenie skóry palców tobramycyną, które następuje w trakcie przygotowania leku do nebulizacji, może być przyczyną zafałszowanych wyników badań wskazujących na zwiększone stężenie leku we krwi. Zanieczyszczenia tego nie da się do końca usunąć podczas mycia rąk przed pobraniem krwi do badań.

Skurcz oskrzeli

Po podaniu leków drogą wziewną może wystąpić skurcz oskrzeli, o czym donoszono po podaniu tobramycyny metodą nebulizacji. Pierwszą dawkę produktu leczniczego Bramitob/Tobi należy podawać pod nadzorem lekarskim, a jeśli pacjent już stosuje lek rozszerzający oskrzela, powinien go przyjąć przed nebulizacją. Przed i po nebulizacji należy określić pierwszosekundową wymuszoną objętość wydechu (FEV1, ang. *forced expiratory volume in 1 second*). Jeśli u pacjenta nieprzyjmującego leku rozszerzającego oskrzela wystąpią objawy świadczące o wystąpieniu skurczu oskrzeli wywołanego leczeniem tobramycyną, badanie należy powtórzyć innym razem, podając lek rozszerzający oskrzela. Wystąpienie skurczu oskrzeli po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela może świadczyć o reakcji alergicznej. Jeśli podejrzewa się występowanie reakcji alergicznej, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Bramitob/Tobi. Skurcz oskrzeli należy odpowiednio leczyć.

Zaburzenia przewodnictwa nerwowo-mięśniowego

Tobramycynę należy stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności u pacjentów z zaburzeniami przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, takimi jak choroba Parkinsona i inne stany charakteryzujące się osłabieniem mięśni, w tym miastenia, ponieważ aminoglikozydy mogą zwiększać osłabienie mięśni ze względu na możliwe działanie kuraropodobne na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.

Toksyczny wpływ na nerki

Mimo że toksyczny wpływ aminoglikozydów na nerki wiązano z pozajelitowym podaniem leku, w badaniach klinicznych nie znaleziono dowodów na toksyczne działanie tobramycyny na nerki. Jeśli u pacjenta stwierdzono lub podejrzewa się występowanie zaburzeń czynności nerek, podczas stosowania tobramycyny należy zachować ostrożność oraz kontrolować stężenie tobramycyny w surowicy, tj. należy oznaczyć stężenia leku po dwóch lub trzech dawkach, aby w razie konieczności można było zmodyfikować dawkę, a także co trzy-cztery dni w trakcie leczenia. Jeśli u pacjenta nastąpi zmiana czynności nerek, należy częściej oznaczać stężenie leku we krwi i odpowiednio zmodyfikować jego dawkę lub przerwy między dawkami. Do badań klinicznych nie zakwalifikowano pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, tj. stężeniem kreatyniny w surowicy >2 mg/dl (176,8 μmol/l).

Zgodnie z obecną praktyką kliniczną zaleca się przeprowadzenie oceny czynności nerek w chwili rozpoczęcia leczenia. Ponadto czynność nerek należy okresowo ponownie ocenić, regularnie kontrolując stężenie mocznika i kreatyniny, przynajmniej po każdym 6 pełnych cyklach leczenia tobramycyną (leczenie tobramycyną podawaną metodą nebulizacji trwające 180 dni). Jeśli potwierdzi się toksyczny wpływ na nerki, leczenie tobramycyną należy przerwać aż do chwili, gdy minimalne stężenie leku w surowicy zmniejszy się poniżej 1 μg/ml. Wówczas leczenie tobramycyną można wznowić po konsultacji ze specjalistą. Jeśli pacjent otrzymuje jednocześnie aminoglikozydy drogą pozajelitową, należy go ściśle kontrolować ze względu na ryzyko kumulacji działań toksycznych.

Systematyczne kontrolowanie czynności nerek jest szczególnie ważne u pacjentów w podeszłym wieku z czynnością nerek osłabioną w takim stopniu, że wyniki rutynowych badań przesiewowych, takie jak stężenie

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza problemu decyzyjnego

mocznika lub kreatyniny w surowicy krwi, nie wskazują na zaburzenia czynności nerek. Bardziej przydatne może być oznaczenie klirensu kreatyniny.

Mocz należy badać, aby sprawdzić, czy występuje zwiększone wydalanie białek, komórek i wałeczków. Okresowo należy oznaczać stężenie kreatyniny w surowicy i klirens kreatyniny (preferowane zamiast oznaczania stężenia mocznika we krwi).

