



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Lamprene (klofazymina)**

**we wskazaniach:**

gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.21.2021

(Aneks do opracowania nr: OT.4311.19.2018)

Data ukończenia: 08.07.2021 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 nie dotyczy 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. z 2020 r., poz.2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 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:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz.2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 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. z 2020 r., poz.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:** nie dotyczy.

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>4</b>
1.1. Dane przedstawione w zleceniu Ministerstwa Zdrowia.....	5
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>6</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>11</b>
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	11
3.2. Opis badań włączonych do analizy .....	11
3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu .....	13
3.3.1. Gruźlica płuc wielolekooporna .....	13
3.3.1.1. Badania wtórne – przeglądy systematyczne .....	13
3.3.1.2. Badania RCT .....	22
3.3.2. Mykobakterioza płuc .....	27
3.3.2.1. Badanie wtórne – przeglądy systematyczne .....	27
3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	31
3.5. Podsumowanie .....	34
<b>4. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>38</b>
<b>5. Podsumowanie .....</b>	<b>39</b>
<b>6. Źródła.....</b>	<b>43</b>
<b>7. Załączniki.....</b>	<b>45</b>
7.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	45

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 27 maja 2021 r., znak PLD.45340.1088.2021.1.AK (data wpływu do AOTMiT: 28.05.2021 r.), Minister Zdrowia 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.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Lamprene (klofazymina), kapsułki 100 mg we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc.

Wskazany produkt sprowadzany jest 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.).

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398 z późn. zm.) oraz w związku z 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.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.19.2018 r.

Na podstawie ww. opracowania Rada Przejrzystości wydała pozytywne Stanowisko nr 47/2018 z dnia 7 maja 2018 r. dla produktu leczniczego Lamprene (klofazymina), kapsułki, 100 mg we wskazaniu: gruźlica płuc wielolekooporna. Jednocześnie, Rada Przejrzystości uznała za niezasadne wydawanie zgód na refundację ww. leku we wskazaniach: mykobakterioza płuc oraz mykobakterioza dróg rodnych.

Prezes Agencji zarekomendował (Rekomendacja Prezesa nr 46/2018 z dnia 16 maja 2018 r.) wydawanie zgody na refundację ww. produktu leczniczego we wskazaniu: gruźlica płuc wielolekooporna, natomiast nie rekomendował wydawania zgody na refundację ww. leku we wskazaniach: mykobakterioza płuc i mykobakterioza dróg rodnych.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych dotyczących gruźlicy płuc wielolekoopornej i mykobakteriozy płuc zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

1. istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
2. istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

## 1.1. Dane przedstawione w zleceniu Ministerstwa Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ nr PLD.45340.1088.2021.1.AK dołączono zestawienie dotyczące refundacji produktów leczniczych we wnioskowanych wskazaniach. Na podstawie danych dostarczonych przez MZ można wskazać, że cena jednego opakowania produktu leczniczego Lamprene 100 mg wynosi 775 PLN. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Zestawienie – refundacja w imporcie docelowym produktów leczniczych w ocenianych wskazaniach

Wskazanie	Liczebność populacji	Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację	Kwota, na jaką wydano zgodę na refundację [tys. PLN]	Inne produkty lecznicze sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu
Gruźlica płuc wielolekooporna	<ul style="list-style-type: none"> <li>Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 6</li> <li>Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 10</li> </ul>	21	16,275	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Cicloserina Antibiotice:</b> 41 opakowań; 8 nr PESEL + 1 pacjent bez nr PESEL; w tym 1 pacjent); około 31,7 tys. PLN; Cycloclin, Cycloserine Capsules: 59 opakowań, 6 nr PESEL, około 8,5 tys. PLN; <b>Łącznie dla cykloseryny: 12 nr PESEL + 1 bez nr PESEL)</b></li> <li><b>Trecator oraz Ethide (etionamid):</b> 50 opakowań leku Trecator, 148,6 tys. PLN, 10 nr PESEL + 1 pacjent bez nr PESEL, w tym 5 dla których wydawano zgodę na refundację leku Cycloserine i/lub Lamprene; 6 opakowań leku Ethide, 0,223 tys. PLN</li> </ul>
Mykobakterioza płuc	<ul style="list-style-type: none"> <li>Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 3 (tym 2, dla których została wydana zgodę na refundację)</li> <li>Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 2</li> </ul>	7	5,425	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Cicloserina Antibiotice:</b> 1 opakowanie, 1 nr PESEL (dla którego wydawano również zgodę na refundację leku Lamprene); koszt ~0,773tys. PLN;</li> <li><b>Trecator:</b> 6 opakowań, 1 nr PESEL (dla którego wydano zgodę na refundację leków Lamprene i Cicloserina); koszt około 17,838 tys. PLN</li> </ul>

