



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Cycloserine Capsules (cykloseryna)

we wskazaniach:

gruźlica płuc wielolekooporna,
mykobakterioza płuc

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
wydawania zgody na refundację

nr: OT.4211.22.2021

(Aneks do opracowania nr: AOTM-OT-431-21/2014)

Data ukończenia: 7.07.2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy nie dotyczy

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U.2020.0.2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U.2020.0.1913)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców nie dotyczy

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U.2020.0.2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U.2020.0.1913.)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U.2020.0.2176) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Rekomendacje kliniczne	6
3. Wskazanie dowodów naukowych	12
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	12
3.2. Opis badań włączonych do analizy	12
3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	15
3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	21
3.5. Podsumowanie poprzednich raportów	22
4. Aktualizacja danych epidemiologicznych.....	24
5. Podsumowanie	27
6. Źródła.....	30
7. Załączniki.....	32
7.1. Strategia wyszukiwania publikacji	32

1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.), Minister Zdrowia zlecił ponowne zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego:

- Cycloserine Capsules (cykloseryna), kapsułki 250mg,

sprowadzanego z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r. poz. 944, z późn. zm.), niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr AOTM-OT-431-21/2014.

Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 232/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. (nr w BIP 133/2014), w którym odniesiono się do schematów leczenia gruźlicy wielolekoopornej, w skład których cykloseryna wskazywana jest jako powszechnie wykorzystywana opcja terapeutyczna oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 182/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. (nr w BIP 133/2014), w której Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości oraz uwzględniając treść odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących gruźlicy płuc lek może być stosowany w schematach skojarzonych, a także w wyjątkowych przypadkach w rozpoznaniu mykobakteriozy; rekomenduje zasadność wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego substancji czynnej cykloseryna, kapsułki (droga podania: doustna) we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna oraz mykobakterioza płuc.

Do zlecenia załączono analizę przygotowaną na podstawie danych zawartych w Systemie Obsługi Importu Docelowego (SOID), dotyczącą refundacji produktu leczniczego będącego przedmiotem oceny oraz o innych produktach sprowadzanych z zagranicy dla pacjentów z określonym wskazaniem.

Tabela 1. Dane z Systemu Obsługi Importu Docelowego [zlecenie MZ]

Wskazanie	Liczebność populacji	Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację	Kwota, na jaką wydano zgodę na refundację	Inne produkty lecznicze sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu
Gruźlica płuc wielolekooporna	Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 12 (+1 pacjent bez nr PESEL) Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 22	41 Cicloserina Antibiotice 59 Cyclorin, Cycloserine Capsules	31,7 tys. zł Cicloserina Antibiotice, 8,5 tys zł Cyclorin, Cycloserine Capsules	Lamprene: 6 nr PESEL 21 opakowań 16 275 zł Trecator/Ethide: 10 nr PESEL +1 pacjent bez nr PESEL w tym 5 dla których wydawano zgodę na lek Cycloserine i / lub Lamprene 50 opakowań 148,6 tys. zł Ethide: 6 opakowań 223 zł
Mykobakterioza płuc	Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 1 Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 1	1 Cicloserina Antibiotice	773 zł	Lamprene: 2 nr PESEL 7 opakowań 5 425 zł Trecator: 6 opakowań 1 nr PESEL (dla którego wydano zgodę na refundację leków Lamprene i Cicloserina) 17 838 zł

Należy wskazać, że dla jednego z innych produktów leczniczych sprowadzanych w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu toczy się równoległe postępowanie: Lamprene, clofazimum, kapsułki 100mg, we wskazaniu gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc (nr BIP 95/2021, <https://bipold.aotm.gov.pl/>). Dla leku Trecator, ethionamide, tabletki à 250 mg, we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc Rada Przejrzystości wydała stanowisko nr 108/2018 z dnia 29 października 2018 roku, w którym uznano za zasadne wydawanie zgody na refundację we wskazaniu gruźlica płuc oraz niezasadne we wskazaniu mykobakterioza płuc, Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 106/2018 z dnia 6 listopada 2018 r. była jednobrzmiąca. Opinie ekspertów uzasadniają finansowanie ze środków publicznych ocenianą technologię medyczną we wskazaniu gruźlica płuc wielolekooporna, natomiast nie uzasadniają finansowania we wskazaniu mykobakterioza płuc.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej;
- zbadania trendu chorobowości i umieralności (wskazania dotyczą chorób zakaźnych).

2. Rekomendacje kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 24.06.2021 r., ograniczono zakres czasowy dla wytycznych od ostatniego wyszukiwania w poprzednim raporcie (AOTM-OT-431-21/2014), tzn. od 23 lipca 2014 r. W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących **leczenia gruźlicy płuc wielolekoopornej oraz mykobakteriozy płuc** przeszukano strony internetowe następujących organizacji:

- Guidelines International Network (GIN; <http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE; <https://www.nice.org.uk/>);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC; <https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International (<http://english.prescrire.org>);
- National Guideline Clearinghouse (NGC; <https://www.guideline.gov/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN; <http://www.sign.ac.uk/>);
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Sumsearch 2 (<http://sumsearch.org/>);
- Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (www.ptchp.org);
- American Thoracic Society (www.thoracic.org);
- Infectious Disease Society of America (www.idsociety.org);
- European Respiratory Society (www.ersnet.org);
- World Health Organization (<http://www.who.int/publications/guidelines/>);
- Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (<http://www.pteilchz.org.pl/>);
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania, tematy związane z chorobami zakaźnymi wywołanymi przez prątki.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 4 dokumenty, w tym 3 rekomendacje dotyczące gruźlicy płuc wielolekoopornej (ERS/ECDC 2018, ATS/CDC/ERS/IDSA 2019, WHO 2020) oraz jedna rekomendacja dotycząca mykobakteriozy płuc (ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane pochodzące z odnalezionych dokumentów.

Tabela 2. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w gruźlicy płuc wielolekoopornej oraz mykobakteriozy płuc

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
Gruźlica płuc wielolekooporna	
European Respiratory Society, European Centre For Disease Prevention and Control ERS/ECDC 2018 (Europa)	<p>European Union standard for tuberculosis care on treatment of multidrug-resistant tuberculosis following new World Health Organization recommendations [Standard Unii Europejskiej dotyczący leczenia gruźlicy wielolekoopornej zgodnie z nowymi zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia]</p> <p>Wytyczne zalecają stosowanie schematów rekomendowanych przez wytyczne WHO z 2016 roku.</p> <p>W leczeniu gruźlicy MDR, WHO (2016 r.) wyróżnia 4 grupy leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupa A: fluorochinolony – lewofloksacyna, moksyflokscyna, gatyfloksacyna - Grupa B: leki w drugiej linii podawane pozajelitowo – kapreomycyna, kanamycyna, amikacyna (streptomycyna)

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych												
	<p>– Grupa C: leki w drugiej linii leczenia - etionamid/protionamid, cykloseryna/teryzyd, linezolid, klofazymina</p> <p>– Grupa D1: dodatkowe leki (nie są częścią podstawowego schematu MDR-TB) – izoniazyd w dużej dawce, pirazynamid, etambutol;</p> <p>– Grupa D2: bedakilina, delamanid;</p> <p>– Grupa D3: kwas p-aminosalicylowy, imipenem z cylastyną, meropenem, amoksycylina z kwasem klawulanowym, (tioacetazon u osób HIV-negatywnych)</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>												
<p>The American Thoracic Society, U.S.</p> <p>Centers for Disease Control and Prevention,</p> <p>European Respiratory Society, and</p> <p>Infectious Diseases Society of America</p> <p>ATS/CDC/ERS/IDSA 2020 (Świat)</p>	<p>Do doboru leków doustnych do leczenia MDR-TB</p> <p>eksperti rekomendują (silne zalecenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> • fluorochinolony późniejszej generacji (lewofloksacyna lub moksyflokscyna). (Silne zalecenie, niska pewność dowodów); • bedakilinę (Silne zalecenie, bardzo niska pewność dowodów); <p>eksperti sugerują stosowanie (zalecenia warunkowe, bardzo niska pewność dowodów):</p> <ul style="list-style-type: none"> • linezolidu; • klofazyminy; • cykloseryny; • etambutolu tylko wtedy, gdy nie można połączyć innych, bardziej skutecznych leków, aby osiągnąć łącznie pięć leków w schemacie; • pirazynamidu do schematu leczenia pacjentów z MDR-TB lub gruźlicą oporną na izoniazyd,; • amikacyny lub streptomycyny, w przypadku potwierdzenia wrażliwości; • karbapenemów (zawsze z amoksycyliną/kwasem klawulanowym). <p>panel ekspertów niniejszych wytycznych nie był w stanie wydać zaleceń klinicznych dla delamanidu ze względu na brak danych.</p> <p>Dla wybranych leków doustnych włączonych wcześniej do leczenia MDR-TB obecnie nie zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • amoksycyliny/kwasu klawulanowego, z wyjątkiem sytuacji, gdy pacjent otrzymuje karbapenemy, a konieczne jest włączenie amoksycyliny (silne zalecenie, bardzo niska pewność dowodów); • azytromycyny i klarytromycyny (silne zalecenie, bardzo niska pewność dowodów);; • etionamidu/protionamidu, jeśli dostępne są bardziej skuteczne leki, aby stworzyć schemat z co najmniej pięcioma lekami (zalecenie warunkowe, bardzo niska pewność dowodów); • kwasu p-aminosalicylowego, jeśli dostępne są bardziej skuteczne leki, aby stworzyć schemat z co najmniej pięcioma lekami (zalecenie warunkowe, bardzo niska pewność dowodów); • kanamycyny lub kapreomycyny (zalecenie warunkowe, bardzo niska pewność dowodów). <p><i>Opis sił rekomendacji zastosowanych w wytycznych</i></p> <table border="1" data-bbox="416 1720 1445 2047"> <thead> <tr> <th></th> <th>Silna</th> <th>Warunkowa</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Pacjenci</i></td> <td>dla większości pacjentów określone postępowanie jest pożądane; u niewielkiego odsetka nie</td> <td>dla znacznej części pacjentów określone postępowanie jest pożądane, ale u wielu nie jest</td> </tr> <tr> <td><i>Klinicyści</i></td> <td>większość powinna otrzymać interwencję, zgodność z rekomendacjami może stanowić kryterium jakości lub wskaźnik efektywności, podjęcie przez pacjenta decyzji zgodnej ze swoim systemem wartości i preferencjami nie powinno wymagać formalnej pomocy</td> <td>różne opcje mogą być odpowiednie dla poszczególnych pacjentów, należy pomóc im podjąć decyzję zgodną z ich systemem wartości i preferencji</td> </tr> <tr> <td><i>Organizatorzy systemu opieki zdrowotnej</i></td> <td>w większości przypadków rekomendacja może zostać zaadoptowana jako obowiązujący standard</td> <td>ustanowienie standardów będzie wymagało istotnej dyskusji i zaangażowania różnych zainteresowanych stron</td> </tr> </tbody> </table>		Silna	Warunkowa	<i>Pacjenci</i>	dla większości pacjentów określone postępowanie jest pożądane; u niewielkiego odsetka nie	dla znacznej części pacjentów określone postępowanie jest pożądane, ale u wielu nie jest	<i>Klinicyści</i>	większość powinna otrzymać interwencję, zgodność z rekomendacjami może stanowić kryterium jakości lub wskaźnik efektywności, podjęcie przez pacjenta decyzji zgodnej ze swoim systemem wartości i preferencjami nie powinno wymagać formalnej pomocy	różne opcje mogą być odpowiednie dla poszczególnych pacjentów, należy pomóc im podjąć decyzję zgodną z ich systemem wartości i preferencji	<i>Organizatorzy systemu opieki zdrowotnej</i>	w większości przypadków rekomendacja może zostać zaadoptowana jako obowiązujący standard	ustanowienie standardów będzie wymagało istotnej dyskusji i zaangażowania różnych zainteresowanych stron
	Silna	Warunkowa											
<i>Pacjenci</i>	dla większości pacjentów określone postępowanie jest pożądane; u niewielkiego odsetka nie	dla znacznej części pacjentów określone postępowanie jest pożądane, ale u wielu nie jest											
<i>Klinicyści</i>	większość powinna otrzymać interwencję, zgodność z rekomendacjami może stanowić kryterium jakości lub wskaźnik efektywności, podjęcie przez pacjenta decyzji zgodnej ze swoim systemem wartości i preferencjami nie powinno wymagać formalnej pomocy	różne opcje mogą być odpowiednie dla poszczególnych pacjentów, należy pomóc im podjąć decyzję zgodną z ich systemem wartości i preferencji											
<i>Organizatorzy systemu opieki zdrowotnej</i>	w większości przypadków rekomendacja może zostać zaadoptowana jako obowiązujący standard	ustanowienie standardów będzie wymagało istotnej dyskusji i zaangażowania różnych zainteresowanych stron											

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p data-bbox="199 1086 335 1205">World Health Organization WHO 2020 (Świat)</p>	<p data-bbox="414 302 1449 353">WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module 4: Drug-resistant tuberculosis treatment [Skonsolidowane wytyczne WHO dotyczące gruźlicy Moduł 4: Leczenie Leczenie gruźlicy lekoopornej]</p> <ul data-bbox="459 383 1449 2004" style="list-style-type: none"> • U pacjentów z gruźlicą z wrażliwością na ryfampicynę (RR-TB), oporną na izoniazyd (Hr-TB) zaleca się leczenie ryfampicyną, etambutolem, pirazynamidem i lewofloksacyną przez 6 miesięcy. Natomiast nie zaleca się dodanie do schematu streptomycyny lub innych środków w iniekcji. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu - Conditional recommendation, very low certainty in the estimates of effect) • Krótszy schemat leczenia wielolekoopornej lub opornej na ryfampicynę gruźlicę (MDR/RR-TB) z podawaną doustnie bedakiliną trwający 9-12 miesięcy rekomendowany jest u pacjentów, którzy nie stosowali leków w schemacie w II linii leczenia TB ponad miesiąc oraz wykluczono oporność na fluorochinolony. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu) • U pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia należy uwzględnić wszystkie trzy leki z grupy A* i co najmniej jeden lek z grupy B, aby zapewnić rozpoczęcie leczenia od co najmniej czterech leków przeciwgruźliczych, które mogą być skuteczne oraz że co najmniej trzy leki są włączone do końca leczenia, jeśli bedakilina została przerwana. Jeżeli stosuje się tylko jedną lub dwie substancje z grupy A, należy uwzględnić obie substancje z grupy B. Jeżeli schemat nie można zostać stworzony z leków wyłącznie z grupy A i B, należy uzupełnić schemat dodając leki z grupy C. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu) • Kanamycyny i kapreomycyny nie należy włączać do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu) • Lewofloksacynę lub moksyflokscynę należy włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Silna rekomendacja, umiarkowana pewność oszacowań efektu - Strong recommendation, moderate certainty in the estimates of effect) • Bedakilinę należy włączyć do dłuższych schematów leczenia gruźlicy wielolekoopornej (MDR-TB) u pacjentów w wieku ≥ 18 lat. (Silna rekomendacja, umiarkowana pewność oszacowań efektu) • Bedakilinę można również włączyć do dłuższych schematów MDR-TB u pacjentów w wieku 6–17 lat. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu) • Linezolid należy włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Silna rekomendacja, umiarkowana pewność oszacowań efektu) • Klofazyminę i cykloserynę należy włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu) • Etambutol należy włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu) • Delamanid należy włączyć do dłuższych schematów leczenia MDR/RR-TB u pacjentów w wieku 3 lat lub więcej. (Rekomendacja warunkowa, umiarkowana pewność oszacowań efektu) • Pirazynamid należy włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu) • Cyklostatyna+imipenem należy włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu) • Amikacyny można włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB w wieku 18 lat lub starszych, stosujących schematy leczenia, jeśli wykazano wrażliwość oraz można zapewnić odpowiednie środki monitorowania działań niepożądanych. Jeśli amikacyny nie są dostępne, streptomycyna może zastąpić amikacyny. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu) • Etionamid lub protionamid należy włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia tylko wtedy, gdy nie stosuje się bedakiliny, linezolidu, klofazyminy lub delamanidu lub jeśli nie są możliwe lepsze opcje stworzenia schematu. (Rekomendacja warunkowa przeciwko stosowaniu, bardzo niska pewność oszacowania efektu - Conditional recommendation against use, very low certainty in the estimates of effect) • Kwas p-aminosalicylowy można włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia tylko wtedy, gdy nie stosuje się bedakiliny, linezolidu, klofazyminy lub delamanidu lub jeśli nie są możliwe lepsze opcje doboru schematu leczenia. (Rekomendacja warunkowa niestosowania, bardzo niska pewność oszacowania efektu) • Nie należy włączać kwasu klawulanowego do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Silna rekomendacja przeciwko stosowaniu, niska pewność oszacowania efektu) • U pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia sugerowany jest całkowity czas trwania leczenia wynoszący 18–20 miesięcy; czas może być modyfikowany w zależności od odpowiedzi na leczenie. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu)