Działanie ototoksyczne

Po pozajelitowym podawaniu aminoglikozydów notowano działanie ototoksyczne, objawiające się uszkodzeniem zarówno słuchu, jak i układu przedsionkowego. Działanie toksyczne na układ przedsionkowy może objawiać się zaburzeniami równowagi, ataksją i zawrotami głowy.

Podczas kontrolowanych badań klinicznych z tobramycyną obserwowano nieznaczny niedosłuch i zawroty głowy, natomiast podczas kontrolowanych badań klinicznych z innymi lekami zawierającymi tobramycynę do podawania metodą nebulizacji, nie wystąpiło działanie ototoksyczne, określone jako uczucie utraty słuchu lub w badaniu audiometrycznym.

W otwartych badaniach klinicznych oraz w badaniach po w prowadzeniu produktu do obrotu, u niektórych pacjentów otrzymujących długotrwale w przeszłości dożylnie aminoglikozydy, wystąpiła utrata słuchu.

Lekarz powinien wziąć pod uwagę ryzyko wywołanych przez aminoglikozydy toksycznych działań na układ przedsionkowy i ślimaka i przez cały czas leczenia produktem leczniczym Bramitob/Tobi powinien kontrolować czynność narządu słuchu pacjenta. U pacjentów z czynnikami ryzyka związanymi z wcześniejszym długotrwałym leczeniem aminoglikozydami o działaniu ogólnoustrojowym, może być konieczność dokonanie oceny audiologicznej przed rozpoczęciem leczenia tobramycyną. Wystąpienie u pacjenta szumów usznych należy traktować z uwagą, ponieważ jest to objaw ototoksyczności. Jeśli podczas leczenia aminoglikozydami pacjent informuje o szumach usznych lub utracie słuchu, lekarz powinien ocenić, czy konieczność jest przeprowadzenie badań audiologicznych. Jeśli jest to możliwe, zaleca się wykonanie następujących po sobie audiogramów u leczonych długotrwale pacjentów, którzy są narażeni na szczególnie wysokie ryzyko działania ototoksycznego. Jeśli pacjent przyjmuje jednocześnie aminoglikozydy drogą pozajelitową, należy go odpowiednio kontrolować ze względu na ryzyko kumulacji działań toksycznych.

Krwioplucie

Inhalacja roztworów podawanych metodą nebulizacji może wywołać odruch kaszlu. Produkt leczniczy Bramitob/Tobi w postaci wziewnej u pacjentów z czynnym, ciężkim krwiopluciem można stosować tylko wtedy, jeśli uważa się, że korzyści z leczenia przewyższają ryzyko, w tym ryzyko dalszego krwotoku.

Oporność mikrobiologiczna

W badaniach klinicznych stwierdzono zwiększenie minimalnego stężenia aminoglikozydów hamującego wzrost szczepów *P. aeruginosa* wyizolowanych od niektórych pacjentów leczonych tobramycyną w postaci wziewnej. Istnieje teoretyczne ryzyko, że u pacjentów leczonych tobramycyną podawaną metodą nebulizacji mogą rozwinąć się szczepy *P. aeruginosa* odporne na tobramycynę podawaną dożylnie. W badaniach klinicznych brak danych dotyczących pacjentów zakażonych *Burkholderia cepacia*.

Finansowanie

Obecnie w wykazie leków refundowanych [72] figurują dwa produkty lecznicze zawierające tobramycynę (Bramitob, roztwór do nebulizacji, 300 mg/4 ml; Tobi, płyn do inhalacji z nebulizatora, 300 mg/5 ml), refundowane w ramach grupy limitowej 1081.0 „Tobramycinum”; kategoria dostępności refundacyjnej: B. Leki dostępne w ramach programu lekowego: B.27: „Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą” ICD-10 E 84. Tobramycyna w nebulizacji jest finansowana w ramach programu lekowego w grupie chorych z opornością lub nietolerancją kolistyny.

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza problemu decyzyjnego

W tabeli poniżej przedstawiono refundowane produkty lecznicze, wraz ze szczegółowym określeniem sposobu i poziomu finansowania.