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 18.06.2021 r. i 21.06.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2018 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia gruźlicy płuc wielolekoopornej (multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB) oraz mykobakteriozy płuc opublikowanych od 2018 roku przeszukano następujące źródła:

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

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

Wszystkie odnalezione dokumenty wskazują na możliwość stosowania klofazyminy jako jednej z opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu w MDR-TB. Należy wziąć pod uwagę, że na leczenie gruźlicy wielolekoopornej lub mykobakteriozy płuc składa się wiele leków, które wchodzi w schematy terapeutyczne dopasowane pod konkretnego pacjenta, ze względu na preferencję, wrażliwość czy oporność na konkretną substancję.

Rekomendacje ATS/CDC/ERS/IDSA 2019 sugerują włączenie do schematu leczenia klofazyminy obok linezolidu, cykloseryny, etambutolu, pirazynamidu, amikacyny lub streptomycyny i karbapenemów. Natomiast autorzy wytycznych rekomendują stosowanie (silne zalecenie, niska pewność dowodów) lewofloksacyny lub moksyflokscyny i bedakiliny.

W ramach wytycznych WHO 2020 eksperci wyszczególnili, iż u pacjentów z MDR/ oporną na ryfampicynę gruźlicę (ang, rifampicin-resistant RR-TB) stosujących dłuższe schematy leczenia należy uwzględnić wszystkie trzy leki z grupy A (lewofloksacyna lub moksyflokscyna, bedakilina i linezolid) i co najmniej jeden lek z grupy B (klofazymina i cykloseryna lub teryzyd). 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 można włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu).

Rekomendacje ERS/ECDC 2018 opierają się na wytycznych WHO z 2016 r., dlatego nie są już aktualne. Najnowsze wytyczne WHO z 2020 r. zmieniają m.in. grupy leków włączanych do schematu terapeutycznego.

Wytyczne ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020 dotyczące leczenia mykobakteriozy płuc wyróżniają klofazyminę wraz z moksyflokscyną, linezolidem i w przypadku niektórych ekspertów bedakilinę lub tedyzolid jako leki alternatywne dla pacjentów, którzy nie tolerują lub którzy są oporni na leki stosowane w pierwszej linii leczenia (azytromycyna, klarytromycyna, ryfampicyna, ryfabutyna, etambutol, izoniazyd, amikacyna).

Dodatkowo klofazymina jest wymieniana jako jeden z możliwych składowych schematów preferowanych w leczeniu zakażeń *M. abscessus* wyróżnionych na podstawie wrażliwości na makrolidy.