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych														
	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia sugerowany jest czas trwania leczenia 15–17 miesięcy po konwersji posiewu u większości pacjentów; czas trwania może być modyfikowany w zależności od odpowiedzi pacjenta na terapię. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu) • U pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia zawierające amikacynę lub streptomycynę, sugeruje się intensywną fazę trwającą 6–7 miesięcy; czas trwania może być modyfikowany w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu) <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>														
Mykobakterioza płuc															
<p>The American Thoracic Society (ATS),</p> <p>European Respiratory Society (ERS),</p> <p>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID),</p> <p>Infectious Diseases Society of America (IDSA)</p> <p>ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020 (Świat)</p>	<p>Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease [Leczenie niegruźliczej prątkowej choroby płuc – mykobakteriozy]</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów ze zdiagnozowanym zakażeniem płuc wywołanym przez prątki niegruźlicze wytyczne zalecają podjęcie leczenia zamiast obserwacji, zwłaszcza w przypadku obecności kwasoodpornych pałeczek w rozmazie płwociny i/lub choroby ze zmianami jamistymi (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu). • W przypadku pacjentów z zakażeniem MAC sugerowana jest terapia oparta na określeniu wrażliwości patogenu na makrolidy i amikacynę zamiast terapii empirycznej (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu). • W przypadku pacjentów z zakażeniem <i>M. kansasii</i> sugerowana jest terapia oparta na określeniu wrażliwości patogenu na ryfampicynę zamiast terapii empirycznej (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu). • W przypadku pacjentów z zakażeniem <i>M. xenopi</i> członkowie panelu uznali, że nie ma wystarczających dowodów, aby wydać zalecenie za lub przeciw leczeniu opartemu na wrażliwości. • W przypadku pacjentów z zakażeniem <i>M. abscessus</i> sugerowana jest terapia oparta na określeniu wrażliwości patogenu na makrolidy i amikacynę zamiast terapii empirycznej (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu). • U pacjentów z zakażeniem MAC wrażliwymi na makrolidy zaleca się trójlekowy schemat leczenia obejmujący makrolid zamiast trójlekowego schematu bez makrolidu. (silna rekomendacja, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu) • U pacjentów z zakażeniem MAC wrażliwymi na makrolidy sugeruje się bardziej zastosowanie schematu opartego na azytromycynie niż schematu opartego na klarytromycynie. (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu). • W przypadku pacjentów ze zmianami jamistymi, zaawansowanymi i ciężkimi rozstrzeniami oskrzeli lub zakażonych MAC opornymi na makrolidy, sugeruje się stosowanie w terapii początkowej amikacyny lub streptomycyny w postaciach pozajelitowych (rekomendacja warunkowa, umiarkowana pewność w oszacowaniach efektu). • Wziewne postaci amikacyny, w tym forma liposomalna (ang. amikacin liposome inhalation suspension – ALIS) nie są zalecane do stosowania u pacjentów z zakażeniem MAC rozpoczynających leczenie (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu). • Dołączenie ALIS do schematu leczenia zalecane jest w przypadku pacjentów, u których efektów nie przyniosła stosowana przez co najmniej 6 miesięcy zgodna z wytycznymi terapia (silna rekomendacja, umiarkowana pewność w oszacowaniach efektu). • U pacjentów z zakażeniem MAC wrażliwymi na makrolidy sugeruje się stosowanie trójlekowego schematu leczenia (zawierającego makrolid i etambutol) zamiast schematu dwulekowego (złożonego z makrolidu i etambutolu) (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu). <p>Rekomendowane schematy leczenia w zakażeniach <i>M. avium complex</i>, <i>kansasii</i>, <i>xenopi</i></p> <table border="1" data-bbox="416 1823 1445 2029"> <thead> <tr> <th colspan="2">postać choroby</th> <th>liczba leków</th> <th>schemat lekowy*</th> <th>dawkowanie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">M. avium complex (MAC)</td> <td>zmiany guzkowe, rozstrzenia oskrzeli</td> <td>3</td> <td>azytromycyna/klarytromycyna; ryfampicyna/ryfabutyna; etambutol</td> <td>3x/tyg.</td> </tr> <tr> <td>zmiany jamiste</td> <td>≥4</td> <td>amikacyna i.v./streptomycyna**</td> <td>1x/d lub 3x/tyg (z aminoglikozydem)</td> </tr> </tbody> </table>	postać choroby		liczba leków	schemat lekowy*	dawkowanie	M. avium complex (MAC)	zmiany guzkowe, rozstrzenia oskrzeli	3	azytromycyna/klarytromycyna; ryfampicyna/ryfabutyna; etambutol	3x/tyg.	zmiany jamiste	≥4	amikacyna i.v./streptomycyna**	1x/d lub 3x/tyg (z aminoglikozydem)
postać choroby		liczba leków	schemat lekowy*	dawkowanie											
M. avium complex (MAC)	zmiany guzkowe, rozstrzenia oskrzeli	3	azytromycyna/klarytromycyna; ryfampicyna/ryfabutyna; etambutol	3x/tyg.											
	zmiany jamiste	≥4	amikacyna i.v./streptomycyna**	1x/d lub 3x/tyg (z aminoglikozydem)											

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych																																
	oporna***		azytromycyna/klarytromycyna; ryfampicyna/ryfabutyna; etambutol; ALIS (lub amikacyna i.v./streptomycyna)**	1x/d lub 3x/tyg (z aminoglikozydem)																													
	M. kansasii	3	azytromycyna/klarytromycyna; ryfampicyna/ryfabutyna; etambutol	1x/d 3x/tyg.																													
			izoniazyd; ryfampicyna/ryfabutyna; etambutol	1x/d																													
	M. xenopi	≥3	azytromycyna/klarytromycyna; ryfampicyna/ryfabutyna; etambutol amikacyna**	1x/d lub 3x/tyg (z aminoglikozydem)																													
<p>* leki alternatywne dla pacjentów, którzy nie tolerują lub którzy są oporni na leki w pierwszej linii leczenia to: klofazymina, moksyflokscyna i linezolid. Niektórzy eksperci rozważyliby także bedakilinę lub tедыzolid</p> <p>** do rozważenia u pacjentów ze zmianami jamistymi lub guzkowymi z rozstrzeniami oskrzeli lub w zakażeniach MAC opornymi na makrolidy</p> <p>*** w przypadku pozytywnego wyniku posiewu płwociny po 6 miesiącach terapii zgodnej z wytycznymi</p>																																	
<p>Schematy leczenia Mycobacterium abscessus na podstawie wrażliwości na makrolidy</p>																																	
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="400 741 691 786">wrażliwość na makrolidy</th> <th data-bbox="691 741 807 786">liczba leków</th> <th data-bbox="807 741 1257 786">preferowane leki</th> <th data-bbox="1257 741 1460 786">dawkowanie</th> </tr> <tr> <th data-bbox="400 786 552 824">mutacyjna</th> <th data-bbox="552 786 691 824">indukowalna</th> <td data-bbox="691 786 807 824"></td> <td data-bbox="807 786 1257 824"></td> <td data-bbox="1257 786 1460 824"></td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="400 824 552 1043" rowspan="2">Wrażliwość</td> <td data-bbox="552 824 691 1043" rowspan="2">Wrażliwość</td> <td data-bbox="691 824 807 954">Faza początkowa ≥3</td> <td data-bbox="807 824 1257 954"> Pozajelitowo (do wyboru 1-2): amikacyna; imipenem/cefoxitin; tygecyklina Doustnie (do wyboru 2): azytromycyna/klarytromycyna; klofazymina; linezolid </td> <td data-bbox="1257 824 1460 1473" rowspan="6">1x/d lub 3x/tyg (z aminoglikozydem)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="691 954 807 1043">Faza kontynuacji ≥2</td> <td data-bbox="807 954 1257 1043"> Doustnie/wziewnie (do wyboru 2-3): azytromycyna/klarytromycyna; klofazymina; linezolid; wziewna amikacyna </td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 1043 552 1263" rowspan="2">Wrażliwość</td> <td data-bbox="552 1043 691 1263" rowspan="2">Oporność</td> <td data-bbox="691 1043 807 1173">Faza początkowa ≥4</td> <td data-bbox="807 1043 1257 1173"> Pozajelitowo (do wyboru 2-3): amikacyna; imipenem/cefoxitin; tygecyklina Doustnie (do wyboru 2-3): azytromycyna/klarytromycyna; klofazymina; linezolid </td> </tr> <tr> <td data-bbox="691 1173 807 1263">Faza kontynuacji ≥2</td> <td data-bbox="807 1173 1257 1263"> Doustnie/wziewnie (do wyboru 2-3): azytromycyna/klarytromycyna; klofazymina; linezolid; wziewna amikacyna </td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 1263 552 1473" rowspan="2">Oporność</td> <td data-bbox="552 1263 691 1473" rowspan="2">Wrażliwość lub oporność</td> <td data-bbox="691 1263 807 1393">Faza początkowa ≥4</td> <td data-bbox="807 1263 1257 1393"> Pozajelitowo (do wyboru 2-3): amikacyna; imipenem/cefoxitin; tygecyklina Doustnie (do wyboru 2-3): azytromycyna/klarytromycyna; klofazymina; linezolid </td> </tr> <tr> <td data-bbox="691 1393 807 1473">Faza kontynuacji ≥2</td> <td data-bbox="807 1393 1257 1473"> Doustnie/wziewnie (do wyboru 2-3): azytromycyna/klarytromycyna; klofazymina; linezolid; wziewna amikacyna </td> </tr> </tbody> </table>					wrażliwość na makrolidy		liczba leków	preferowane leki	dawkowanie	mutacyjna	indukowalna				Wrażliwość	Wrażliwość	Faza początkowa ≥3	Pozajelitowo (do wyboru 1-2): amikacyna; imipenem/cefoxitin; tygecyklina Doustnie (do wyboru 2): azytromycyna/klarytromycyna; klofazymina; linezolid	1x/d lub 3x/tyg (z aminoglikozydem)	Faza kontynuacji ≥2	Doustnie/wziewnie (do wyboru 2-3): azytromycyna/klarytromycyna; klofazymina; linezolid; wziewna amikacyna	Wrażliwość	Oporność	Faza początkowa ≥4	Pozajelitowo (do wyboru 2-3): amikacyna; imipenem/cefoxitin; tygecyklina Doustnie (do wyboru 2-3): azytromycyna/klarytromycyna; klofazymina; linezolid	Faza kontynuacji ≥2	Doustnie/wziewnie (do wyboru 2-3): azytromycyna/klarytromycyna; klofazymina; linezolid; wziewna amikacyna	Oporność	Wrażliwość lub oporność	Faza początkowa ≥4	Pozajelitowo (do wyboru 2-3): amikacyna; imipenem/cefoxitin; tygecyklina Doustnie (do wyboru 2-3): azytromycyna/klarytromycyna; klofazymina; linezolid	Faza kontynuacji ≥2	Doustnie/wziewnie (do wyboru 2-3): azytromycyna/klarytromycyna; klofazymina; linezolid; wziewna amikacyna
wrażliwość na makrolidy		liczba leków	preferowane leki	dawkowanie																													
mutacyjna	indukowalna																																
Wrażliwość	Wrażliwość	Faza początkowa ≥3	Pozajelitowo (do wyboru 1-2): amikacyna; imipenem/cefoxitin; tygecyklina Doustnie (do wyboru 2): azytromycyna/klarytromycyna; klofazymina; linezolid	1x/d lub 3x/tyg (z aminoglikozydem)																													
		Faza kontynuacji ≥2	Doustnie/wziewnie (do wyboru 2-3): azytromycyna/klarytromycyna; klofazymina; linezolid; wziewna amikacyna																														
Wrażliwość	Oporność	Faza początkowa ≥4	Pozajelitowo (do wyboru 2-3): amikacyna; imipenem/cefoxitin; tygecyklina Doustnie (do wyboru 2-3): azytromycyna/klarytromycyna; klofazymina; linezolid																														
		Faza kontynuacji ≥2	Doustnie/wziewnie (do wyboru 2-3): azytromycyna/klarytromycyna; klofazymina; linezolid; wziewna amikacyna																														
Oporność	Wrażliwość lub oporność	Faza początkowa ≥4	Pozajelitowo (do wyboru 2-3): amikacyna; imipenem/cefoxitin; tygecyklina Doustnie (do wyboru 2-3): azytromycyna/klarytromycyna; klofazymina; linezolid																														
		Faza kontynuacji ≥2	Doustnie/wziewnie (do wyboru 2-3): azytromycyna/klarytromycyna; klofazymina; linezolid; wziewna amikacyna																														
<p>Opis sił rekomendacji zastosowanych w wytycznych</p>																																	
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="400 1512 568 1608"></th> <th data-bbox="568 1512 1010 1608">Silna</th> <th data-bbox="1010 1512 1460 1608">Warunkowa</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="400 1608 568 1666">Pacjenci</td> <td data-bbox="568 1608 1010 1666">dla większości pacjentów określone postępowanie jest pożądane; u niewielkiego odsetka nie</td> <td data-bbox="1010 1608 1460 1666">dla znacznej części pacjentów określone postępowanie jest pożądane, ale u wielu nie jest</td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 1666 568 1809">Klinicyści</td> <td data-bbox="568 1666 1010 1809">większość powinna otrzymać interwencję, zgodność z rekomendacjami może stanowić kryterium jakości lub wskaźnik efektywności, podjęcie przez pacjenta decyzji zgodnej ze swoim systemem wartości i preferencjami nie powinno wymagać formalnej pomocy</td> <td data-bbox="1010 1666 1460 1809">różne opcje mogą być odpowiednie dla poszczególnych pacjentów, należy pomóc im podjąć decyzję zgodną z ich systemem wartości i preferencji</td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 1809 568 1888">Organizatorzy systemu opieki zdrowotnej</td> <td data-bbox="568 1809 1010 1888">w większości przypadków rekomendacja może zostać zaadoptowana jako obowiązujący standard</td> <td data-bbox="1010 1809 1460 1888">ustanowienie standardów będzie wymagało istotnej dyskusji i zaangażowania różnych zainteresowanych stron</td> </tr> </tbody> </table>						Silna	Warunkowa	Pacjenci	dla większości pacjentów określone postępowanie jest pożądane; u niewielkiego odsetka nie	dla znacznej części pacjentów określone postępowanie jest pożądane, ale u wielu nie jest	Klinicyści	większość powinna otrzymać interwencję, zgodność z rekomendacjami może stanowić kryterium jakości lub wskaźnik efektywności, podjęcie przez pacjenta decyzji zgodnej ze swoim systemem wartości i preferencjami nie powinno wymagać formalnej pomocy	różne opcje mogą być odpowiednie dla poszczególnych pacjentów, należy pomóc im podjąć decyzję zgodną z ich systemem wartości i preferencji	Organizatorzy systemu opieki zdrowotnej	w większości przypadków rekomendacja może zostać zaadoptowana jako obowiązujący standard	ustanowienie standardów będzie wymagało istotnej dyskusji i zaangażowania różnych zainteresowanych stron																	
	Silna	Warunkowa																															
Pacjenci	dla większości pacjentów określone postępowanie jest pożądane; u niewielkiego odsetka nie	dla znacznej części pacjentów określone postępowanie jest pożądane, ale u wielu nie jest																															
Klinicyści	większość powinna otrzymać interwencję, zgodność z rekomendacjami może stanowić kryterium jakości lub wskaźnik efektywności, podjęcie przez pacjenta decyzji zgodnej ze swoim systemem wartości i preferencjami nie powinno wymagać formalnej pomocy	różne opcje mogą być odpowiednie dla poszczególnych pacjentów, należy pomóc im podjąć decyzję zgodną z ich systemem wartości i preferencji																															
Organizatorzy systemu opieki zdrowotnej	w większości przypadków rekomendacja może zostać zaadoptowana jako obowiązujący standard	ustanowienie standardów będzie wymagało istotnej dyskusji i zaangażowania różnych zainteresowanych stron																															

*Grupa A: lewofloksacyna/moksyflokscyna, bedakilina, linezolid; Grupa B: klofazymina, **cykloseryna**/teryzydron, Grupa C: etambutol delamanid, pirazynamid, cylastatyna+imipenem/meropenem, amikacyna/streptomycyna), etionamid/protionamide, kwas p-aminosalicylowy

Wszystkie odnalezione dokumenty rekomendują stosowanie cykloseryny w MDR-TB.

Dokument ERS/ECDC 2018 zgodnie z wytycznymi WHO z 2016 zaleca stosowanie cykloseryny z możliwym zamiennym stosowaniem analogu – teryzydenu jako leki z grupy C, w drugiej linii leczenia, na równi z linezolidem, klofazyminą oraz etionamidem/protionamidem.