Colobreathe® (kolistymetaz sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza problemu decyzyjnego

Tabela 17. Produkty lecznicze zawierające tobramycynę, refundowane w Polsce w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą [72]

Kod EAN	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hyrtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika z opisem programu lekowego określającego zakres refundacji	Poziom odpłatności [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Substancja czynna: tobramycynum								
5909990045976	Bramitob, roztwór do nebulizacji, 300 mg/4 ml	1081.0, Tobramycynum	8 316,00	8 731,80 8	8 731,80	B.27.[73]	bezpłatnie	0,0
5909991056216	Tobi, płyn do inhalacji z nebulizatora, 300 mg/5 ml	1081.0, Tobramycynum	6 685,20	7 019,46	7 019,46	B.27.[73]	bezpłatnie	0,0

5. WYNIKI ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi HTA [1], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w polskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej oraz metodologicznych wytycznych EMA, []

Zgodnie z wytycznymi EMA z 2009 roku odnośnie wyboru punktów końcowych na potrzeby oceny skuteczności nowych leków w leczeniu przewlekłych zakażeń u chorych na mukowiscydozę, wyróżniono:

- ocenę funkcji płuc – ocena zmian w zakresie parametrów spirometrycznych:
 - FEV₁ (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa, ang. *forced expiratory volume in 1 second*) – pierwszorzędowy punkt końcowy;
 - FVC (natężona pojemność życiowa, ang. *forced vital capacity*) i/lub FEF_{25/75} – możliwe drugorzędowe punkty końcowe;
- ocenę mikrobiologiczną –potencjał wykrycia opornych szczepów (włączając MIC (ang. *minimum inhibitory concentration*), stabilność opornych mutantów) oraz gęstości kolonii; wystarczający 1- miesięczny okres obserwacji – obowiązkowe drugorzędowe punkty końcowe skuteczności i bezpieczeństwa;
- ocenę zaostrzeń: odsetek pacjentów z zaostrzeniami i czas do wystąpienia zaostrzenia; liczba hospitalizacji; odsetek stosujących dożylną antybiotykoterapię i czas do zastosowania dodatkowej antybiotykoterapii, czas trwania hospitalizacji;
- ocenę parametrów fizjologicznych tj. zmiana masy ciała i zmiany LBM (ang. *lean body mass*) – u dorosłych oraz docelowa wysokość i normalna masa ciała – u dzieci ;
- ocenę jakości życia (wg zalegalizowanego i zalecanego kwestionariusza CFQR ang. *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*) [55].

Według raportu EMA z 2012 roku dodatkowym drugorzędowym punktem końcowym może być wskaźnik LCI (ang. *lung clearance index*). Specyfiką analizowanego problemu decyzyjnego jest fakt, że wnioskowany produkt leczniczy zawiera te same substancje czynne, co jeden z komparatorów, ale różni się drogą podania (DPI vs nebulizator). W związku z tym istotne znaczenie dla pełnej oceny dodatkowej korzyści lub ryzyka, wynikających z zastąpienia produktu Colistin TZF produktem Colobreathe®, będzie miało uwzględnienie parametrów związanych z użytkowaniem inhalatora/nebulizatora, w tym z opanowaniem przez chorego właściwej techniki inhalacji oraz czasu administracji leku na dawkę oraz ogółem na dobę [12].

W ramach bezpieczeństwa analizowanego produktu leczniczego EMA zaleca ocenę: zgonów, parametrów fizjologicznych tj. wpływ na wzrost i rozwój w populacji pediatrycznej, oporności na antybiotykoterapię, oporności krzyżowej pomiędzy różnymi antybiotykami, działań niepożądanych (zwłaszcza toksyczność hepatologiczna, toksyczność ze strony nerek, ototoksyczność, parestezje oraz zaburzenia przedsionkowe) oraz techniki wziewnej [55].

Jednak, należy być świadomym, iż na wymienione tutaj punkty końcowe ciąży pewne ograniczenia związane z wielkością próby niezbędną do wykazania efektywności leczenia, projektem badań klinicznych dotyczących populacji pacjentów z CF oraz brak konsensusu odnośnie definicji zaostrzeń płucnych. W miarę polepszania się standardów leczenia i wraz ze wzrostem wieku pacjentów z CF wykazanie zmian istotnych statystycznie w ocenie funkcji płuc i częstości zaostrzeń staje się coraz trudniejsze do wykazania. Istnieje więc potrzeba wprowadzenia alternatywnych surogatów względem obecnie przyjętych i zaakceptowanych punktów końcowych tj. tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości, klirens śluzówkowy, indeks klirensu płuc, i obrazowanie funkcjonalne [25].