Odnalezione wytyczne są zgodne z wytycznymi przedstawionymi w opracowaniu AOTMiT z 2018 roku. W poprzednim opracowaniu Agencji określono, że wytyczne dotyczące leczenia gruźlicy płuc wielolekoopornej wymieniają możliwość stosowania klofazyminy oraz wytyczne dotyczące leczenia mykobakteriozy płuc wymieniają/rekomendują zastosowanie klofazyminy w zależności od postaci choroby.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<b>Gruźlica płuc wielolekooporna</b>	
<p><b>ERS/ECDC 2018 (Europa)</b></p>	<p>W dokumencie przedstawiono standardy leczenia gruźlicy w Unii Europejskiej. Wytyczne zalecają stosowanie schematów rekomendowanych przez wytyczne WHO z 2016 roku. W leczeniu gruźlicy MDR, WHO (2016 r.) wyróżnia 4 grupy leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupa A: fluorochinolony – lewofloksacyna, moksyflokscyna, gatyfloksacyna</li> <li>- Grupa B: leki w drugiej linii podawane pozajelitowo – amikacyna, kapreomycyna, kanamycyna, (streptomycyna)</li> <li>- Grupa C: inne podstawowe leki stosowane w drugiej linii leczenia - etionamid/protionamid, cykloseryna/teryzydron, linezolid, <b>klofazymina</b></li> <li>- Leki dodane (niebędące składowymi podstawowe schematu MDR-TB). Grupa D1:– izoniazyd w dużej dawce, pirazynamid, etambutol; D2: bedakilina, delamanid; D3: kwas p-aminosalicylowy, imipenem z cylastyną, meropenem, amoksycylina z kwasem klawulanowym, (tioacetazon u osób HIV-negatywnych)</li> </ul> <p>Specyficzne wymagania UE</p> <p>Leczenie nowymi lekami, w tym bedakiliną i delamanidem, wraz z lekami o zmienionym przeznaczeniu, takimi jak linezolid i klofazymina oraz lekami drugiego rzutu, na które prawdopodobnie szczep <i>M. tuberculosis</i> może być wrażliwy, jest wymagane u pacjentów cierpiących na gruźlicę z opornością wielolekową rozszerzoną (ang. Extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB) lub pacjentów cierpiących na zakażenia szczepami opornymi na fluorochinolony lub preparaty do wstrzykiwania drugiego rzutu. W przypadku pacjentów z poważnymi działaniami niepożądanymi związanymi z podaniem fluorochinolonów lub preparatów do wstrzykiwania drugiego rzutu można również rozważyć nowe i leki o zmienionym przeznaczeniu.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u> Brak informacji.</p>
<p><b>ATS/CDC/ERS/IDSA 2019 (Świat)</b></p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia gruźlicy lekoopornej.</p> <p><u>Zalecenia dotyczące wybór skutecznego schematu leczenia MDR-TB i czasu trwania leczenia (zalecenia warunkowe, bardzo niska pewność dowodów):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie co najmniej pięciu leków w fazie intensywnego leczenia i czterech leków w fazie kontynuacji leczenia;</li> <li>• czas trwania intensywnej fazy leczenia od 5 do 7 miesięcy po konwersji hodowli;</li> <li>• łączny czas trwania leczenia od 15 do 21 miesięcy po konwersji hodowli;</li> <li>• u pacjentów z pre-XDR-TB (ang. pre-extremely drug-resistant) i XDR-TB, którzy są podgrupami MDR-TB, całkowity czas leczenia od 15 do 24 miesięcy po konwersji hodowli.</li> </ul> <p><u>Ekspertci rekomendują, dot. wyboru leków doustnych w leczeniu MDR-TB:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• włączenie do schematu leczenia fluorochinolonu późniejszej generacji (lewofloksacyna lub moksyflokscyna). (Silne zalecenie, niska pewność dowodów);</li> <li>• włączenie do schematu leczenia bedakilinę (Silne zalecenie, bardzo niska pewność dowodów).</li> </ul> <p><u>Ekspertci sugerują włączenie do schematu leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• linezolidu, <b>klofazyminy</b>, cykloseryny (zalecenia warunkowe, bardzo niska pewność dowodów);</li> <li>• etambutolu tylko wtedy, gdy nie można połączyć innych, bardziej skutecznych leków, tak aby osiągnąć łącznie pięć leków w schemacie (zalecenia warunkowe, bardzo niska pewność dowodów);</li> <li>• pirazynamidu do schematu leczenia pacjentów z MDR-TB lub gruźlicą oporną na izoniazyd, ale bez oporności na pirazynamid (zalecenia warunkowe, bardzo niska pewność dowodów);</li> <li>• Amikacyny lub streptomycyny, w przypadku potwierdzenia wrażliwości na nie (zalecenia warunkowe, bardzo niska pewność dowodów);</li> <li>• Karbapenemów (zawsze należy stosować z amoksycyliną-kwasem klawulanowym) (zalecenia warunkowe, bardzo niska pewność dowodów).</li> </ul> <p>Panel ekspertów niniejszych wytycznych nie był w stanie wydać zaleceń klinicznych dla delamanidu ze względu na brak odnalezienia odpowiedniej jakości danych.</p> <p><u>Ekspertci nie zalecają stosowania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• amoksycyliny/kwasu klawulanowego, z wyjątkiem sytuacji, gdy pacjent otrzymuje karbapenem, a konieczne jest włączenie kwasu klawulanowego (silne zalecenie, bardzo niska pewność dowodów);</li> <li>• makrolidów - azytromycyny i klarytromycyny (silne zalecenie, bardzo niska pewność dowodów);</li> </ul>



Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Eksperci sugerują niestosowanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• etionamidu/protionamidu, jeśli dostępne są bardziej skuteczne leki, aby stworzyć schemat z co najmniej pięcioma lekami (zalecenie warunkowe, bardzo niska pewność dowodów);</li> <li>• kwasu p-aminosalicylowego, jeśli dostępne są bardziej skuteczne leki, aby stworzyć schemat z co najmniej pięcioma lekami (zalecenie warunkowe, bardzo niska pewność dowodów);</li> <li>• kanamycyny lub kapreomycyny (zalecenie warunkowe, bardzo niska pewność dowodów).</li> </ul>
WHO 2020 (Świat)	<p><u>Dokument stanowi skonsolidowane wytyczne WHO dotyczące leczenia gruźlicy. Moduł 4: Leczenie lekoopornej gruźlicy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z gruźlicą z potwierdzoną wrażliwością na ryfampicynę, oporną na izoniazyd (ang. rifampicin-susceptible, isoniazid-resistant tuberculosis, 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);</li> <li>• Krótszy schemat leczenia wielolekoopornej lub opornej na ryfampicynę gruźlicy (MDR/RR-TB) z podawaną doustnie bedakiliną trwający 9-12 miesięcy rekomendowany jest u pacjentów, którzy nie stosowali leków stosowanych w II linii leczenia TB ponad miesiąc oraz wykluczono oporność na fluorochinolony. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu);</li> <li>• 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 przeciwolekoopornych, które są prawdopodobnie 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 może 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);</li> <li>• Kanamycynę i kapreomycynę nie należy włączać do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu);</li> <li>• Lewofloksacynę lub moksyflokscynę należy włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Silna rekomendacja, umiarkowana pewność oszacowań efektu);</li> <li>• Bedakilinę należy włączyć do dłuższych schematów leczenia gruźlicy wielolekoopornej (MDR-TB) u pacjentów w wieku 18 lat lub starszych. (Silna rekomendacja, umiarkowana pewność oszacowań efektu);</li> <li>• Bedakilinę można również włączyć do dłuższych schematów MDR-TB u pacjentów w wieku 6–17 lat. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu);</li> <li>• Linezolid należy włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Silna rekomendacja, umiarkowana pewność oszacowań efektu);</li> <li>• <b>Klofazyminę</b> i cykloserynę lub teryzydron można włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu);</li> <li>• Etambutol można włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu);</li> <li>• Delamanid można włączyć do dłuższych schematów leczenia MDR/RR-TB u pacjentów w wieku 3 lat lub więcej. (Rekomendacja warunkowa, umiarkowana pewność oszacowań efektu);</li> <li>• Pirazynamid można włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu);</li> <li>• Cylastatyna+imipenem lub meropenem można włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu);</li> <li>• Amikacynę można włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB w wieku 18 lat lub starszych, stosujących dłuższe schematy leczenia, jeśli wykazano wrażliwość oraz można zapewnić odpowiednie środki monitorowania działań niepożądanych. Jeśli amikacyna nie jest dostępna, streptomycyna może zastąpić amikacynę na tych samych zasadach. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu);</li> <li>• Etionamid lub protionamid 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 stworzenia schematu. (Rekomendacja warunkowa przeciwko stosowaniu, bardzo niska pewność oszacowania efektu);</li> <li>• 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);</li> <li>• Nie należy włączać kwasu klawulanowego do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Silna rekomendacja przeciwko stosowaniu, niska pewność oszacowania efektu);</li> <li>• U pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia sugerowany jest całkowity czas trwania leczenia wynoszący 18–20 miesięcy; czas trwania może być modyfikowany w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu);</li> <li>• U pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia sugerowany jest czas trwania leczenia 15-17 miesięcy po konwersji kultury u większości pacjentów; czas trwania może być modyfikowany w zależności od odpowiedzi pacjenta na terapię. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu);</li> </ul>



Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje																																						
	<ul style="list-style-type: none"> <li>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).</li> </ul> <p>*Grupa A: lewofloksacyna lub moksyflokscacyna, bedakilina i linezolid; Grupa B: klofazymina i cykloseryna lub teryzydron i Grupa C: etambutol, delamanid, pirazynameid, cylastatyna+imipenem lub meropenem, amikacyna (lub streptomycyna), etionamid lub protionamid oraz kwas p aminosalicylowy.</p>																																						
<b>Mykobakterioza płuc</b>																																							
<b>ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020 (Świat)</b>	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia niegruźliczych mykobakteryjnych chorób płuc:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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);</li> <li>W przypadku pacjentów z zakażeniem MAC (<i>Mycobacterium avium complex</i>) sugerowana jest terapia oparta na określeniu wrażliwości patogenu na makrolidy i amikacynę zamiast terapii empirycznej (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu);</li> <li>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);</li> <li>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 określeniu wrażliwości;</li> <li>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);</li> <li>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);</li> <li>U pacjentów z zakażeniem MAC wrażliwymi na makrolidy sugeruje się zastosowanie schematu opartego na azytromycynie niż schematu opartego na klarytromycynie. (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu);</li> <li>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);</li> <li>Wziewne postaci amikacyny, w tym forma liposomalna (ang. amikacin liposome inhalation suspension – ALIS) nie są zalecane do stosowania u pacjentów z nowozdiagnozowanym zakażeniem MAC jako terapii początkowa (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu);</li> <li>Dołączenie ALIS (w porównaniu do standardowej terapii lekami stosowanymi doustnie) 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);</li> <li>U pacjentów z zakażeniem MAC wrażliwymi na makrolidy sugeruje się stosowanie trójlekowego schematu leczenia (zawierającego makrolid i etambutol) zamiast schematu dwulekowego (złożonego jedynie z makrolidu i etambutolu) (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu).</li> </ul> <p><b>Rekomendowane schematy leczenia w zakażeniach MAC, <i>M. kansasii</i> i <i>M. xenopi</i> (postacie płucne) wg ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020</b></p>																																						
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th data-bbox="319 1406 683 1451">Patogen / Postać choroby</th> <th data-bbox="683 1406 794 1451">Liczba leków</th> <th data-bbox="794 1406 1216 1451">Prferowany schemat lekowy*</th> <th data-bbox="1216 1406 1442 1451">Częstotliwość</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="319 1451 434 1541" rowspan="3" style="text-align: center;"><b>MAC</b></td> <td data-bbox="434 1451 683 1541" rowspan="3" style="text-align: center;"><b>Ze zmianami guzkowymi, z rozstrzeniami oskrzeli</b></td> <td data-bbox="683 1451 794 1485" rowspan="3" style="text-align: center;">3</td> <td data-bbox="794 1451 1216 1485">Azytromycyna (lub klarytromycyna)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="794 1485 1216 1518">Ryfampicyna (lub ryfabutyna)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="794 1518 1216 1552">Etambutol</td> </tr> <tr> <td data-bbox="319 1552 434 1675" rowspan="4" style="text-align: center;"><b>MAC</b></td> <td data-bbox="434 1552 683 1675" rowspan="4" style="text-align: center;"><b>Ze zmianami jamistymi</b></td> <td data-bbox="683 1552 794 1608" rowspan="4" style="text-align: center;">≥3</td> <td data-bbox="794 1552 1216 1585">Azytromycyna (lub klarytromycyna)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="794 1585 1216 1619">Ryfampicyna (lub ryfabutyna)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="794 1619 1216 1653">Etambutol</td> </tr> <tr> <td data-bbox="794 1653 1216 1675">Amikacyna i.v (lub streptomycyna)**</td> </tr> <tr> <td data-bbox="319 1675 434 1798" rowspan="4" style="text-align: center;"><b>Oporna+</b></td> <td