Rekomendacje ATS/CDC/ERS/IDSA 2020 sugerują (zalecenia warunkowe, bardzo niska pewność dowodów) stosowanie klofazyminy, linezolidu, cykloseryny, etambutolu, pirazynamidu, amikacyny lub streptomycyny i karbapenemów. Natomiast rekomendowane (silne zalecenie, niska pewność dowodów) są lewofloksacyna lub moksyfloksacyna i bedakilina. W wytycznych panel ekspercki załączył również listę negatywnych rekomendacji, czyli aktualizacji polegającej na nie zalecaniu dalszego stosowania wybranych opcji terapeutycznych.

W wytycznych WHO zaktualizowanych w 2020 r. eksperci wyszczególnili, iż u pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia należy uwzględnić wszystkie trzy leki z grupy A (lewofloksacyna lub moksyfloksacyna, bedakilina i linezolid) i co najmniej jeden lek z grupy B (klofazymina i cykloseryna lub teryzidon). Jeżeli schemat nie może zostać stworzony z leków wyłącznie z grupy A i B, należy uzupełnić schemat dodając leki z grupy C (etambutol, delamanid, pirazynamid, cylastatyna+imipenem lub meropenem, amikacyna (lub streptomycyna), etionamid lub protionamid oraz kwas p-aminosalicylowy). Dodatkowo zaznaczono, że klofazyminę i cykloserynę należy włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu).

Wytyczne ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020 dotyczące mykobakteriozy płuc wyróżniają klofazyminę wraz z moksyfloksacyną, linezolidem i w przypadku niektórych ekspertów bedakilinę lub teryzolid jako leki alternatywne dla pacjentów, którzy nie tolerują lub którzy są oporni na leki w pierwszej linii leczenia (azytromycyna, klarytromycyna, ryfampicyna, ryfabutyna, etambutol, izoniazyd, amikacyna). W wytycznych nie odniesiono się do stosowania analizowanej technologii tj. cykloseryny w leczeniu mykobakteriozy płuc.

Raport Nr: AOTM-OT-431-21/2014

Odnalezione rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia gruźlicy płuc oraz gruźlicy wielolekoopornej (WHO 2010, PTChP 2013, ECDC/ERS 2012) zalecały stosowanie w fazie intensywnej: przez 2 miesiące izoniazyd (INH) + ryfampicyna (RMP) + pirazynamid (PZA) + etambutol (EMB), natomiast w fazie kontynuacji: przez 4 miesiące INH+RMP. W przypadku wznowy po pierwszym leczeniu / powrocie po przerwaniu leczenia stosuje się schemat: 2 m-ce INH+RMP+PZA+EMB+SM, 1 m-c INH+RMP+PZA+EMB oraz 5 m-cy INH+RMP+EMB

Schematy leczenia gruźlicy płuc dzieci są generalnie takie same, jak dorosłych (wyjątek stanowi schemat 3-lekowy w fazie intensywnej leczenia nowych przypadków).

Leki stosowane w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej klasyfikuje się w 5 grupach:

- Grupa 1: Leki pierwszego rzutu - PZA, EMB, RMB,
- Grupa 2: Leki podawane pozajelitowo - kanamycyna lub amikacyna, kaspreomycyna, w ostateczności streptomycyna
- Grupa 3: lewofloksacyna, moksyflokloksacyna,,
- Grupa 4: kwas paraaminosalicylowy, **cykloseryna**, ETA, protionamid, teryzidon (może być stosowany zamiennie z cykloseryną; zakłada się porównywalną skuteczność substancji);
- Grupa 5: nie rekomendowana przez WHO do stosowania w MDR: klofazymina, linezolid, amoksycylina z klawulanianem, tioaceton, imipenem z cylastatyna, klarytromycyna, INH w dużej dawce (>10 mg/kg). Leki stosuje się, gdy nie można zaplanować leczenia w oparciu o leki grup 1-4.

Na podstawie rekomendacji klinicznych ATS, IDSA 2007 stwierdzono, że leczenie mykobakteriozy jest zależne od patogenu i postaci: w infekcjach MAC ze zmianami guzkowymi lub rozstrzeniami oskrzeli zaleca się łączne stosowanie: cyklosporyna A (CLA) lub AZA, EMB, RMP, w zakażeniach MAC o postaci włóknisto-jamistej lub ciężkiej postaci guzkowej lub rozstrzeniowej należy podawać łącznie: CLA lub AZA, EMB, RMP lub RMB. Zakażeni M. kansasii powinni codziennie otrzymywać: INH i pirydoksynę, RMP, EMB. Zakażeni M. abscessus ze zmianami ograniczonymi i zlokalizowanymi w płucach - jedyną skuteczną metodą leczenia jest zabieg chirurgiczny z terapią wielolekową.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2014 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających cykloserynę w leczeniu wielolekoopornej gruźlicy oraz niegruźliczej prątkowej choroby płuc – mykobakterioz. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 29 czerwca 2021 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Ovid) oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 15 lipca 2014 r. tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu AOTM-OT-431-21/2014.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z postacią płucną gruźlicy z potwierdzoną opornością na dotychczas stosowane opcje terapeutyczne lub mykobakteriozy.

Interwencja: cykloseryna w dawce zależnej od wieku i masy ciała 0,5-1,0 g/dzień, w monoterapii lub schemacie.

Komparator: za możliwe komparatory przyjęto leki refundowane w analizowanych wskazaniach zawierające substancje czynne takie jak: ethambutoli hydrochloridum (etambutol), ofloxacinum (ofloksacyna – fluorochinolony) pyrazinamidum (pyrazynamid), rifampicinum (ryfampicyna), rifampicinum + isoniazydum (produkty złożone zawierające ryfampicynę z izoniazydem).

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i profilu bezpieczeństwa dla zastosowania cykloseryny w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 7.1 *Strategia wyszukiwania publikacji* do niniejszego opracowania.

3.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono jedno pierwotne badanie **Court 2021** – pierwsze na świecie duże prospektywne badanie podłużne opisujące związek ekspozycji na cykloserynę z toksycznością neuropsychiatryczną u pacjentów leczonych z powodu MDR-TB.

Do niniejszego opracowania włączono trzy przeglądy systematyczne. **Bostos 2017** – metaanaliza obejmowała badania opublikowane od 2008 r. z nowymi lekami i nowymi schematami leczenia MDR-TB/XDR-TB, przegląd aktualizacyjny dla Grupy Opracowującej Wytyczne WHO. Analizie poddano następujące grupy leków: leki pierwszego rzutu (pirazynamid i etambutol), leki iniekcyjne (streptomycyna, kanamycyna, amikacyna i kapreomycyna), fluorochinolony (ofloksacyna, lewofloksacyna i moksyfloksacyna), leki wspomagające (etionamid/protionamid, cykloseryna, kwas paraaminosalicylowy (PAS) i izoniazyd w dużych dawkach) oraz bedakilinę. **Nafees 2018** – metaanaliza indywidualnych danych pacjentów, w której za pomocą dopasowanej punktacji skłonności do uogólnionej logistyki efektów mieszanych lub regresji liniowej obliczono skorygowane ilorazy szans i skorygowane różnice ryzyka dla sukcesu lub zgonu podczas leczenia, dla określonych leków obecnie stosowanych w leczeniu oporności wielolekowej gruźlicy, a także liczbę stosowanych leków i czas trwania leczenia. **Harausz 2018** – przegląd systematyczny i metaanaliza indywidualnych danych pacjentów u dzieci z gruźlicą wielolekooporną.

Tabela 3. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego – przykładowa tabela

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania pierwotne			
<p>Court 2021</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institute of Mental Health oraz National Research Foundation of South Africa</p>	<p>Typ: prospektywne badanie obserwacyjne u pacjentów leczonych z MDR-TB;</p> <p>Liczba ośrodków: 2 Brooklyn Chest Hospital, DP Marais Hospital w Kapsztadzie</p> <p>Liczba ramion: 1</p> <p>Interwencje pirazynamid, moksyflokscyna, kanamycyna, teryzydron i etionamid lub izoniazyd, etambutol dodawano, jeśli ryzyko oporności na etambutol uznawano za niskie, włączono wysokie dawki pirydoksyny jako profilaktykę niedoboru pirydoksyny związanego z teryzydronem¹, dawkę teryzydronu dostosowano do masy ciała</p> <p>Okres obserwacji: 30 lipca 2015 r. – 30 stycznia 2021 r. 5,5 roku</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek >18 lat; aktualna diagnoza MDR-TB płucnej lub gruźlicy odpornej na ryfampicynę; wyjściowa próbka płwociny z dodatnim wynikiem testu Gene Xpert MTB/RIF lub potwierdzona dodatnią kulturą Mycobacterium tuberculosis wykazującą oporność na ryfampicynę z lub bez oporności na izoniazyd w standardowym DST; kwalfikujący się do standardowego schematu leczenia MDR-TB lub z rozpoczętym leczeniem standardowym, schematem MDR-TB w ciągu ostatniego miesiąca; pisemne potwierdzenie świadomej zgody na udział; kobiety w ciąży spełniające wszystkie inne kryteria kwalifikacyjne mogą zostać zakwalifikowane. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> krytycznie chory lub niestabilny medycznie* np. niewydolność narządowa - przy respiratorze, poddawana dializie z powodu ostrej niewydolności nerek, piorunującego zapalenia wątroby (*może zostać zrekrutowana po ustabilizowaniu, jeśli nadal się kwalifikuje) lub ciężkiego krwioplucia; niechęć udziału lub niemożność zrozumienia informacji uczestnika i wyrażenia pełnej świadomej zgody. <p>Liczba pacjentów: 142</p>	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> scharakteryzowanie wpływu ekspozycji leków drugiej linii na odpowiedź na leczenie u pacjentów z MDR-TB. [Ramy czasowe: 2 lata]. <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> identyfikacja ekspozycji na leki związanych z ryzykiem toksyczności u pacjentów poddawanych standardowej drugiej linii leczenia MDR-TB. [Ramy czasowe: 2 lata]; opisanie indywidualnej podatności i rozkładów MIC zakażających szczepów MTB w badanej populacji; określenie wartości MIC moksyflokscyny, kanamycyny, etionamidu, izoniazylu, cykloseryny i pirazynamidu w izolatach hodowlanych od każdego pacjenta.
Opracowania wtórne			
<p>Bostos 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> World Health Organization</p>	<p>Typ: przegląd mający na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leków dostępnych w leczeniu MDR-TB.</p> <p>Interwencje: Analizie poddano grupy leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> leki pierwszego rzutu (pirazynamid i etambutol), leki iniekcyjne (streptomycyna, kanamycyna, amikacyna i kapreomycyna), fluorochinolony (ofloksacyna, lewofloksacyna i moksyflokscyna), 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, chińskim, portugalskim i hiszpańskim; MDR-TB potwierdzona testami fenotypowymi (GeneXpert® do diagnozy MDR-TB nie został uznany za odpowiedni, chyba że został potwierdzony testami fenotypowymi), gruźlica płuc, kohorty lub RCT z ≥25 pacjentami, jasny opis schematu leczenia i otrzymanych leków, co najmniej jedno z następujących zgłoszonych punktów końcowych: 	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> sukces (zdefiniowany jako wyleczenie lub ukończenie leczenia) z : 1) niepowodzeniem lub nawrotem lub 2) niepowodzeniem lub nawrotem lub zgonem <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> związek łącznego sukcesu z występowaniem dodatkowej oporności na wstrzyknięcia drugiej linii lub fluorochinolony,

¹ wielofunkcyjny organiczny związek chemiczny, antybiotyk powstały przez połączenie dwóch cząsteczek cykloseryny, stosowany w leczeniu gruźlicy, w związku z treścią wytycznych jak i charakterystyką substancji, teryzydron uznano za analog cykloseryny

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> leki wspomagające (etionamid/protionamid, cykloseryna, kwas paraaminosalicylowy (PAS) i izoniazyd w dużych dawkach) bedakilina. <p>leków z grupy 5 (przemianowanej przez WHO na „środki dodatkowe”), nie uwzględniono – opublikowane przeglądy</p>	<p>wyniki końcowe leczenia; 6-miesięczna konwersja kultury płwociny; leczenie zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> badania oceniające krótkie schematy (<18 miesięcy), w przypadku badań, w których zgłaszano pacjentów z chorobą pozapłucną, ze względu na trudność potwierdzenia mikrobiologicznego wstępnej diagnozy i potwierdzenia wyleczenia pod koniec, badania w których >10% pacjentów miało dodatkowe choroby płuc i nie przedstawiono wyników stratyfikowanych według lokalizacji. <p>Przeszukane bazy danych:</p> <p>MEDLINE (przez OVID), EMBASE (przez OVID) oraz The Cochrane Library</p> <p>Jest to aktualizacja poprzednich przeglądów, które obejmowały badania opublikowane do grudnia 2008 r., poszukiwania ograniczono do okresu od stycznia 2009 r. do sierpnia 2015 r.</p>	<ul style="list-style-type: none"> związek między każdym punktem końcowym skuteczności (wynik końcowy leczenia i konwersja 6-miesięcznego posiewu płwociny) a liczbą pacjentów otrzymujących każdy konkretny lek, średnią liczbą stosowanych leków i czasem trwania leczenia oraz średnią wartością dla każdej kohorty, głównych cech klinicznych i demograficznych pacjentów.
<p>Nafees 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>American Thoracic Society, Canadian Institutes of Health Research, US Centers for Disease Control and Prevention, European Respiratory Society, Infectious Diseases Society of America</p>	<p>Typ:</p> <p>przeгляд mający na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leków dostępnych w leczeniu MDR-TB, oceniany sukces zakończenia leczenia (definiowany jako wyleczenie lub zakończenie), w porównaniu z niepowodzeniem lub nawrotem; oraz zgon z jakiegokolwiek przyczyny podczas leczenia gruźlicy, w porównaniu z sukcesem, porażką lub nawrotem.</p> <p>Interwencje:</p> <p>Analizie poddano grupy leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> etambutol, pirazynamid, wszystkie leki do wstrzykiwań: fluorochinolony, etionamid i protionamid, cykloseryna i teryzyd kwas paraaminosalicylowy, klofazymina, linezolid, karbapenemy, bedakilina i delamanid były brane pod uwagę, jeśli pacjent był wrażliwy 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> badania raportujące oryginalne wyniki, z końcowymi wynikami leczenia (tj. sukcesem, niepowodzeniem lub nawrotem i zgonem); 25 lub więcej osób dorosłych w każdym z poszczególnych badań; potwierdzona bakteriologicznie gruźlica wielolekooporna płuc. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> badania przeprowadzone wyłącznie u dzieci lub pacjentów leczonych krótkimi schematami, ponieważ były to tematy dwóch innych metaanaliz danych indywidualnych pacjentów przeprowadzonych jednocześnie, pacjenci, którzy otrzymali dwa lub więcej fluorochinolonów lub dwa lub więcej leków do wstrzykiwań, zostali wykluczeni z analizy odpowiednich klas leków, ponieważ wyników leczenia nie można było przypisać do jednego z leków; pacjenci, którzy zmarli lub stracili możliwość dalszej obserwacji w trakcie leczenia, ponieważ te wyniki determinowały czas trwania zindywidualizowanych schematów. <p>Przeszukane bazy danych:</p> <p>MEDLINE (przez OVID), EMBASE (przez OVID) oraz The Cochrane Library</p> <p>update przeglądu z 2015 roku</p>	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> sukces (zdefiniowany jako wyleczenie lub ukończone leczenie); analiza skuteczności poszczególnych grup farmaceutycznych.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Harauz 2018 Źródło finansowania: World Health Organization</p>	<p>Typ: przegląd systematyczny i metaanaliza danych indywidualnych pacjentów (IPD), opisująca wyniki leczenia dzieci leczonych z powodu MDR-TB w celu dostarczenia dowodów dla pediatrycznych aspektów zrewidowanych wytycznych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) dotyczących leczenia MDR-TB.</p> <p>Interwencje: stosowanie poszczególnych leków i czasu trwania zażywania narkotyków w schemacie leczenia, nie ograniczono doboru interwencji</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania obejmujące co najmniej troje dzieci (w wieku <15 lat) ze zdefiniowanej kohorty leczenia; • potwierdzona bakteriologicznie lub klinicznie rozpoznana MDR-TB postać płucna lub pozapłucna; • wyniki leczenia raportowane przy użyciu standardowego kwestionariusza WHO z 2014 r.; • udokumentowana oporność zarówno na izoniazyd, jak i ryfampicynę w testach genotypowych lub fenotypowych; • uwzględniono zarówno dane opublikowane, jak i niepublikowane, bez ograniczeń dat.; • kwalifikujące się projekty badań obejmowały kontrolowane i niekontrolowane retrospektywne i prospektywne badania oraz serie przypadków; • uwzględniono raporty napisane w języku angielskim, hiszpańskim, francuskim, holenderskim i rosyjskim. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania, w których w leczeniu MDR-TB stosowano tylko połączenia ryfampicyny, izoniazydu, pirazynoamidu, etambutolu lub streptomycyny, ponieważ uważa się, że jest to terapia niewystarczająca. <p>Przeszukane bazy danych: PubMed, LILACS (Latin American and Caribbean Health Sciences Literature), Embase, The Cochrane Library, PsychINFO oraz Bio-MedCentral abstrakty konferencyjne z corocznej World LungHealth Conferences of the International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases</p>	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mikroskopia rozmazowa (rozmaz) prątków kwasoopornych (AFB) i konwersja posiewów, • zdarzenia niepożądane; • wyniki leczenia zdefiniowane przez WHO, w tym wyleczenie, zakończenie leczenia, niepowodzenie leczenia, utrata obserwacji, brak oceny i zgon.