Mając na uwadze zarówno powyższe jak i dostępność danych odnośnie poszczególnych punktów końcowych we włączonych badaniach w analizie zostaną uwzględnione następujące punkty końcowe:

w ramach oceny skuteczności:

- ocena funkcji płuc – ocena zmian w zakresie parametrów spirometrycznych:
 - FEV₁ (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa, ang. *forced expiratory volume in 1 second*) – pierwszorzędowy punkt końcowy (wartość należna FEV1%);
 - FVC (natężona pojemność życiowa, ang. *forced vital capacity*) i/lub FEF₂₅₋₇₅ (natężony przepływ wydechowy pomiędzy 25% i 75% FVC) – drugorzędowe punkty końcowe;
- ocena zaostrzeń: odsetek pacjentów z zaostrzeniami i czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia;
- dodatkowa antybiotykoterapia antypseudomonalna: częstość stosowania dodatkowej antybiotykoterapii, czas do zastosowania pierwszej dodatkowej antybiotykoterapii, czas trwania dodatkowej antybiotykoterapii;
- jakość życia (wg kwestionariusza CFQR ang. *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*);
- stopień dyscypliny terapeutycznej (*compliance*);
- oporność *P. aeruginosa* na antybiotyki (parametry MIC (ang. *minimum inhibitory concentration*));
- preferencje pacjenta;
- ocena leczenia przez pacjenta (łatwość obsługi inhalatora)

w ramach oceny bezpieczeństwa:

- zgony;

Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat – analiza problemu decyzyjnego

- utrata z leczenia;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane ogółem i najczęściej rejestrowane;
- zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem;
- ocena mikrobiologiczna.

[REDAKCYJNE] co jest zgodne z zaleceniami EMA [55]. Dodatkowo wytyczne EMA wskazują , iż bezpieczeństwo analizowanej interwencji w populacji docelowej powinno być oceniane w 12-miesięcznym okresie obserwacji [55].

6. TYP BADANIA

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*). W przypadku braku badań typu RCT planowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności tj. badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania obserwacyjne.

Należy w tym miejscu podkreślić, iż z uwagi na trudność prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach w chorobach rzadkich, często brak jest badań porównawczych, a dostępność innych doniesień naukowych jest również ograniczona. W związku z powyższym podjęto decyzję, by do analizy głównej oprócz badań opublikowanych RCT włączyć również abstrakty i postery konferencyjne, choć ocena wiarygodności tego typu doniesień jest ograniczona.

Poza przeglądem systematycznym badań pierwotnych przeprowadzono również przegląd opublikowanych badań wtórnych najwyższej jakości, tj. innych przeglądów systematycznych.

Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji.

Przewidziano ponadto możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną.

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- dane z charakterystyki produktu leczniczego Colobreathe®;
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL;
- raport dotyczący okresowej oceny bezpieczeństwa PSUR;
- badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające informacje istotne dla oceny bezpieczeństwa;
- inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego.

7. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICO(S)

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane według schematu PICO(S) na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny) załączonej do wniosku o refundację produktu leczniczego Colobreathe®, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)

Kryteria włączenia	
Populacja	Pacjenci z mukowiscydozą w wieku 6 lat i powyżej, z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Interwencja	Colobreathe® (kolistymetat sodowy DPI), 1662500 j.m., proszek do inhalacji (DPI, przy użyciu inhalatora TURBOSPIN), dawka: 125 mg kolistymetatu sodowego wzięwnie 2 razy/dobę
Komparatory	Kolistyna (roztwór do nebulizacji) w dawce 1 mln – 2 mln j.m. 2 razy/dobę przez 12 dni Tobramycyna (roztwór do nebulizacji): dawkowanie zgodne z ChPL (np. Bramitob w dawce 300 mg/4 ml lub TOBI w dawce 300 mg/5 ml oba leki 2 razy/dobę (co 12 h) w 28-dniowym cyklu leczenia po którym następuje 28-dniowy okres przerwy)
Punkty końcowe	<p><u>Skuteczność:</u> ocena funkcji płuc – ocena zmian w zakresie parametrów spirometrycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> wartość należna FEV₁% – pierwszorzędowy punkt końcowy; FVC i/lub FEF₂₅₋₇₅, <p>ocena zaostrzeń (częstość zaostrzeń, czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia), dodatkowa antybiotykoterapia antypseudomonalna (częstość stosowania dodatkowej antybiotykoterapii, czas do zastosowania pierwszej dodatkowej antybiotykoterapii, czas trwania dodatkowej antybiotykoterapii), jakość życia (wg kwestionariusza CFQR), stopień dyscypliny terapeutycznej (<i>compliance</i>), oporność <i>P. aeruginosa</i> na antybiotyki (parametry MIC), preferencje pacjenta, ocena leczenia przez pacjenta (łatwość obsługi inhalatora),</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> zgony, zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane (<i>serious AEs</i>) zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem ocena mikrobiologiczna utrata z leczenia</p>
Typ badań	Badania RCT opublikowane w postaci pełnych tekstów lub posterów/abstraktów konferencyjnych [^] , a jedynie w przypadku braku badań RCT dla poszczególnych porównań inne badania o charakterze porównawczym