3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Definicja wyników leczenia gruźlicy płucnej używanych jako punkty końcowe włączonych badań, na podstawie wytycznych dla krajowych programów leczenia gruźlicy u dzieci, wydanie drugie, WHO 2014:

Pacjent wyleczony – leczenie zakończone zgodnie z zaleceniami polityki krajowej bez oznak niepowodzenia, a trzy lub więcej kolejnych posiewów pobranych w odstępie co najmniej 30 dni jest ujemnych po intensywnej fazie stosowanego schematu leczenia.

Pacjent, u którego leczenie zostało zakończone – leczenie zakończone zgodnie z zaleceniami polityki krajowej bez oznak niepowodzenia, ale nie stwierdzono, że trzy lub więcej kolejnych posiewów pobranych w odstępie co najmniej 30 dni jest ujemnych po intensywnej fazie leczenia.

Pacjent z niepowodzeniem leczenia – leczenie przerwane lub konieczność stałej zmiany schematu co najmniej dwóch leków przeciwgruźliczych ze względu na: brak konwersji przed końcem fazy intensywnej, rewersja bakteriologiczna w fazie kontynuacji po konwersji do ujemnej, dowody dodatkowej nabytej oporności na fluorochinolony lub leki w iniekcji drugiego rzutu lub niepożądane zdarzenia związane z leczeniem.

Zgon pacjenta – pacjent, który umiera z jakiegokolwiek powodu w trakcie leczenia.

Pacjent utracony z obserwacji – pacjent, u którego stosowanie schematu leczenia zostało przerwane na dwa kolejne miesiące lub dłużej.

Pacjent, który pozostał bez oceny – przypadek gruźlicy u pacjenta, któremu nie przypisano wyniku leczenia. Obejmuje to pacjentów „przeniesionych” do innej jednostki terapeutycznej, których wynik leczenia jest nieznany.

Powodzenie leczenia lub leczenie zakończone sukcesem – suma pacjentów wyleczonych i pacjentów, u których leczenie zostało zakończone.

Bostos 2017

Spośród 74 badań, które spełniły kryteria włączenia do przeglądu, w 7 zaraportowano więcej niż jedną kohortę, co dało w sumie 84 kohorty z 17 494 pacjentami z MDR- lub XDR-TB. W 64 badaniach odnotowano wyniki mikrobiologiczne pod koniec leczenia i/lub konwersję po 6 miesiącach posiewu płwociny, a w 44 zgłoszono zdarzenia niepożądane. Z tej ostatniej grupy w 19 badaniach zgłoszono zdarzenia, które zostały sklasyfikowane jako 3 lub 4 stopień lub wymagały odstawienia i zidentyfikowano prawdopodobne powiązania ze stosowanym produktem leczniczym lub grupą substancji czynnych. Z 17 494 pacjentów 4 623 (66% pacjentów z pełną informacją) miało w wywiadzie wcześniejsze leczenie lekami pierwszego rzutu, 5 088 (55% z danymi radiologicznymi klatki piersiowej) miało kavitację na zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej, 6 057 (69% z wynikami rozmazu prątków kwasoodpornych) było dodatnich w rozmazie płwociny, 3 111 (19% badanych) miało potwierdzoną koinfekcję HIV, z czego 1 311 (42%) było leczonych antyretrowirusowo.

Wyniki dla pacjentów z XDR-TB były znacznie gorsze niż dla pacjentów z MDR-TB, pacjentów z XDR-TB analizowano oddzielnie od pacjentów z MDR-TB pod koniec leczenia i po 6-miesięcznej konwersji posiewu płwociny. Łącznie odsetek leczenia zakończonego sukcesem wyniósł 26% (193 z 730 pacjentów, 95%CI 23%; 30%) u pacjentów z XDR-TB w porównaniu z 60% (8 428 z 14 103 pacjentów, 95%CI: 58%; 61%) we wszystkich kohortach pacjentów z MDR-TB (z lub bez „pre-XDR”). W badaniach z wyższym odsetkiem pacjentów pre-XDR-TB wykazano podobne wyniki do pacjentów z MDR-TB. Łączny odsetek leczenia zakończonego sukcesem pacjentów z MDR-TB, którzy otrzymali zindywidualizowane schematy, był znacznie wyższy w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali standardowe schematy (64% w porównaniu z 52%).

W 61 kohortach pacjentów z MDR-TB zakończenie leczenia nie wiązało się z żadnymi cechami pacjenta ani parametrami leczenia, w tym czasem trwania, liczbą lub poszczególnymi lekami. Podobne wyniki uzyskano w przypadku stratyfikowania analizy w kohortach pacjentów z MDR-TB, którzy otrzymywali tylko schematy standaryzowane lub tylko zindywidualizowane. Podobne wyniki uzyskano, analizując niepowodzenie oddzielnie od nawrotu.

W 15 kohortach pacjentów z XDR-TB żadne leczenie ani charakterystyka pacjentów nie były związane z wynikami leczenia po zakończeniu leczenia. Łączna ocena odsetka 6-miesięcznej konwersji kolonii w rozmazie płwociny wyniosła 69% u pacjentów z MDR-TB i 19% u pacjentów z XDR-TB. W 16 kohortach pacjentów z MDR konwersja płwociny nie była związana z żadną z zgłoszonych cech pacjentów lub parametrów leczenia.

W przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych 19 badań (20 kohort) spełniło kryteria łączenia danych, 86% pacjentów otrzymało zindywidualizowane schematy. We wszystkich badaniach podano liczbę pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane, a nie liczbę zdarzeń, więc mianownikami stosowanymi w analizie zdarzeń niepożądanych była liczba pacjentów, którzy otrzymali określony lek. Występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych wahało się od 0,5% z 1 325 pacjentów otrzymujących etambutol do 12,2% z 1 706 pacjentów, którzy otrzymywali PAS. Ciężkie zdarzenie niepożądane wystąpiło u mniej niż 3% pacjentów otrzymujących fluorochinolony lub pirazynamid, w porównaniu z ponad 5% pacjentów otrzymujących wstrzyknięcia drugiego rzutu lub tiamid (etionamid lub protionamid).

Wyniki dotyczące skuteczności cykloseryny/teryzydnu

W przeglądzie uwzględniono dane pochodzące od łącznie 7 506 pacjentów z MDR-TB, wśród których u 2 462 zastosowano leczenie standardowe, u 5 044 program leczenia zindywidualizowanego, przyjmujących cykloserynę lub teryzidon. Postać XDR-TB została potwierdzona u 720 pacjentów.

Tabela 4. Wyniki końcowe pacjentów poddanych leczeniu cykloseryną/teryzydonom

Pacjenci, którzy otrzymywali cykloserynę/teryzydonom, osiem kohort nie miało jasnych informacji o tym, ilu uczestników stosowało lek, więc zostały wykluczone.	Sukces/sukces+porażka+nawrót			Sukces/sukces+porażka+nawrót+śmierć		
	kohorty	zdarzenia	wynik skuteczności oszacowany% (95%CI)	kohorty	zdarzenia	wynik skuteczności oszacowany% (95%CI)
0%	14	1 969/2 479	87% (78; 96)	14	1 969/2 823	79% (69; 89)
0,1–90,9%	16	2 988/3 324	94% (90; 98)	16	2 988/3 623	84% (76; 91)
>91%	23	1 756/1 961	93% (89; 96)	25	1 756/2 293	78% (71; 86)

Tabela 5. Odsetek konwersji kolonii w rozmazie płwociny u pacjentów leczonych cykloseryną

Pacjenci, którzy otrzymywali cykloserynę, dwie kohorty nie miały jasnych informacji o tym, ilu uczestników stosowało lek, więc zostały wykluczone.	6-miesięcznej konwersji kolonii w rozmazie płwociny		
	kohorty	zdarzenia	wynik skuteczności oszacowany% (95%CI)
<39,3%	3	1 221/1 961	69% (53; 86)
39,4–99,9%	5	204/469	52% (37; 68)
100%	6	470/653	74% (63; 85)

Bezpieczeństwo stosowania cykloseryny

Występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) zostało ocenione w 16 kohortach, w których pacjenci przyjmowali cykloserynę, w których łącznie znalazło się 2 140 pacjentów. Łącznie SAE związane z leczeniem odnotowano w przypadku 96 pacjentów 4,5% (3,6; 5,5).

Nafees 2018

Do przeglądu włączono 87 pojedynczych badań, z których 50 (57%) dostarczyło odpowiednich danych dla pacjentów z potwierdzoną płucną postacią gruźlicy, oporną na ryfampinę (n = 12 030). Spośród wszystkich analizowanych pacjentów, 11 918 (99,1%) miało udokumentowaną oporność na izoniazyd, 31 (0,3%) miało izolaty wrażliwe na izoniazyd, kolejnych 81 (0,7%) nie miało testów wrażliwości na izoniazyd, wszystkich 112 pacjentów analizowano wraz ze pozostałymi z potwierdzoną gruźlicą wielolekooporną. Nawrót stwierdzono w 16 (32%) badaniach z udziałem 2 509 pacjentów. Jakość włączonych badań została przez autorów oceniona jako wysoka w 39 przypadkach, umiarkowana w 9 badaniach i niska w 2 badaniach. Charakterystyka pacjentów włączonych do tej metaanalizy była podobna do cech pacjentów w badaniach, które pierwotnie zidentyfikowano jako potencjalnie kwalifikujących się, ale których nie uwzględniono.

Średni wiek pacjentów wynosił 38,3±13,8 lat, 289 (2,4%) pacjentów stanowiły dzieci, 7 586 (63%) z 12 028 stanowili mężczyźni, 1 833 (18,3%) z 10 021 przebadanych pacjentów było zarażonych wirusem HIV, z których 906 (49%) otrzymywało terapię antyretrowirusową. W analizowanej grupie, 8 128 (78,5%) z 10 467 było wcześniej leczonych z powodu gruźlicy, a 1 618 (25,7%) z 6 305 otrzymywało wcześniej leki drugiego rzutu. Spośród przebadanych izolatów około połowa była oporna na pirazynamid, streptomycynę lub etambutol, około jedna czwarta była oporna na którykolwiek z leków drugiego rzutu podawanych w iniekcji lub na fluorochinolony, 1 281 (10,6% wszystkich pacjentów) miało stwierdzoną ekstremalną wielolekooporność.

Łącznie 7 346 (61%) pacjentów zostało wyleczonych lub pomyślnie zakończyło leczenie, 1 017 (8%) miało niepowodzenie leczenia lub nawrót, 1 729 (14%) zmarło, pozostali pacjenci (1 938, 16%) stanowili grupę, w której zdecydowano się przerwać terapię, utracono z obserwacji, przeniesiono lub w inny sposób nie udało się pozyskać wyników leczenia. Używając danych zagregowanych na poziomie badania, ogólny łączny wskaźnik powodzenia wyniósł 65%, odsetek niepowodzeń i nawrotów wyniósł 6%, a śmiertelność 11%. Pacjenci z gruźlicą o znacznym stopniu oporności na leki mieli najwyższy wskaźnik niepowodzeń lub nawrotów (14%), a osoby zakażone HIV miały najwyższą śmiertelność, szczególnie ci, którzy nie otrzymywali terapii przeciwretrowirusowej (29%).

Wyniki dotyczące skuteczności cykloseryny/teryzydonu

Stosowanie cykloseryny lub teryzydonu było korzystne u pacjentów z wrażliwymi izolatami, ale nie u pacjentów z opornymi izolatami. Wyniki dla pacjentów stosujących cykloserynę lub teryzydon wiązały się z umiarkowanymi korzyściami, podczas gdy stosowanie kanamycyny, kapreomycyny, etionamidu i protionamidu, kwasu para-aminosalicylowego, makrolidów i skojarzenia kwasu klawulanowego z amoksycyliną (w przypadku stosowania bez karbapenemów), wiązały się z brakiem znaczących korzyści lub znacznie gorszymi wynikami.

Tabela 6. Związek cykloseryny/teryzydonu z powodzeniem leczenia i zgonem podczas leczenia

Punkt końcowy	Przyjmujący n/N	Nie przyjmujący n/N	Surowy OR (95% CI)	Wynik skłonności dopasowany do wielowymiarowej regresji metoda propensity scoring	
				I ²	Dopasowany OR (95% CI)
szczepki wrażliwe					
powodzenie leczenia	5 017/5 684	984/1 160	1,3 (1,1; 1,6)	34,1%	1,5 (1,4; 1,7)
zgon	1 065/6 749	415/1 575	0,5 (0,5; 0,6)	34,4%	0,6 (0,5; 0,6)
szczepki odporne					
powodzenie leczenia	217/273	129/144	0,5 (0,2; 0,8)	nie oszacowano	0,7 (0,4; 1,1)
zgon	76/349	20/164	2,0 (1,2; 3,4)	nie oszacowano	0,9 (0,6; 1,3)

Cykloseryna lub teryzydon były stosowane przez 5 684 pacjentów ze szczepkami wrażliwymi, spośród których u 5 017 odnotowano powodzenie leczenia (88% pacjentów z powodzeniem leczenia). Grupą odniesienia było 1 160 pacjentów nie przyjmujących cykloseryny lub teryzydonu, wśród których punkt końcowy odnotowano w przypadku 984 pacjentów (85%). Surowy iloraz szans wyniósł 1,3, co oznacza zwiększenie szansy na powodzenie leczenia o około 1,3 raza w porównaniu do pacjentów nie stosujących cykloseryny lub teryzydonu, zważywszy na przedział ufności wynik należy uznać za istotny statystycznie. Po dopasowaniu wyników do modelu regresji wielowymiarowej uzyskano iloraz szans na poziomie 1,5, co przekładałoby się na półtora krotnie zwiększenie szansy na uzyskanie sukcesu terapeutycznego w porównaniu do pacjentów nie stosujących cykloseryny lub teryzydonu, zważywszy na przedział ufności wynik również należy uznać za istotny statystycznie, załączona statystyka I² na poziomie 34,1% sugeruje akceptowalną jednorodność wyniku.

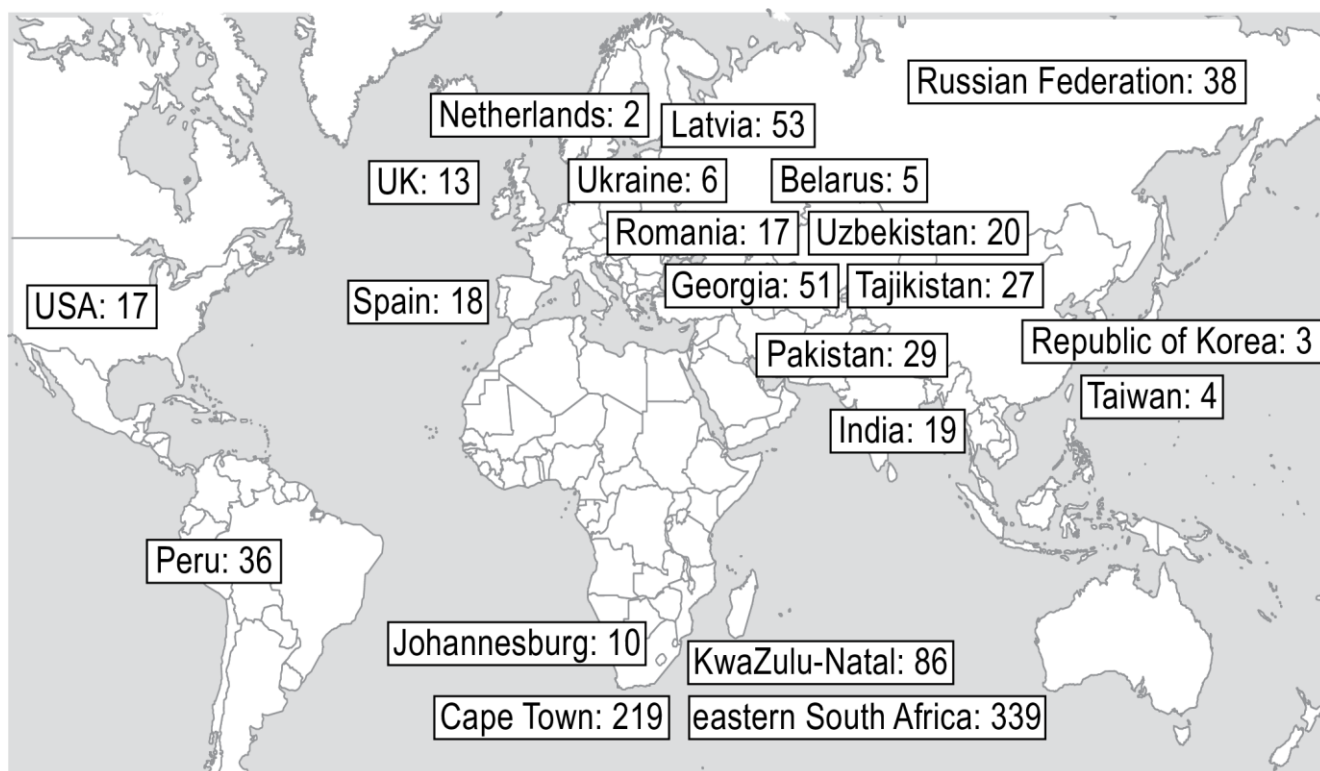
W przypadku analizy śmiertelności pacjentów, ocenianą grupą było 6 749 pacjentów przyjmujących cykloserynę lub teryzydon, spośród których u 1 065 odnotowano zgon (śmiertelność 16%). Grupą odniesienia było 1 575 pacjentów nie przyjmujących cykloseryny lub teryzydonu, wśród których zgon odnotowano w przypadku 415 pacjentów (śmiertelność 26%). Surowy iloraz szans wyniósł 0,5, co oznacza dwukrotne zmniejszenie szansy na zgon pacjentów leczonych cykloseryną lub teryzydonem w porównaniu do nie stosujących tych substancji, zważywszy na przedział ufności wynik należy uznać za istotny statystycznie. Po dopasowaniu wyników do modelu regresji wielowymiarowej uzyskano iloraz szans na poziomie 0,6, co przekładałoby się na zmniejszenie szansy na wystąpienie zgonu o 1,7 raza w porównaniu do pacjentów nie stosujących cykloseryny lub teryzydonu, zważywszy na przedział ufności wynik również należy uznać za istotny statystycznie, załączona statystyka I² na poziomie 34,4% sugeruje akceptowalną jednorodność wyniku.

Dla analiz dopasowania wyników do modelu regresji wielowymiarowej pacjentów ze szczepkami opornymi nie uzyskano istotnych statystycznie wyników.

Harasz 2018

W analizie uwzględniono 28 kohort obejmujących dane od 1 012 pacjentów. Wszystkie dane pochodziły z badań obserwacyjnych, w których dzieci leczono zgodnie z lokalnymi standardami opieki. Dzieci z potwierdzoną XDR-TB zostały wykluczone z analiz; w związku z czym ostatecznie przeanalizowano dane od 975 dzieci.

Spośród 975 dzieci 731 (75%) miało potwierdzoną MDR-TB w DST, a 244 (25%) miało klinicznie rozpoznaną MDR-TB. Większość danych pochodzi z okresu poprzedzającego wprowadzenie GeneXpert MTB/RIF; zdecydowana większość potwierdzonych pacjentów została zdiagnozowana za pomocą posiewu.



Rysunek 1. Geograficzna dystrybucja włączonych do analizy dzieci z MDR-TB

Zestawy danych otrzymano z ośrodków zlokalizowanych w 18 krajach o szerokim rozmieszczeniu geograficznym, z których większość pochodzi z Afryki. Dziewięć krajów (Białoruś, Indie, Pakistan, Peru, Federacja Rosyjska, RPA, Tadżykistan, Ukraina, Uzbekistan) znalazło się wśród 30 krajów o wysokim obciążeniu MDR-TB. Między 1990 a 2004 rokiem leczono 8% dzieci, między 2005 a 2009 rokiem było leczonych 67% dzieci, a od 2010 roku i później było leczonych 25%.

Spośród 731 dzieci z potwierdzoną diagnozą 68 (9,3%) miało pre-XDR-TB (36 z MDR-TB z dodatkową opornością na fluorochinolony i 32 z dodatkową opornością na leczenie drugiej linii środkami podawanymi dożylnie). Należy zauważyć, że 68% potwierdzonych pacjentów nie miało dodatkowych informacji na temat oporności na fluorochinolony i/lub środki drugiego rzutu. Spośród 244 dzieci z kliniczną diagnozą MDR-TB, 164 (67%) miało kliniczne rozpoznanie gruźlicy potwierdzoną DST, 14 (6%) miało niepowodzenie leczenia pierwszego rzutu (izoniazyd, ryfampicyna, etambutol, pirazyname, ryfabutyna i rifapentyna) pomimo udokumentowanego dobrego przestrzegania zaleceń lekarskich. Mediana wieku wyniosła 7,1 roku (IQR 2,6±11,7); 429 (44%) płci męskiej. Zakażenie HIV udokumentowano u 910 (93%) dzieci, z których 359 (39%) było zakażonych wirusem HIV. Dzieci z MDR-TB były starsze, przeważnie z towarzyszącym zakażeniem wirusem HIV, ze zdiagnozowanym niedożywieniem i miały ciężką gruźlicę w obrazie RTG klatki piersiowej.

Ogółem 764 z 975 (78%) miało pomyślne wyniki leczenia, u 548/731 (75%) dzieci potwierdzonych bakteriologicznie i 216/244 (89%) u dzieci z diagnozą kliniczną. Wskaźniki powodzenia leczenia nie różniły się wśród dzieci z pre-XDR, chociaż liczebność grup była niewielka. We wszystkich ośrodkach większość dzieci miała pomyślne wyniki leczenia, szczególnie te z diagnozą kliniczną. Wyniki leczenia były gorsze u dzieci zakażonych wirusem HIV, które nigdy nie były leczone ART podczas terapii MDR-TB, w porównaniu z dziećmi, które otrzymały ART (zarówno rozpoczęte przed, jak i jednocześnie z terapią MDR-TB).

Wśród dzieci z potwierdzoną MDR-TB leczenie było skuteczne u 56% (15/27) dzieci zakażonych wirusem HIV, które nie otrzymały żadnej ART podczas terapii MDR-TB, w porównaniu ze skutecznością na poziomie 82% (149/182) u dzieci, które otrzymały ART podczas terapii MDR-TB. Wśród dzieci niezakażonych wirusem HIV 93% z potwierdzoną MDR-TB miało pomyślne wyniki leczenia.

W analizie wieloczynnikowej wśród dzieci z potwierdzoną MDR-TB zakażenie wirusem HIV (skorygowany iloraz szans [aOR] 0,3, 95% CI 0,2±0,6) i niedożywienie (aOR 0,3, 95% CI 0,2±0,6) wiązały się ze zmniejszonymi szansami powodzenia wynik leczenia a niepowodzenie leczenia lub zgon. Niedożywienie było niezależnym czynnikiem ryzyka zakażenia wirusem HIV dla słabych wyników leczenia. Analiza ta nie uwzględniała stosowanego schematu ani poszczególnych stosowanych leków. Wśród dzieci z klinicznie rozpoznaną MDR-TB żadne oceniane współzmiennne nie przewidywały wyniku leczenia.

Wyniki dotyczące skuteczności cykloseryny/teryzydnu

Tabela 7. Podsumowanie związku stosowania cykloseryny/teryzydnu z sukcesem leczenia dzieci z MDR-TB

	N (%)	aOR	95% CI	p
cykloseryna/teryzidon	356 (56)	1,66	(0,91; 3,05)	0,104

Cykloseryna lub teryzidon były stosowane przez 356 (56%) pacjentów. Skorygowane szacunki dla dzieci zdiagnozowanych wyłącznie klinicznie nie były możliwe ze względu na bardzo niski odsetek niepowodzeń, pacjentów utraconych z obserwacji wykluczono z analizy. Wszystkie modele efektów losowych (losowy punkt przecięcia i losowe nachylenie) wykorzystywały estymację największego prawdopodobieństwa z przybliżeniem kwadraturowym i zostały określone za pomocą nieustrukturyzowanej macierzy wariancji-kowariancji sparametryzowanej przez rozkład Cholesky'ego, w przypadku szacunku parametru dla cykloseryny wykorzystano model z losowym przecięciem bez losowego nachylenia, określony za pomocą standardowych składników wariancji. Po dopasowaniu wyników do modelu uzyskano iloraz szans na poziomie 1,66, co przekładałoby się na ponad półtora-krotne zwiększenie szansy na uzyskanie sukcesu terapeutycznego w porównaniu do pacjentów nie stosujących cykloseryny lub teryzydnu, zważywszy na przedział ufności oraz załączoną wartość p wynik należy uznać za nieistotny statystycznie.

Court 2021

W sumie zrekrutowano 144 uczestników: 86 mężczyzn i 58 kobiet; mediana wieku wynosiła 35,7 lat, 91 (63%) było zakażonych wirusem HIV. Dane farmakokinetyczne cykloseryny były dostępne dla 132 (92%) uczestników.

U 55 ze 144 uczestników (38,2%) wystąpiło co najmniej jedno lub pogarszające się zdarzenie neuropsychiatryczne (30 przypadków na 100 osobo-miesiący), przy czym główną przyczyną była neuropatia obwodowa występująca u 50 (34,7%) uczestników (25 przypadków na 100 osobo-miesiący). Mediana czasu dowystąpienia neuropatii wyniosła 42,5 dnia (zakres międzykwartylowy (IQR) 21–63 dni); dla porównania mediana czasu do wystąpienia depresji i/lub psychozy wyniosła 49,5 dnia (IQR 14–63 dni). Mediana czasu do neuropatii u uczestników HIV-dodatnich wyniosła 42 dni (IQR 21-62 dni) w porównaniu do 48 dni (21-70 dni) u osób, które były HIV-ujemne.

Mediana czasu do neuropatii u uczestników, którym podawano pirydoksynę 200 mg na dobę wynosił 38,5 dnia (IQR 21–55,5 dni) w porównaniu do 43 dni (IQR 22–63 dni) u uczestników, którym podawano 150 mg na dobę. Istotność związku klirensu cykloseryny z neuropatią pozostawała istotna (skorygowany współczynnik ryzyka 0,31, $p = 0,026$) po uwzględnieniu wpływu HIV i wieku. Podczas badania powiązań z poszczególnymi psychiatrycznymi zdarzeniami niepożądanymi żadna z badanych współmiennych, w tym zakażenie HIV, wiek i wskaźnik stężenia cykloseryny, nie była związana z występowaniem nowej lub nasilenia depresji lub psychozy.

Ograniczenia wskazane przez autorów:

- uczestnicy kohorty mieli wiele czynników ryzyka toksyczności neuropsychiatrycznej (choroby współistniejące, wysokie dawki pirydoksyny i inne leki), przez co nie ma pewności, czy zaobserwowana toksyczność neuropsychiatryczna była spowodowana ekspozycją na cykloserynę;
- nie było możliwe wykonanie oceny neuropsychiatrycznej na początku leczenia, ponieważ większość uczestników została skierowana do szpitali gruźliczych z poradni lub ośrodków trzeciego stopnia, w których rozpoczęto leczenie MDR-TB. Dlatego też początek neuropatii i wczesne zdarzenia psychiatryczne występujące w pierwszych tygodniach leczenia, przed rekrutacją, mogły zostać przeoczone. W związku z tym zgłoszona częstość zdarzeń niepożądanych może być zaniżona;
- ekspozycję na cykloserynę oceniano tylko przy jednej próbkce farmakokinetycznej, a zatem nie można wykluczyć możliwości, że zmiany dawki i/lub ekspozycji w okresie badania mogły mieć wpływ na obserwowaną częstość występowania toksyczności neuropsychiatrycznej.

Wnioski autorów

Badanie to wydaje się być pierwszym dużym prospektywnym badaniem opisującym związek ekspozycji na cykloserynę z toksycznością neuropsychiatryczną u pacjentów leczonych z powodu MDR-TB. Wyniki tego badania podkreślają coraz większą liczbę dowodów na to, że duże dawki pirydoksyny są toksyczne dla nerwów obwodowych i chociaż związek ten powinien zostać potwierdzony, cykloserynę należy uznać za przyczynę niewyjaśnionej neuropatii u pacjentów leczonych z powodu MDR-TB.

3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL

Większość działań niepożądanych występujących podczas leczenia cykloseryną dotyczy układu nerwowego lub jest przejawem nadwrażliwości na lek. Zaobserwowano następujące działania niepożądane: objawy ze strony układu nerwowego, które wydają się być związane z wyższymi dawkami leku, tj. ponad 500 mg na dobę, mogą to być drgawki, senność, ból głowy, drżenie, dyzartria, zawroty głowy, splątanie i dezorientacja z utratą pamięci, psychoza, prawdopodobnie tendencje samobójcze, zmiany charakteru, nadmierna drażliwość, agresja, niedowład, hiperrefleksja, parestezje, większe i mniejsze napady kloniczne ze śpiączką.

Inne zgłaszane działania niepożądane obejmują alergię, wysypkę, anemię megaloblastyczną i podwyższoną aktywność aminotransferaz w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą wątroby.

Zgłaszano nagły rozwój zastoinowej niewydolności serca u pacjentów otrzymujących od 1 do 1,5 g cykloseryny na dobę.

Ogólnoustrojowe

Najczęściej zgłaszanymi skutkami ubocznymi były nadwrażliwość i objawy ze strony układu nerwowego.

System nerwowy

Zmiany charakteru, śpiączka, drgawki, senność, ból głowy, hiperrefleksja, większe i mniejsze (zlokalizowane) napady kloniczne, utrata pamięci, niedowład, parestezje, senność, drżenie, zawroty głowy wydawały się być związane z dawką.

Częstość nie zgłaszana: toksyczność ośrodkowego układu nerwowego, zmiany charakteru, śpiączka, drgawki, senność, ból głowy, hiperrefleksja, większe i mniejsze (zlokalizowane) drgawki kloniczne, utrata pamięci, niedowład, parestezje, senność, drżenie, zawroty głowy.

Psychiatryczne

Częstość nie zgłaszana: agresja, lęk, splątanie, dezorientacja, dyzartria, nadmierna drażliwość, psychoza z lub bez tendencji samobójczych [Ref]

Agresja, splątanie, dezorientacja, dyzartria, nadmierna drażliwość i psychoza z lub bez tendencji samobójczych wydawały się być zależne od dawki

Środki ostrożności

Przed rozpoczęciem leczenia cykloseryną należy pobrać posiewy i ustalić wrażliwość organizmu na lek, należy również wykazać wrażliwość organizmu na inne leki przeciwgruźlicze w schemacie.

Leki przeciwdrgawkowe lub uspokajające mogą być skuteczne w kontrolowaniu objawów zatrucia ośrodkowego układu nerwowego, takich jak drgawki, lęk i drżenie. Pacjenci otrzymujący ponad 500 mg cykloseryny na dobę powinni być pod ścisłą obserwacją pod kątem takich objawów.

Znaczenie pirydoksyny w zapobieganiu toksyczności cykloseryny na OUN nie zostało udowodnione.

Podawanie cykloseryny i innych leków przeciwgruźliczych było w kilku przypadkach związane z witaminą B12 i/lub niedoborem kwasu foliowego, niedokrwistość megaloblastyczna i niedokrwistość syderoblastyczna. Jeśli podczas leczenia wystąpią objawy niedokrwistości, należy przeprowadzić odpowiednie badania i leczenie.

Większość działań niepożądanych występujących podczas leczenia cykloseryną dotyczy układu nerwowego lub jest przejawem nadwrażliwości na lek.

3.5. Podsumowanie poprzednich raportów

Raport Nr: AOTM-OT-431-21/2014

W raporcie opisano 6 badań klinicznych z grupą kontrolną, dla których dostępne były pełnotekstowe publikacje.

Storey 1959

Po 4 miesiącach obserwacji w grupach INH+PAS oraz INH+CS wykazano znaczną i umiarkowaną poprawę w zmianach radiologicznych, kolejno u 59% vs 57%. Po 8 miesiącach wyniki wyniosły 74% oraz 76%.

W grupie INH+CS odnotowano niższy odsetek przypadków zanikania jam płucnych (cavity closure), niż w grupie INH+PAS, odpowiednio 39% vs 44%, dla 8-miesięcznego okresu obserwacji oraz niższy odsetek pacjentów, u których badanie płwocin wskazywało na brak obecności prątków gruźlicy (68% vs 78%).

W grupie INH+PAS większość toksycznych reakcji stanowiła nietolerancja ze strony układu pokarmowego na PAS, 6 przypadków wysypki polekowej, 2 gorączki oraz jeden zgon z powodu ostrej niewydolności wątroby. W grupie INH+CS odnotowano reakcje na centralny układ nerwowy, w tym zmiany osobowości, zmiany umysłowe i neurologiczne (13 pacjentów), wysypka polekowa (u 2 osób po zażyciu CS), jeden przypadek zapalenia nerwu wzrokowego i jeden napadu drgawkowego.