FEV₁ (ang. forced expiratory volume in 1 second) - natężona objętość wydechowca pierwszosekundowa ; FVC (ang. forced vital capacity) – natężona pojemność życiowa; FEF₂₅₋₇₅ -natężony przepływ wydechowcy pomiędzy 25% i 75% FVC; RCT – randomizowane badania kliniczne; CFQR (ang. Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised) – kwestionariusz oceny stopnia nasilenia objawów ze strony układu oddechowego; [^]Dopuszczono możliwość włączenia do analizy głównej dokumentów, w których dostępne będą dodatkowe dane do badań włączonych do analizy głównej na podstawie wyników wyszukiwania w bazach informacji medycznej, dostarczonych przez Zleceniodawcę bądź odnalezionych na stronach EMA, NICE, FDA itp

8. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dawniej Agencja Oceny Technologii Medycznych). Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Charakterystyka produktu leczniczego Colobreathe® 1 662 500 j.m. proszek do inhalacji, aktualna na 30.06.2015 r. [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001225/WC500123690.pdf]
5. Gajewski P. red., Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
6. The Merck Manual of diagnosis and therapy. Część 19: Pediatria. Mukowiscydoza, zwióknienie torbielowate. Wydanie trzecie polskie 2006: pp.2962 – 2968.
7. Walkowiak J, Pogorzelski A, Sands D et al. Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy. Zasady Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy 2009 Poznań – Warszawa – Rzeszów. Standardy Medyczne/Pediatria 2009 T.6:352-378.
8. <http://www.mukowiscydoza.pl/czym-jest-mukowiscydoza.html> [data ostatniego dostępu: 23.06.2015]
9. Koerner-Rettberg C, Ballmann M. Colistimethate sodium for the treatment of chronic pulmonary infection in cystic fibrosis: an evidence-based review of its place in therapy. Core Evidence 2014; 9:99-112.
10. Doring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS for the Consensus Study Group. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: Current and future strategies. Journal of Cystic Fibrosis 2012; 11:461-479.
11. Pressler T, Bohmova C, Conway S, Dumcius S, Hjelte L, Hoiby N, Kollberg H, Tummler B, Vavrova V. Chronic Pseudomonas aeruginosa infection definition: EuroCareCF Working Group report. Journal of Cystic Fibrosis 2011; 10(2):S57-S78.
12. Report of the workshop on endpoints for cystic fibrosis clinical trials, EMA 2012; EMA/769571/2012
13. Leitch AE, Rodgers HC. Cystic Fibrosis. J. R. Coll Physicians Edinb 2013; 43:144-50.
14. Cystic Fibrosis Mutation Database, <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/app>.
15. <http://www.muko.pl/poradnik/uklad-rozrodczy/uklad-rozrodczy/> [data ostatniego dostępu 24.06.2015]
16. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. Journal of Cystic Fibrosis 2008; 7: 450-453.
17. Stężowska-Kubiak S. Charakterystyka epidemiologiczno-kliniczna Polskiej populacji chorych na mukowiscydozę. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych. Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych, I Katedra Pediatrii UM i. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, 2011.
18. Konsultacje dotyczące leczenia przewlekłego zakażenia płuc wywołanego przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydożą w wieku 6 lat i więcej. Instytut Arcana. Kraków, lipiec 2015
19. NICE technology appraisal guidance 276, 2013. Colistimethate sodium and tobramycin dry powders for inhalation for treating pseudomonas lung infection in cystic fibrosis. March 2013.
20. Polskie Towarzystwo Walki z Mukowiscydożą, <http://www.ptwm.org.pl/?gclid=Cj0KEQjwrJ2tBRD13N7T5u7k9I8BEiQA5APAABRYNMgJLmiUjDVL7pwm2xEPEuOPrZjf5cEDJFhRr8waAgxN8P8HAQ> [data ostatniego dostępu: 16.07.2015]
21. LiPuma J. The changing microbial epidemiology in Cystic Fibrosis. Clinical Microbiology Reviews 2010'; 23(2): 299-323
22. Klinger-Strobel M, Lautenschlager C, Fischer D, Mainz JG, Bruns T, Tuchscher L, Pletz MW, Makarewicz O. Aspects of pulmonary drug delivery strategies for infections in cystic fibrosis – where do we stand?. Expert Opin. Drug Deliv 2015; [early online].

23. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, Kashirskaya N, Munck A, Ratjen F, Schwarzenberg SJ, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Taccetti G, Ullrich G, Wolfe S. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *Journal of Cystic Fibrosis* 2014; 13:S23-S42.
24. Uttley L, Tappenden P. Dry powder inhalers in Cystic Fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2014; 20(6): 607-612.
25. Weers J. Inhaled antimicrobial therapy – barriers to effective treatment. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2015; 85: 24 – 43.
26. Karolewicz B, Pluta J, Haznar D. Nebulizacja jako metoda podawania leków. *Farm Pol* 2009; 65 (4): 291-304.
27. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FHC, Devadason SG, Dhand R, Diot P, Everard ML, Horvath I, Navalesi P, Voshaar T, Chrystyn H. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. ERS/ISAM Task Force Report. *Eur. Respir J.* 2011; 37:1308-1331.
28. Bręborowicz A, Wybór inhalatorów do zwięznego stosowania leków rozszerzających oskrzela i kortykosteroidów. Wytyczne American College of Chest Physicians i American College of Asthma, Allergy, and Immunology, *Medycyna Praktyczna* 2005; <http://www.mp.pl/artykuly/26853> [data ostatniego dostępu: 16.07. 2015 r.]
29. Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiliadis D, Hoag JB, Lubsch L, Hazle L, Sabadosa K, Marshall B, and the Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. *Am. J. Respir Crit. Care Med.* 2013; 187(7): 680-689.
30. <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/251,colistin-tzf,3.html> [data ostatniego dostępu: 16.07.2015]
31. <http://www.aotm.gov.pl>
32. <http://www.nice.org.uk>
33. <http://www.pharmac.govt.nz>
34. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home>
35. <http://www.health.gov.au/>
36. <http://www.cadth.ca>
37. <http://www.has-sante.fr>
38. <http://www.wales.nhs.uk>
39. HAS, Transparency committee opinion 2013. Colobreathe® 1,662,500 IU, inhalation powder, hard capsules. July 2013
40. <http://www.bil.aptek.pl>
41. <http://pharmac.govt.nz/HMLOnline.php>
42. <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>
43. <http://www.tlv.se/beslut/sok/lakemedel/>
44. <http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?lng=2>
45. <http://www.medicijnkosten.nl/>
46. http://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en
47. <http://ch.oddb.org/en/gcc/home/>
48. <http://www.cbip.be/ggr/index.cfm?ggrWelk=MAIN>
49. <http://www.agenziafarmaco.it/en/>
50. <http://www.msps.es/profesionales/farmacia/frmNomenclator.jsp>
51. Dane nadesłane przez firmę zlecającą odnośnie poziomu finansowania produktu leczniczego Colobreathe® w innych krajach Europy.
52. Finansowanie Colobreathe® w Holandii. Zorginstituut Nederland. Medicijnkosten
53. Stolk P, Willemsen MJC, Leufkens HGM. "Rare essentials": drugs for rare diseases as essential medicines. *Bulletin of the World Health Organization* 2006, 84(9); pp:745-751.
54. Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, Ubel P, Rovira J. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2007, 23(1); pp: 36-42.