Boszormenyi 1965

Na podstawie badania radiologicznego 48% pacjentów w grupie ETA+PZA wykazało poprawę w obrazie radiologicznym, 53% z grupy ETA+CS oraz 58% z grupy ETA+PZA+CS. Większe różnice osiągnięto w ocenie znacznej poprawy. W grupie ETA+PZA+CS odnotowane u 25% osób, u 16% w grupie ETA+CS i u 6% w grupie ETA+PZA. Istotne różnice odnotowano między grupami ETA+PZA+CS oraz ETA+PZA

Po 3 miesiącach badania 18% pacjentów z grupy ETA+PZA+CS przerwało leczenie z powodu wystąpienia toksycznych reakcji, 5% zrezygnowało z badania, natomiast 8% musiało zmienić schemat leczenia, z powodu niesatysfakcjonujących rezultatów. W grupie ETA+PZA było to odpowiednio 27%, 22% i 12%, a w grupie ETA+CS 18%, 16% i 11%.

Japan_3_1966

Po 6 miesiącach obserwacji ujemny wynik posiewu bakterii uzyskano w grupie SM+INH+CS u 92,7% osób, 95,7% w grupie SM+INH+ETA oraz 96,3% w grupie SM+INH+EMB. W podgrupie pacjentów ze znacznie zaawansowaną gruźlicą płuc osiągnięte wyniki wynosiły odpowiednio 86,7%, 94,8% oraz 91,8%.

Na podstawie badania RTG oceniane zostały zmiany patologiczne w płucach pacjentów, włączonych do badania. Poprawa (znaczna i umiarkowana) została odnotowana u 26% osób z grupy SM+INH+CS, 32,7% z grupy SM+INH+ETA oraz 25,6% z grupy SM+INH+EMB.

Najgorszą tolerancją odznaczał się ETA, natomiast EMB był najlepiej tolerowany wśród pacjentów. Wśród najczęstszych działań niepożądanych po stosowaniu ETA były zaburzenia ze strony układu pokarmowego. W grupie przyjmującej CS najczęściej odnotowywano zaburzenia umysłowe, natomiast zaburzenia widzenia wystąpiły w grupie SM+INH+EMB i całkowicie ustąpiły po zaprzestaniu podawania etambutolu.

Japan_1_1966

Po 6 miesiącach obserwacji ujemny wynik posiewu bakterii uzyskano w grupie ETA+EMB u 85,5%, 56,9% w grupie CS+EMB oraz 51,7% w grupie ETA+CS. Wynik dla grupy ETA+EMB były znacząco wyższy, niż w dwóch pozostałych grupach. Na podstawie badania RTG oceniane zostały zmiany patologiczne w płucach pacjentów, włączonych do badania. Między ocenianymi grupami nie odnotowano istotnych różnic.

Wśród najczęstszych działań niepożądanych po stosowaniu ETA były zaburzenia ze strony układu pokarmowego. Występujące 2 przypadki zaburzeń widzenia wystąpiły u osób przyjmujących EMB i całkowicie ustąpiły po zaprzestaniu jego podawania.

W.A.T.L. 1975

Po 9 tygodniach 39% pacjentów w grupie INH+SM+PAS oraz 57% w grupie ETA+CS+PAS miało negatywny wynik na obecność bakterii na podstawie rozmazu z płwocin oraz kolejno 44% oraz 56% na podstawie posiewu bakteryjnego. Od 13 tygodnia wyniki wskazywały na wyższą skuteczność schematu INH+SM+PAS. A odsetek pacjentów z ujemnym wynikiem badań na obecność bakterii wyniósł kolejno 67% vs 66% dla rozmazu z płwocin oraz 84% vs 67%.

Ocena radiologiczna zmian w płucach po 8 tygodniach leczenia nie wykazała znaczących różnic między ocenianymi grupami. Redukcji uległo 16 na 95 jam płucnych w grupie INH+SM+PAS oraz 21 na 97 w grupie ETA+CS+PAS.

W grupie INH+SM+PAS z powodu działań niepożądanych 22% pacjentów wymagało zmiany leczenia, w grupie ETA+CS+PAS odsetek ten wyniósł 15%. Toksyczne działania CS odnotowano u 5% pacjentów. Wśród najczęstszych działań niepożądanych w obu grupach były te związane z układem pokarmowym.

Hong Kong 1974

Korzystny status bakteriologiczny w 18 miesiącu miało w grupie EtZC 88% pacjentów, w grupie ER7 87% pacjentów, w grupie ER2 79%, w grupie ER1 81% pacjentów oraz w grupie ER7ER1 87% pacjentów.

W 12 miesiącu poprawę w obrazie radiograficznym odnotowano u 37% pacjentów w grupie ER7 46% pacjentów w grupie ER2, 42% pacjentów w grupie ER1, 51% pacjentów w grupie ER7ER1 oraz 35% pacjentów w grupie EtZC.

Dowolne ZN wystąpiły u 11% pacjentów w grupie ER7, 32% w grupie ER2, 61% w grupie ER1, 48% w grupie ER7ER1 oraz 54% w grupie EtZC. Objawy grypopodobne występowały w grupach przyjmujących terapię przerywaną (ER2, ER1, ER7ER1). Ciężkie reakcje niepożądane wystąpiły u 3% - 4% pacjentów z każdej grupy. U 2 pacjentów wystąpiła uogólniona reakcja nadwrażliwości na etambutol i ryfampicynę, 3 pacjentów doznało szoku w trakcie epizodów zespołu niewydolności oddechowej, u 5 wystąpiła małopłytkowość, u 6 żółtaczka, u 1 pacjenta wymioty prowadzące do zakończenia leczenia a u 1 niewydolność nerek. U 3 pacjentów (EtZC) przerwano stosowanie cykloseryny z powodu ostrych epizodów psychiatrycznych (ostra reakcja paranoidalna, depresja, ostra psychoza).

Analiza bezpieczeństwa

Do analizy bezpieczeństwa włączono metaanalizę Hwang 2013, której celem była ocena bezpieczeństwa cyklosporyny (CS) i teryzydnu (TRD) w leczeniu gruźlicy lekoopornej. Do metaanalizy włączono 27 publikacji, w których łącznie udział wzięło 2718 pacjentów. Wśród nich 2164 stosowało schemat leczenia zawierający CS.

W wyniku przeprowadzonej metaanalizy uzyskano odsetek wszystkich ZN wymagających przerwania terapii CS, który wyniósł 9,1% (95%CI 6,4; 11,7). Dla pojedynczych badań wyniki wahały się od 0% (95%CI 0; 4,5) do 76,9% (95%CI 46,2; 95,0). Wynik metaanalizy dla odsetka psychiatrycznych ADRs wymagających przerwania terapii CS wyniósł 5,7% (95%CI 3,7; 7,6), natomiast dla odsetka ADRs związanych z OUN 1,1% (95%CI 0,2; 2,1).

W przeglądzie, którego celem była ocena bezpieczeństwa TRD zidentyfikowano 10 badań, do których łącznie włączono 707 pacjentów, w tym 450 (64%) było leczonych TRD

Odsetek występowania ADRs ogółem wymagających przerwania terapii wynosił od 0,0 do 23,1%. Włączając ZD, niewymagające przerwania terapii zakres wynosił od 0,0 do 31% leczonej populacji. W 3 badaniach nie odnotowano przypadków ADRs. Z 3 publikacji porównujących CS i TRD w 2 nie osiągnięto statystycznie istotnych różnic między dwoma lekami.

Od 1970 do 2010 roku odnotowano 449 istotnych spontanicznie zgłaszanych przypadków zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa przedłożonych do UMC (the Uppsala Monitoring Centre, Szwecja), z czego 445 było spowodowanych przez CS, a 4 przez TRD. W tym 75% przypadków, gdzie stosowano CS miało charakter psychiatryczny, w tym: psychozy (14%), depresje (7%) oraz myśli samobójcze (2%). W czterech przypadkach (0,9%) doszło do udanych prób samobójczych. Zaburzenia OUN wystąpiły u 7% przypadków, głównie były to drgawki (5%) i neuropatia (1%). Dwóch pacjentów skarżyło się na występowanie lęków i anemii po zastosowaniu TRD.

4. Aktualizacja danych epidemiologicznych

Analitycy Agencji zwrócili uwagę, że ze względu na charakterystykę analizowanego problemu zdrowotnego jakim są wskazania dotyczące chorób zakaźnych za niezbędną uznano analizę danych epidemiologicznych, zbadanie trendu chorobowości oraz umieralności.

Raport Nr: AOTM-OT-431-21/2014

Epidemiologia gruźlicy

Gruźlica jest jedną z głównych przyczyn chorobowości i śmiertelności z powodu chorób zakaźnych. Ocenia się, że co najmniej 32 % ludności na świecie jest zakażonych prątkiem gruźlicy. Co roku na gruźlicę zapada 9 mln osób, a umiera z jej powodu ok. 1,8 mln. Przyczyną są zarówno warunki polityczno-ekonomiczne a także pandemia zakażeń HIV oraz pojawienie się prątków opornych na leki przeciwpłatkowe.

W Polsce ok.20% populacji zakażone jest prątkiem gruźlicy.

Zgodnie z danymi Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc za rok 2013:

- zarejestrowano 7 250 zachorowania na gruźlicę wszystkich postaci, z czego 6 835 przypadków gruźlicy płucnej;
- wśród zachorowań 6 403 stanowiły nowe, a 847 – wznowy;
- współczynnik zapadalności na gruźlicę wszystkich postaci wyniósł 18,8/100 tys.;
- bakteriologiczne potwierdzenie rozpoznania uzyskano w ok. 67% (4268 z 6403) przypadków nowych i ok. 66% (557 z 847) wznów;
- liczba zarejestrowanych **przypadków wielolekoopornej gruźlicy** wg stanu na 31.12.2013 r. wynosiła **44**;
- na gruźlicę zmarło 630 osób, w tym 473 mężczyzn i 143 kobiet, umieralność wynosiła 1,6/100 tys. (dane za rok 2012).

Aktualizacja danych

Światowy Dzień Gruźlicy – 24.03.2021

Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) w 2019 roku na gruźlicę zachorowało na świecie 10,0 mln osób (od 8,9 do 11,0 mln), zapadalność, mniejsza niż w latach poprzednich, wynosiła 130 przypadków choroby na 100 000 ludności. Mężczyźni >15 lat stanowili 56% chorych na gruźlicę, kobiety – 32%, dzieci – 12%.

Dwie trzecie chorych na gruźlicę na świecie to mieszkańcy 8 krajów (Indie, Indonezja, Chiny, Filipiny, Pakistan, Nigeria, Bangladesz, Republika Południowej Afryki). W 2019 roku w 54 krajach świata, głównie w europejskim i amerykańskim regionie WHO, zapadalność na gruźlicę wynosiła poniżej 10 zachorowań na 100 000 ludności; w 30 krajach – od 150 na 400 a w 5 krajach – powyżej 500 (Republika Południowej Afryki, Republika Środkowoafrykańska, Lesoto, Filipiny, Korea Północna). Gruźlica była najczęstszą przyczyną zgonów na świecie wywołanych przez pojedynczy czynnik zakaźny. W 2019 roku 1,2 mln chorych na gruźlicę, nie zakażonych HIV, zmarło z jej powodu (w 2000 roku – 1,7 mln). Ponadto zmarło 208 tys. chorych na gruźlicę i zakażonych HIV (2000 rok – 678 tys.).

Gruźlica w krajach Unii Europejskiej i Europejskiego Obszaru Gospodarczego

W 2019 roku w 29 krajach Unii Europejskiej i Europejskiego Obszaru Gospodarczego (UE/EOG) (Łotwa i Księstwo Liechtensteinu nie podały danych) stwierdzono łącznie 49 752 przypadki gruźlicy. W większości krajów UE/EOG zapadalność na gruźlicę zmniejszyła się w ciągu ostatnich 5 lat. 54,7% ogółu chorych na gruźlicę stanowiły osoby z czterech krajów: Francji, Polski, Rumunii i Wlk Brytanii; z samej Rumunii – 23,4%. Zapadalność na gruźlicę wynosiła przeciętnie 9,6 przypadków na 100 000 ludności i była niższa niż w latach poprzednich (od 3,1 na 100 000 ludności w Norwegii do 59,9 w Rumunii). Współczynniki zapadalności <10 / 100 000 ludności stwierdzono w 2019 roku w 22 krajach. Kraje o większej zapadalności to wymieniona już Rumunia (59,6), Litwa (37,7), Malta (20,6), Bułgaria (19,1), Portugalia (17,2), Polska (13,9) i Estonia (11,4 / 100 000 ludności). W Niemczech zapadalność wynosiła 5,8; w Czechach – 4,4; na Słowacji – 3,9 na 100 000 ludności.

Na gruźlicę płuc zachorowało 34 975 osób, które stanowiły 70,3% wszystkich zarejestrowanych chorych. Pewne (potwierdzone bakteriologiczne) rozpoznanie gruźlicy płuc uzyskano w 81,3 % przypadków tej postaci choroby.

22,1% chorych miało tylko gruźlicę pozapłucną, 7,1% gruźlicę płuc i pozapłucną łącznie. Największe odsetki gruźlicy pozapłucnej stwierdzono w Islandii (46,2%) i Wlk. Brytanii (42,9%). Dzieci w wieku poniżej 15 lat, w liczbie 1 955, stanowiły 3,9% chorych na gruźlicę. Zapadalność na gruźlicę w populacji dziecięcej wynosiła 2,4 / 100 000 (największa była w Rumunii; u najmłodszych dzieci, w wieku od 0 do 4 lat, wynosiła 14,1 / 100 000). Stosunek liczby mężczyzn do kobiet wynosił w krajach UE/EOG 1,8/1; wszędzie, z wyjątkiem Włoch, odsetek mężczyzn chorych na gruźlicę był większy niż kobiet.

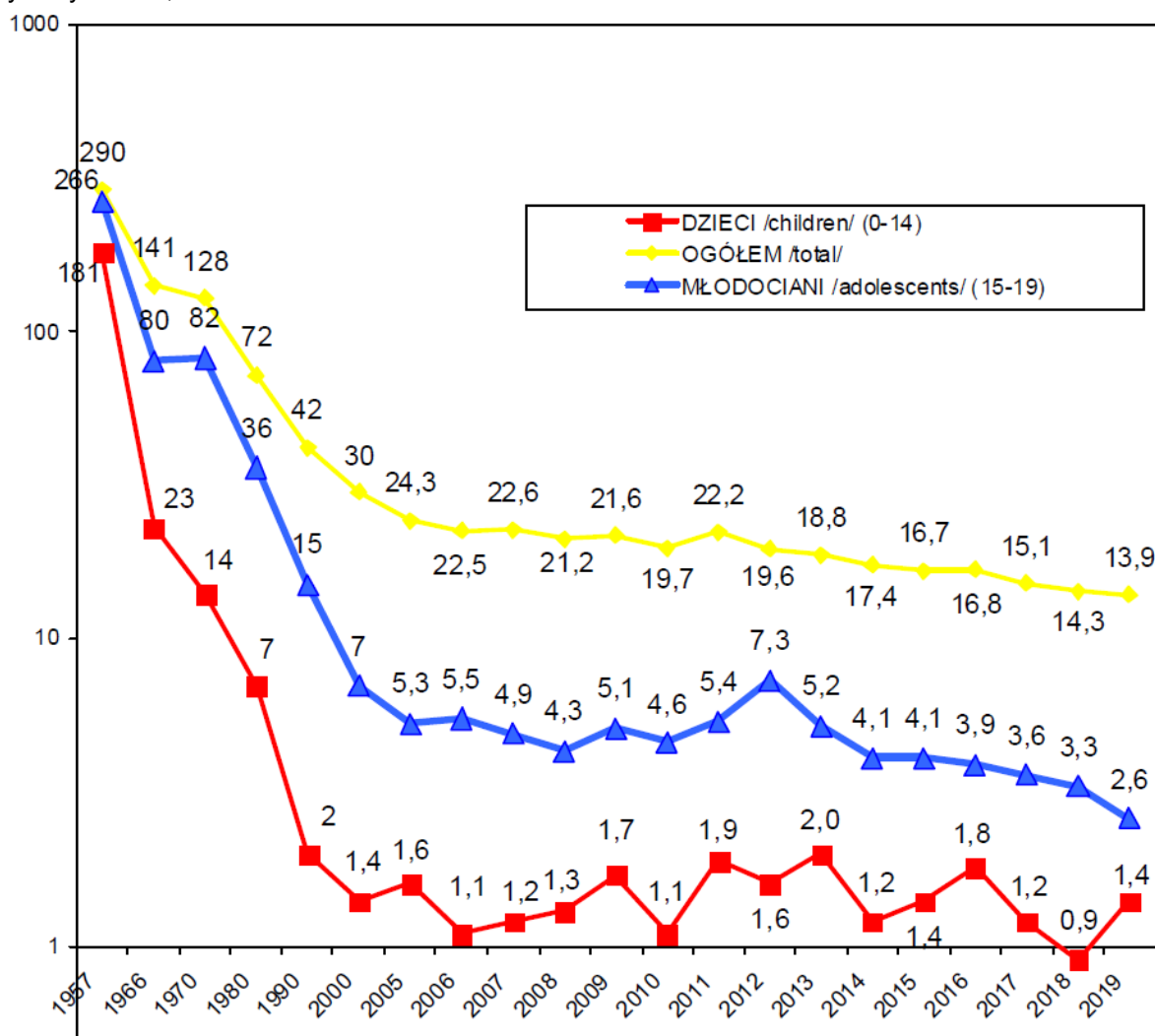
W 2019 roku 17 181 chorych na gruźlicę (34,5% wszystkich przypadków) było cudzoziemcami w odniesieniu do kraju zgłaszającego ich zachorowanie. Odsetek cudzoziemców wahał się od 0,0% w Bułgarii i 0,4% w Rumunii do >85% na Malcie, Cyprze, w Luksemburgu, Norwegii i Szwecji.

MDR-TB stwierdzono u 3,4% osób z grupy 24 812 chorych ze znanymi wynikami lekowrażliwości, czyli w 834 przypadkach. Największe odsetki chorych na MDR-TB były w Estonii i na Litwie (21,3% i 17,0%).

W 2019 roku dane o współwystępowaniu gruźlicy i zakażenia HIV podało 19 krajów UE/EOG. Zakażenie HIV stwierdzono u 3,1% z 16 088 chorych na gruźlicę ze znanym statusem HIV, tzn. u 502 osób, 13 krajów raportowało dane o gruźlicy wśród więźniów. Ryzyko gruźlicy u więźniów jest 15,8 razy większe niż w populacji ogólnej.

Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Zakład Epidemiologii i Organizacji Walki z Gruźlicą

W 2019 roku zarejestrowano 5 321 (5 487) zachorowań na gruźlicę, co oznacza 166 przypadków gruźlicy mniej niż w roku poprzednim i 2 188 przypadków mniej w porównaniu z rokiem 2010. Zapadalność na gruźlicę wszystkich postaci w 2019 roku wynosiła 13,9 (14,3) i była mniejsza o 2,8% w porównaniu z rokiem 2018 oraz o 29,4% w porównaniu z rokiem 2010, w którym wynosiła 19,7. W kolejnych latach ostatniego pięciolecia (2015-2019) zmiany zapadalności wynosiły jak następuje: -4,0%; +0,6%; -10,1%, -5,3%, -2,8%. Średni roczny spadek zapadalności w ocenianym pięcioleciu wynosił -3,5% i był większy niż w pięcioleciu wcześniejszym, w którym wynosił -2,1%.



Rysunek 2. Zapadalność na gruźlicę wszystkich postaci ogółem, dzieci i młodocianych w Polsce w latach 1957-2019. Współczynniki na 100 000 ludności

Dominującą postacią gruźlicy, jaką jest gruźlica płuc, stanowiła w 2019 roku 95,4% wszystkich zachorowań. Odnotowano 5 075 przypadków gruźlicy płuc – zapadalność 13,2 na 100 000.

W 2019 roku, podobnie jak w latach poprzednich, zapadalność na gruźlicę była tym wyższa, im starsza była grupa wieku, ale tylko do wieku 45-64 lata: od 1,4 na 100 000 u dzieci do 23,9 na 100 000 wśród osób w wieku 45-64 lat; u osób w wieku 65 lat i starszych wynosiła 19,8 na 100 000. Największy odsetek chorych (45,2% ogółu) stanowiły osoby w wieku od 45 do 64 lat. Zgłoszono 81 (1,5%) zachorowań na gruźlicę u dzieci do 14 roku życia – 61 przypadków gruźlicy płuc i 20 gruźlicy pozapłucnej. Wśród młodzieży w wieku 15–19 lat stwierdzono 48 zachorowań na gruźlicę – 2,6 na 100 000.

W 2019 roku gruźlica została potwierdzona bakteriologicznie u 4 054 chorych, w tym w 3 926 przypadkach gruźlicy płuc. Zapadalność na wszystkie postaci gruźlicy potwierdzonej bakteriologicznie wynosiła 10,6; na gruźlicę płuc – 10,2 na 100 000. W 2019 roku, podobnie jak w latach poprzednich, zapadalność na gruźlicę u mężczyzn była ponad dwukrotnie większa niż wśród kobiet. Zarejestrowano 3897 zachorowań w grupie mężczyzn – zapadalność 21,0 na 100 000 i 1424 u kobiet – 7,2 na 100 000. Zachorowania mężczyzn stanowiły 73,2% ogółu przypadków gruźlicy.

W 2019 roku wśród chorych na gruźlicę w Polsce wykryto **41 przypadków MDR-TB**, którzy stanowili 1,1% chorych na gruźlicę z dostępnymi wynikami lekowrażliwości prątków (lekowrażliwość znana u 91% chorych na gruźlicę potwierdzoną bakteriologicznie). Tylko w 6 krajach UE/EOG odsetki MDR-TB były w 2019 roku mniejsze niż w Polsce.

W 2018 roku gruźlica była przyczyną zgonu 519 osób – umieralność wynosiła 1,4 na 100 000. Najwięcej osób zmarłych z powodu gruźlicy było w wieku od 45 do 64 lat (257). Nie odnotowano żadnego zgonu z powodu gruźlicy u dzieci i młodzieży.

Źródło: IGiCP 2020

5. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr AOTM-OT-431-21/2014.

Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 232/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. (nr w BIP 133/2014), w którym odniesiono się do schematów leczenia gruźlicy wielolekoopornej, w skład których cykloseryna wskazywana jest jako powszechnie wykorzystywana opcja terapeutyczna oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 182/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. (nr w BIP 133/2014), w której Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości oraz uwzględniając treść odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących gruźlicy płuc lek może być stosowany w schematach skojarzonych, a także w wyjątkowych przypadkach w rozpoznaniu mykobakteriozy.

Rekomendacje kliniczne

Wszystkie odnalezione dokumenty rekomendują stosowanie cykloseryny w MDR-TB, nie ma żadnych dokumentów potwierdzających zasadność stosowania cykloseryny u pacjentów z mykobakteriozą płuc.

Dokument ERS/ECDC 2018 zgodnie z wytycznymi WHO z 2016 zaleca stosowanie cykloseryny z możliwym zamiennym stosowaniem analogu – teryzydnu jako leki z grupy C, w drugiej linii leczenia, na równi z linezolidem, klofazyminą oraz etionamidem/protionamidem.

Rekomendacje ATS/CDC/ERS/IDSA 2020 sugerują (zalecenia warunkowe, bardzo niska pewność dowodów) stosowanie klofazyminy, linezolidu, cykloseryny, etambutolu, pirazynamidu, amikacyny lub streptomycyny i karbapenemów. Natomiast rekomendowane (silne zalecenie, niska pewność dowodów) są lewofloksacyna lub moksyflokscacyna i bedakilina. W wytycznych panel ekspercki załączył również listę negatywnych rekomendacji, czyli aktualizacji polegającej na nie zalecaniu dalszego stosowania wybranych opcji terapeutycznych.

W wytycznych WHO zaktualizowanych w 2020 r. eksperci wyszczególnili, iż u pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia należy uwzględnić wszystkie trzy leki z grupy A (lewofloksacyna lub moksyflokscacyna, bedakilina i linezolid) i co najmniej jeden lek z grupy B (klofazymina i cykloseryna lub teryzdon). Jeżeli schemat nie może zostać stworzony z leków wyłącznie z grupy A i B, należy uzupełnić schemat dodając leki z grupy C (etambutol, delamanid, pirazynamid, cylastatyna+imipenem lub meropenem, amikacyna (lub streptomycyna), etionamid lub protionamid oraz kwas p-aminosalicylowy). Dodatkowo zaznaczono, że lofazyminę i cykloserynę należy włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu).

Wytyczne ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020 dotyczące mykobakteriozy płuc wyróżniają klofazyminę wraz z moksyflokscacyną, linezolidem i w przypadku niektórych ekspertów bedakilinę lub teryzolid jako leki alternatywne dla pacjentów, którzy nie tolerują lub którzy są oporni na leki w pierwszej linii leczenia (azytromycyna, klarytromycyna, ryfampicyna, ryfabutyna, etambutol, izoniazyd, amikacyna). W wytycznych nie odniesiono się do stosowania analizowanej technologii tj. cykloseryny w leczeniu mykobakteriozy płuc.

Raport nr: AOTM-OT-431-21/2014

Odnalezione rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia gruźlicy płuc oraz gruźlicy wielolekoopornej (WHO 2010, PTChP 2013, ECDC/ERS 2012) zalecały stosowanie w fazie intensywnej: przez 2 miesiące izoniazyd (INH) + ryfampicyna (RMP) + pirazynamid (PZA) + etambutol (EMB), natomiast w fazie kontynuacji: przez 4 miesiące INH+RMP. W przypadku wznowy po pierwszym leczeniu / powrocie po przerwaniu leczenia stosuje się schemat: 2 m-ce INH+RMP+PZA+EMB+SM, 1 m-c INH+RMP+PZA+EMB oraz 5 m-cy INH+RMP+EMB. Schematy leczenia gruźlicy płuc dzieci są generalnie takie same, jak dorosłych (wyjątek stanowi schemat 3-lekowy w fazie intensywnej leczenia nowych przypadków).

Na podstawie rekomendacji klinicznych ATS, IDSA 2007 stwierdzono, że leczenie mykobakteriozy jest zależne od patogenu i postaci: w infekcjach MAC ze zmianami guzkowymi lub rozstrzeniami oskrzeli zaleca się łączne stosowanie: cyklosporyna A (CLA) lub AZA, EMB, RMP, w zakażeniach MAC o postaci włóknisto-jamistej lub ciężkiej postaci guzkowej lub rozstrzeniowej należy podawać łącznie: CLA lub AZA, EMB, RMP lub RMB. Zakażeni M. kansasii powinni codziennie otrzymywać: INH i pirydoksynę, RMP, EMB. Zakażeni M. abscessus ze zmianami ograniczonymi i zlokalizowanymi w płucach - jedyną skuteczną metodą leczenia jest zabieg chirurgiczny z terapią wielolekową.

Wskazanie dowodów naukowych

Do niniejszego opracowania, w ramach dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa włączono jedno pierwotne badanie Court 2021 – pierwsze na świecie duże prospektywne badanie podłużne opisujące związek ekspozycji na cykloserynę z toksycznością neuropsychiatryczną u pacjentów leczonych z powodu MDR-TB. Włączono trzy przeglądy systematyczne z metaanalizą. Bostos 2017 – metaanaliza obejmowała badania opublikowane od 2008 r. z nowymi lekami i nowymi schematami leczenia MDR-TB/XDR-TB, przegląd aktualizacyjny dla Grupy Opracowującej Wytyczne WHO. Analizie poddano następujące grupy leków: leki pierwszego rzutu (pirazynamid i etambutol), leki iniekcyjne (streptomycyna, kanamycyna, amikacyna i kapreomycyna), fluorochinolony (ofloksacyna, lewofloksacyna i moksyfloksacyna), leki wspomagające (etionamid/protionamid, cykloseryna, kwas paraaminosalicylowy (PAS) i izoniazyd w dużych dawkach) oraz bedakilinę. Nafees 2018 – metaanaliza indywidualnych danych pacjentów, w której za pomocą dopasowanej punktacji skłonności do uogólnionego modelu efektów mieszanych lub regresji liniowej obliczono skorygowane ilorazy szans i skorygowane różnice ryzyka dla sukcesu lub zgonu podczas leczenia, dla określonych leków obecnie stosowanych w leczeniu oporności wielolekowej gruźlicy, a także liczbę stosowanych leków i czas trwania leczenia. Harausz 2018 – przegląd systematyczny i metaanaliza indywidualnych danych pacjentów u dzieci z gruźlicą wielolekooporną.

Skuteczność stosowania cykloseryny/teryzydnu:

- Bostos 2017
 - dane pochodzące od łącznie 7 506 pacjentów z MDR-TB, wśród których u 2 462 zastosowano leczenie standardowe, u 5 044 program leczenia zindywidualizowanego,
 - 93% (95%CI 89; 96) skuteczności dla parametru sukces/sukces+porażka+nawrót, u pacjentów w kohortach, w których $\geq 91\%$ przyjmowało cykloserynę,
 - 78% (95%CI 71; 86) skuteczności dla parametru sukces/sukces+porażka+nawrót+śmierć u pacjentów w kohortach, w których $\geq 91\%$ przyjmowało cykloserynę,
 - 74% (95%CI 63; 85) skuteczności dla 6-miesięcznej konwersji kolonii w rozmazie plwociny u pacjentów w kohortach, w których 100% przyjmowało cykloserynę.
- Nafees 2018
 - 5 684 oraz 6 749 w analizie przeżycia, pacjentów ze szczepami wrażliwymi,
 - $OR_{dopasowany}$ 1,5 (1,4; 1,7), co przekładałoby się na półtora krotne zwiększenie szansy na uzyskanie sukcesu terapeutycznego w porównaniu do pacjentów nie stosujących cykloseryny lub teryzydnu, wynik istotny statystycznie (pacjenci ze szczepami wrażliwymi),
 - $OR_{dopasowany}$ 0,6 (0,5; 0,6), co przekładałoby się na zmniejszenie szansy na wystąpienie zgonu o 1,7 raza w porównaniu do pacjentów nie stosujących cykloseryny lub teryzydnu, wynik istotny statystycznie (pacjenci ze szczepami wrażliwymi),
 - dla analiz dopasowania wyników do modelu regresji wielowymiarowej pacjentów ze szczepami opornymi nie uzyskano istotnych statystycznie wyników.
- Harausz 2018
 - 356 (56%) pacjentów
 - $OR_{dopasowany}$ 1,66 (0,91; 3,05), co przekładałoby się na ponad półtora krotne zwiększenie szansy na uzyskanie sukcesu terapeutycznego w porównaniu do pacjentów nie stosujących cykloseryny lub teryzydnu, zważywszy na przedział ufności oraz załączoną wartość p wynik należy uznać za nieistotny statystycznie.

Bezpieczeństwo stosowania cykloseryny/teryzydnu:

- Bostos 2017
 - występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) zostało ocenione u 2 140 pacjentów, odnotowano w przypadku 96 pacjentów 4,5% (3,6; 5,5).
- Court 2021
 - u 55 ze 144 uczestników (38,2%) wystąpiło co najmniej jedno nowe lub pogarszające się zdarzenie neuropsychiatryczne (30 przypadków na 100 osobo-miesięcy), przy czym główną

przyczyną była neuropatia obwodowa występująca u 50 (34,7%) uczestników (25 przypadków na 100 osobo-miesięcy),

- o cykloserynę należy uznać za przyczynę niewyjaśnionej neuropatii u pacjentów leczonych z powodu MDR-TB.

Aktualizacja danych epidemiologicznych

W 2019 roku zarejestrowano 5 321 (5 487) zachorowań na gruźlicę, co oznacza 166 przypadków gruźlicy mniej niż w roku poprzednim i 2 188 przypadków mniej w porównaniu z rokiem 2010. Zapadalność na gruźlicę wszystkich postaci w 2019 roku wynosiła 13,9 (14,3) i była mniejsza o 2,8% w porównaniu z rokiem 2018 oraz o 29,4% w porównaniu z rokiem 2010, w którym wynosiła 19,7. W kolejnych latach ostatniego pięciolecia (2015-2019) zmiany zapadalności wynosiły jak następuje: -4,0%; +0,6%; -10,1%, -5,3%, -2,8%. Średni roczny spadek zapadalności w ocenianym pięcioleciu wynosił -3,5% i był większy niż w pięcioleciu wcześniejszym, w którym wynosił -2,1%.

W 2019 roku wśród chorych na gruźlicę w Polsce wykryto 41 przypadków MDR-TB, którzy stanowili 1,1% chorych na gruźlicę z dostępnymi wynikami lekowrażliwości prątków (lekowrażliwość znana u 91% chorych na gruźlicę potwierdzoną bakteriologicznie).

Uwagi dodatkowe

W toku prac nad raportem nr: AOTM-OT-431-21/2014 Agencja otrzymała opinię od 2 ekspertów klinicznych. Zdaniem ekspertów finansowanie cykloseryny ze środków publicznych jest uzasadnione, ponieważ w przypadku wielolekoopornej gruźlicy jest to zgodnie z zaleceniami WHO i PTChP. Jednocześnie jeden z ekspertów opowiedział się przeciw finansowaniu ze środków publicznych leczenia cykloseryną mykobakterioz.