55. EMA. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis. EMEA/CHMP/EWP/9147/2008-corr. October 2009.
56. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do maja 2014 r. [<http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/refundacja-styczen-maj-2014-r,6272.html>] [data dostępu 25.08.2015].
57. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do czerwca 2014 r. [<http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/refundacja-styczen-czerwiec-2014-r,6307.html>] [data dostępu 25.08.2015].
58. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do lipca 2014 r. [<http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/refundacja-styczen-lipiec-2014-r,6498.html>] [data dostępu 25.08.2015].
59. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do sierpnia 2014 r. [<http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/refundacja-styczen-sierpień-2014-r,6490.html>] [data dostępu 25.08.2015].
60. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do września 2014 r. [<http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/refundacja-styczen-wrzesień-2014-r,6482.html>] [data dostępu 25.08.2015].
61. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do października 2014 r. [<http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6505>] [data dostępu 24.03.2015].
62. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do listopada 2014 r. [<http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/refundacja-styczen-listopad-2014-r,6598.html>] [data dostępu 25.08.2015].
63. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2014 r. [<http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6664.html>], [<http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6661.html>], [<http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6698.html>] [data dostępu 25.08.2015].
64. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do stycznia 2015 r. [<http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6674.html>], [<http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6665.html>] [data dostępu 25.08.2015].
65. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do lutego 2015 r. [<http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6681.html>] [data dostępu 25.08.2015].
66. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do marca 2015 r. [<http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6701.html>] [data dostępu 25.08.2015].

67. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do kwietnia 2015 r. [<http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6719.html>] [data dostępu 25.08.2015].
68. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do maja 2015 r. [<http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6733.html>] [data dostępu: 25.08.2015].
69. Charakterystyka produktu leczniczego Colistin TZF
70. Charakterystyka produktu leczniczego Tobi
71. Charakterystyka produktu leczniczego Bromitob
72. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.27)
73. Załącznik B.27.Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E 84)

9. SPIS TABEL

Tabela 1. Klasyfikacja mukowiscydozy zgodnie z ICD-10 [7].....	7
Tabela 2. Najczęstsze stany i objawy kliniczne u chorych na CF [7].	12
Tabela 3. Krótka charakterystyka badań pomocniczych stosowanych w rozpoznaniu mukowiscydozy [5, 7].	14
Tabela 4. Kryteria oceny klinicznej chorych na mukowiscydozę wg Shwachmana i Kulczyckiego [7].	18
Tabela 5. Postępowanie fizjoterapeutyczne u chorych z powikłaniami płucnymi [7].	23
Tabela 6. Dawkowanie antybiotyków u chorych na CF [7]	26
Tabela 7. Zalety i wady różnych typów inhalatorów w praktyce klinicznej [28].....	28
Tabela 8. Zagraniczne wytyczne dotyczące leczenia przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>P. aeruginosa</i> u pacjentów z mukowiscydozą.....	35
Tabela 9. Podstawowe informacje rejestracyjne.....	38
Tabela 10. Gatunki bakterii wrażliwych i opornych na kolistymetaz sodowy [30]	39
Tabela 11. Rekomendacje dotyczące refundacji Colobreathe® w Polsce i na świecie.	43
Tabela 12. Informacje odnośnie poziomu finansowania produktu leczniczego Colobreathe® w innych krajach [51, 52]	44
Tabela 13. Wybór komparatora do analiz HTA – podsumowanie na podstawie wytycznych klinicznych, zagranicznych agencji HTA, statusu refundacyjnego w Polsce oraz rekomendacji eksperta klinicznego	48
Tabela 14. Wielkość sprzedaży tobramycyny i kolistyny (postać: roztwór do inhalacji) leków refundowanych – liczba opakowań w sztukach, dane NFZ za okres czerwiec 2014-maj 2015 r.) [56 - 68].....	49
Tabela 15. Wybrane komparatory (technologie opcjonalne) z uzasadnieniem	50
Tabela 16. Produkty lecznicze zawierające kolistynę, refundowane w Polsce w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą [72] .	53
Tabela 17. Produkty lecznicze zawierające tobramycynę, refundowane w Polsce w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą [72]	59
Tabela 18. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S).....	64

10. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Błędne koło przewlekłej infekcji w przebiegu mukowiscydozy (na podstawie [23])	9
Rysunek 2. Algorytm postępowania diagnostycznego przy podejrzeniu mukowiscydozy [5]	14
Rysunek 3. Dzielne obciążenie terapią dla różnych antybiotyków podawanych w postaci nebulizatorów dyszowych, membranowych oraz inhalatorów suchego proszku (schemat zaczerpnięty z publikacji <i>Weers 2015</i>) [26]	21
Rysunek 4. Zasady doboru antybiotyku w zależności od flory bakteryjnej układu oddechowego [7]	25
Rysunek 5. Rejony depozycji cząstek substancji leczniczej w obszarze dróg oddechowych w zależności od ich rozmiarów (na podstawie [27])	27