Powyzsza opinia znalazła również odzwierciedlenie w niniejszym raporcie, w ramach którego nie odnaleziono żadnego dowodu naukowego, w którym wykazano skuteczność i lub bezpieczeństwo stosowania cykloseryny w mykobakteriozach płuc. W odnalezionych wytycznych klinicznych nie odniesiono się do stosowania analizowanej technologii tj. cykloseryny w leczeniu mykobakteriozy płuc.

6. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Bastos 2017**
Bastos ML, Lan Z, Menzies D. An updated systematic review and meta-analysis for treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J.* 2017 Mar 22;49(3):1600803. doi: 10.1183/13993003.00803-2016. PMID: 28331031.
<https://erj.ersjournals.com/content/49/3/1600803>
- Boszormenyi 1965**
Boeszormenyi M, Fauszt I, Barat I, Schweiger O. A controlled clinical trial of ethionamide, cycloserine and pyrazinamide in previously treated patients with pulmonary tuberculosis. *Tubercle.* 1965 Jun;46:143-50. doi: 10.1016/s0041-3879(65)80057-5. PMID: 14327962.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041387965800575?via%3Dihub>
- Court 2021**
Court R, Centner CM, Chirehwa M, Wiesner L, Denti P, de Vries N, Harding J, Gumbo T, Maartens G, McIlleron H. Neuropsychiatric toxicity and cycloserine concentrations during treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Infect Dis.* 2021 Apr;105:688-694. doi: 10.1016/j.ijid.2021.03.001. Epub 2021 Mar 5. PMID: 33684562; PMCID: PMC8126338.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S120197122100206X?via%3Dihub>
- Harausz 2018**
Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Law S, Schaaf HS, Kredt T, Seddon JA, Menzies D, Turkova A, Achar J, Amanullah F, Barry P, Becerra M, Chan ED, Chan PC, Ioana Chiotan D, Crossa A, Drobac PC, Fairlie L, Falzon D, Flood J, Gegia M, Hicks RM, Isaakidis P, Kadri SM, Kampmann B, Madhi SA, Marais E, Mariandyshev A, Méndez-Echevarría A, Moore BK, Nargiza P, Ozere I, Padayatchi N, Ur-Rehman S, Rybak N, Santiago-Garcia B, Shah NS, Sharma S, Shim TS, Skrahina A, Soriano-Arandes A, van den Boom M, van der Werf MJ, van der Werf TS, Williams B, Yablokova E, Yim JJ, Furin J, Hesselning AC; Collaborative Group for Meta-Analysis of Paediatric Individual Patient Data in MDR-TB. Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Med.* 2018 Jul 11;15(7):e1002591. doi: 10.1371/journal.pmed.1002591. PMID: 29995958; PMCID: PMC6040687.
<https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002591>
- Hong Kong 1974**
A Hong Kong Tuberculosis Treatment Services/Brompton Hospital/British Medical Research Council Investigation, *Tubercle.* 1974 Mar; 55(1):1-27. PMID: 4620294.
- Japan_1_1966**
The Cooperative Study Unit on Chemotherapy of Tuberculosis of the National Sanatoria in Japan, Clinical efficacy of new anti-tuberculosis drugs, ethionamide, cycloserine and dextro-2-2'-(ethylenediimino)-di-1-butanol (ethambutol, ebutol) in re-treatment: Eighth series of controlled trials: Part 2, *Tubercle* Volume 47, Issue 4, December 1966, Pages 361–369
- Japan_3_1966**
The Cooperative Study Unit on Chemotherapy of Tuberculosis of the National Sanatoria in Japan, Clinical efficacy of new anti-tuberculosis drugs, ethionamide, cycloserine and dextro-2-2'-(ethylenediimino)-di-1-butanol (ethambutol, ebutol) in original treatment: Eighth series of controlled trials: Part 1, *Tubercle* Volume 47, Issue 4, December 1966, Pages 349–360
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S004138796680020X>
- Nafees 2018**
Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment–2017, Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, Alffenaar JC, Anderson LF, Baghaei P, Bang D, Barry PM, Bastos ML, Behera D, Benedetti A, Bisson GP, Boeree MJ, Bonnet M, Brode SK, Brust JCM, Cai Y, Caumes E, Cegielski JP, Centis R, Chan PC, Chan ED, Chang KC, Charles M, Cirule A, Dalcolmo MP, D'Ambrosio L, de Vries G, Dheda K, Esmail A, Flood J, Fox GJ, Fréchet-Jachym M, Fregona G, Gayoso R, Gegia M, Gler MT, Gu S, Guglielmetti L, Holtz TH, Hughes J, Isaakidis P, Jarlsberg L, Kempker RR, Keshavjee S, Khan FA, Kipiani M, Koenig SP, Koh WJ, Kritski A, Kuksa L, Kvasnovsky CL, Kwak N, Lan Z, Lange C, Laniado-Laborín R, Lee M, Leimane V, Leung CC, Leung EC, Li PZ, Lowenthal P, Maciel EL, Marks SM, Mase S, Mbuagbaw L, Migliori GB, Milanov V, Miller AC, Mitnick CD, Modongo C, Mohr E, Monedero I, Nahid P, Ndjeka N, O'Donnell MR, Padayatchi N, Palmero D, Pape JW, Podewils LJ, Reynolds I, Riekstina V, Robert J, Rodriguez M, Seaworth B, Seung KJ, Schnippel K, Shim TS, Singla R, Smith SE, Sotgiu G, Sukhbaatar G, Tabarsi P, Tiberi S, Trajman A, Trieu L, Udwadia ZF, van der Werf TS, Veziris N, Viikklepp P, Vilbrun SC, Walsh K, Westenhouse J, Yew WW, Yim JJ, Zetola NM, Zignol M, Menzies D. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet.* 2018 Sep 8;392(10150):821-834. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31644-1. PMID: 30215381; PMCID: PMC6463280.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673618316441?via%3Dihub>

Storey 1959 Storey PB. A comparison of isoniazid-cycloserine with isoniazid-PAS in the therapy of cavitary pulmonary tuberculosis. X. A report of the Veterans Administration-Armed Forces cooperative study. *Am Rev Respir Dis.* 1960 Jun;81:868-80. doi: 10.1164/arrd.1960.81.6.868. PMID: 13834976.

<https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/arrd.1960.81.6.868>

W.A.T.L. 1975 Ethionamide+cycloserine+pas vs isoniazid+streptomycin+pas in initial antituberculosis chemotherapy followed by the standard regimen. A controlled study with special reference to the microscopic enumeration of bacillia as a criterion of efficacy. *Pneumonologie.* 1975;151(3):167-84. PMID: 1187376.

Rekomendacje kliniczne

WHO 2020 WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

<https://www.who.int/publications/i/item/9789240006997>

ERS/ECDC 2018 Migliori GB, Sotgiu G, Rosales-Klitz S, van der Werf MJ. European Union standard for tuberculosis care on treatment of multidrug-resistant tuberculosis following new World Health Organization recommendations. *Eur Respir J.* 2018 Nov 8;52(5):1801617. doi: 10.1183/13993003.01617-2018. PMID: 30209200.

<https://erj.ersjournals.com/content/52/5/1801617>

ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020 Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ, Andrejak C, Böttger EC, Brozek J, Griffith DE, Guglielmetti L, Huitt GA, Knight SL, Leitman P, Marras TK, Olivier KN, Santin M, Stout JE, Tortoli E, van Ingen J, Wagner D, Winthrop KL. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. *Clin Infect Dis.* 2020 Aug 14;71(4):905-913. doi: 10.1093/cid/ciaa1125. PMID: 32797222; PMCID: PMC7768745.

<https://academic.oup.com/cid/article/71/4/905/5892833>

ATS/CDC/ERS/IDSA 2020 Nahid P, Mase SR, Migliori GB, Sotgiu G, Bothamley GH, Brozek JL, Cattamanchi A, Cegielski JP, Chen L, Daley CL, Dalton TL, Duarte R, Fregonese F, Horsburgh CR Jr, Ahmad Khan F, Kheir F, Lan Z, Lardizabal A, Lauzardo M, Mangan JM, Marks SM, McKenna L, Menzies D, Mitnick CD, Nilsen DM, Parvez F, Peloquin CA, Raftery A, Schaaf HS, Shah NS, Starke JR, Wilson JW, Wortham JM, Chorbha T, Seaworth B. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Nov 15;200(10):e93-e142. doi: 10.1164/rccm.201909-1874ST. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Feb 15;201(4):500-501. PMID: 31729908; PMCID: PMC6857485.

<https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201909-1874ST>

Pozostałe publikacje

IGiCH 2020 Gruźlica i Choroby Układu Oddechowego w Polsce w 2019r. red. Maria Korzeniewska-Koseła. Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa 2020

7. Załączniki

7.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 29.06.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 15.07.2014 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"multidrugresistant"[All Fields]	27 648
#2	"multi-drug-resistant"[All Fields]	7 098
#3	"multidrugresistant"[All Fields] OR "multi-drug-resistant"[All Fields]	32 905
#4	"multi"[All Fields] AND "drug"[All Fields] AND ("resist"[All Fields] OR "resistance"[All Fields] OR "resistances"[All Fields] OR "resistant"[All Fields] OR "resistants"[All Fields] OR "resisted"[All Fields] OR "resistance"[All Fields] OR "resistences"[All Fields] OR "resistent"[All Fields] OR "resistibility"[All Fields] OR "resisting"[All Fields] OR "resistive"[All Fields] OR "resistively"[All Fields] OR "resistivities"[All Fields] OR "resistivity"[All Fields] OR "resists"[All Fields])	18 977
#5	"multidrugresistant"[All Fields] OR "multi-drug-resistant"[All Fields] OR ("multi"[All Fields] AND "drug"[All Fields] AND ("resist"[All Fields] OR "resistance"[All Fields] OR "resistances"[All Fields] OR "resistant"[All Fields] OR "resistants"[All Fields] OR "resisted"[All Fields] OR "resistance"[All Fields] OR "resistences"[All Fields] OR "resistent"[All Fields] OR "resistibility"[All Fields] OR "resisting"[All Fields] OR "resistive"[All Fields] OR "resistively"[All Fields] OR "resistivities"[All Fields] OR "resistivity"[All Fields] OR "resists"[All Fields]))	44 267
#6	"tuberculosi"[All Fields] OR "tuberculosis"[MeSH Terms] OR "tuberculosis"[All Fields] OR "tuberculoses"[All Fields] OR "tuberculosis s"[All Fields]	270 085
#7	"mycobacterium infections"[MeSH Terms] OR ("mycobacterium"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "mycobacterium infections"[All Fields] OR "mycobacteriosis"[All Fields]	239 584
#8	("multidrugresistant"[All Fields] OR "multi-drug-resistant"[All Fields] OR ("multi"[All Fields] AND "drug"[All Fields] AND ("resist"[All Fields] OR "resistance"[All Fields] OR "resistances"[All Fields] OR "resistant"[All Fields] OR "resistants"[All Fields] OR "resisted"[All Fields] OR "resistance"[All Fields] OR "resistences"[All Fields] OR "resistent"[All Fields] OR "resistibility"[All Fields] OR "resisting"[All Fields] OR "resistive"[All Fields] OR "resistively"[All Fields] OR "resistivities"[All Fields] OR "resistivity"[All Fields] OR "resists"[All Fields]))) AND ("tuberculosi"[All Fields] OR "tuberculosis"[MeSH Terms] OR "tuberculosis"[All Fields] OR "tuberculoses"[All Fields] OR "tuberculosis s"[All Fields])	8 248
#9	((("multidrugresistant"[All Fields] OR "multi-drug-resistant"[All Fields] OR ("multi"[All Fields] AND "drug"[All Fields] AND ("resist"[All Fields] OR "resistance"[All Fields] OR "resistances"[All Fields] OR "resistant"[All Fields] OR "resistants"[All Fields] OR "resisted"[All Fields] OR "resistance"[All Fields] OR "resistences"[All Fields] OR "resistent"[All Fields] OR "resistibility"[All Fields] OR "resisting"[All Fields] OR "resistive"[All Fields] OR "resistively"[All Fields] OR "resistivities"[All Fields] OR "resistivity"[All Fields] OR "resists"[All Fields]))) AND ("tuberculosi"[All Fields] OR "tuberculosis"[MeSH Terms] OR "tuberculosis"[All Fields] OR "tuberculoses"[All Fields] OR "tuberculosis s"[All Fields])) OR ("mycobacterium infections"[MeSH Terms] OR "mycobacterium"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "mycobacterium infections"[All Fields] OR "mycobacteriosis"[All Fields])	241 607
#10	"cycloserin"[All Fields] OR "cycloserine"[MeSH Terms] OR "cycloserine"[All Fields]	3 533
#11	("cycloserin"[All Fields] OR "cycloserine"[MeSH Terms] OR "cycloserine"[All Fields]) AND ("capsule s"[All Fields] OR "capsules"[MeSH Terms] OR "capsules"[All Fields] OR "capsule"[All Fields])	17
#12	((("multidrugresistant"[All Fields] OR "multi-drug-resistant"[All Fields] OR ("multi"[All Fields] AND "drug"[All Fields] AND ("resist"[All Fields] OR "resistance"[All Fields] OR "resistances"[All Fields] OR "resistant"[All Fields] OR "resistants"[All Fields] OR "resisted"[All Fields] OR "resistance"[All Fields] OR "resistences"[All Fields] OR "resistent"[All Fields] OR "resistibility"[All Fields] OR "resisting"[All Fields] OR "resistive"[All Fields] OR "resistively"[All Fields] OR "resistivities"[All Fields] OR "resistivity"[All Fields] OR "resists"[All Fields]))) AND ("tuberculosi"[All Fields] OR "tuberculosis"[MeSH Terms] OR "tuberculosis"[All Fields] OR "tuberculoses"[All Fields] OR "tuberculosis s"[All Fields])) OR ("mycobacterium infections"[MeSH Terms] OR "mycobacterium"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "mycobacterium infections"[All Fields] OR "mycobacteriosis"[All Fields]) AND ("cycloserin"[All Fields] OR "cycloserine"[MeSH Terms] OR "cycloserine"[All Fields] OR ("cycloserin"[All Fields] OR "cycloserine"[MeSH Terms]	1 096

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	OR "cycloserine"[All Fields] AND ("capsule s"[All Fields] OR "capsules"[MeSH Terms] OR "capsules"[All Fields] OR "capsule"[All Fields]))	
#13	((("multidrugresistant"[All Fields] OR "multi-drug-resistant"[All Fields] OR ("multi"[All Fields] AND "drug"[All Fields] AND ("resist"[All Fields] OR "resistance"[All Fields] OR "resistances"[All Fields] OR "resistant"[All Fields] OR "resistants"[All Fields] OR "resisted"[All Fields] OR "resistance"[All Fields] OR "resistences"[All Fields] OR "resistent"[All Fields] OR "resistibility"[All Fields] OR "resisting"[All Fields] OR "resistive"[All Fields] OR "resistively"[All Fields] OR "resistivities"[All Fields] OR "resistivity"[All Fields] OR "resists"[All Fields]))) AND ("tuberculosis"[All Fields] OR "tuberculosis"[MeSH Terms] OR "tuberculosis"[All Fields] OR "tuberculooses"[All Fields] OR "tuberculosis s"[All Fields]) OR ("mycobacterium infections"[MeSH Terms] OR ("mycobacterium"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "mycobacterium infections"[All Fields] OR "mycobacteriosis"[All Fields])) AND ("cycloserin"[All Fields] OR "cycloserine"[MeSH Terms] OR "cycloserine"[All Fields] OR ("cycloserin"[All Fields] OR "cycloserine"[MeSH Terms] OR "cycloserine"[All Fields] AND ("capsule s"[All Fields] OR "capsules"[MeSH Terms] OR "capsules"[All Fields] OR "capsule"[All Fields]))) AND (2014:2021[pat]))	105

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 29.06.2021 r. data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 15.07.2014 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	multidrugresistant.af.	603
2	multi-drug-resistant.af.	10 984
3	multidrug-resistant.af.	46 959
4	multi.af.	495 481
5	drug.af.	10 990 066
6	resist.af.	21 911
7	4 and 5 and 6	184
8	1 or 2 or 3 or 7	55 562
9	exp tuberculosis/	185 937
10	exp mycobacteriosis/	223 015
11	8 and 9	12 358
12	10 or 11	223 015
13	exp cycloserine/	6 251
14	12 and 13	2 834
15	14 and 2014:2022.(sa_year).	958

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 29.06.2021 r. data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 15.07.2014 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Mycobacterium Infections, Nontuberculous] explode all trees	415
#2	MeSH descriptor: [Tuberculosis] explode all trees	2 067
#3	#1 or #2	2 462
#4	MeSH descriptor: [Cycloserine] explode all trees	266
#5	#3 and #4	16