data-bbox="434 1675 683 1798" rowspan="4" style="text-align: center;"><b>Oporna+</b></td> <td data-bbox="683 1675 794 1731" rowspan="4" style="text-align: center;">≥4</td> <td data-bbox="794 1675 1216 1709">Azytromycyna (lub klarytromycyna)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="794 1709 1216 1742">Ryfampicyna (lub ryfabutyna)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="794 1742 1216 1776">Etambutol</td> </tr> <tr> <td data-bbox="794 1776 1216 1798">ALIS (lub amikacyna i.v lub streptomycyna)**</td> </tr> <tr> <td data-bbox="319 1798 434 2042" rowspan="9" style="text-align: center;"><b><i>M. kansasii</i></b></td> <td data-bbox="434 1798 683 1888" rowspan="3" style="text-align: center;"></td> <td data-bbox="683 1798 794 1854" rowspan="3" style="text-align: center;">3</td> <td data-bbox="794 1798 1216 1832">Azytromycyna (lub klarytromycyna)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="794 1832 1216 1865">Ryfampicyna (lub ryfabutyna)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="794 1865 1216 1888">Etambutol</td> </tr> <tr> <td data-bbox="434 1888 683 1977" rowspan="3" style="text-align: center;"></td> <td data-bbox="683 1888 794 1944" rowspan="3" style="text-align: center;">3</td> <td data-bbox="794 1888 1216 1921">Azytromycyna (lub klarytromycyna)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="794 1921 1216 1955">Ryfampicyna (lub ryfabutyna)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="794 1955 1216 1977">Etambutol</td> </tr> <tr> <td data-bbox="434 1977 683 2042" rowspan="2" style="text-align: center;"></td> <td data-bbox="683 1977 794 2033" rowspan="2" style="text-align: center;">3</td> <td data-bbox="794 1977 1216 2011">Izoniazyd</td> </tr> <tr> <td data-bbox="794 2011 1216 2042">Ryfampicyna (lub ryfabutyna)</td> </tr> </tbody> </table>	Patogen / Postać choroby	Liczba leków	Prferowany schemat lekowy*	Częstotliwość	<b>MAC</b>	<b>Ze zmianami guzkowymi, z rozstrzeniami oskrzeli</b>	3	Azytromycyna (lub klarytromycyna)	Ryfampicyna (lub ryfabutyna)	Etambutol	<b>MAC</b>	<b>Ze zmianami jamistymi</b>	≥3	Azytromycyna (lub klarytromycyna)	Ryfampicyna (lub ryfabutyna)	Etambutol	Amikacyna i.v (lub streptomycyna)**	<b>Oporna+</b>	<b>Oporna+</b>	≥4	Azytromycyna (lub klarytromycyna)	Ryfampicyna (lub ryfabutyna)	Etambutol	ALIS (lub amikacyna i.v lub streptomycyna)**	<b><i>M. kansasii</i></b>		3	Azytromycyna (lub klarytromycyna)	Ryfampicyna (lub ryfabutyna)	Etambutol		3	Azytromycyna (lub klarytromycyna)	Ryfampicyna (lub ryfabutyna)	Etambutol		3	Izoniazyd
Patogen / Postać choroby	Liczba leków	Prferowany schemat lekowy*	Częstotliwość																																				
<b>MAC</b>	<b>Ze zmianami guzkowymi, z rozstrzeniami oskrzeli</b>	3	Azytromycyna (lub klarytromycyna)																																				
			Ryfampicyna (lub ryfabutyna)																																				
			Etambutol																																				
<b>MAC</b>	<b>Ze zmianami jamistymi</b>	≥3	Azytromycyna (lub klarytromycyna)																																				
			Ryfampicyna (lub ryfabutyna)																																				
			Etambutol																																				
			Amikacyna i.v (lub streptomycyna)**																																				
<b>Oporna+</b>	<b>Oporna+</b>	≥4	Azytromycyna (lub klarytromycyna)																																				
			Ryfampicyna (lub ryfabutyna)																																				
			Etambutol																																				
			ALIS (lub amikacyna i.v lub streptomycyna)**																																				
<b><i>M. kansasii</i></b>		3	Azytromycyna (lub klarytromycyna)																																				
			Ryfampicyna (lub ryfabutyna)																																				
			Etambutol																																				
		3	Azytromycyna (lub klarytromycyna)																																				
			Ryfampicyna (lub ryfabutyna)																																				
			Etambutol																																				
		3	Izoniazyd																																				
			Ryfampicyna (lub ryfabutyna)																																				

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje			
			Etambutol	
	<i>M. xenopi</i>	≥3	Azytromycyna (lub klarytromycyna)	Codziennie (lub 3 razy w tygodniu w przypadku stosowania z aminoglikozydem)
			Ryfampicyna (lub ryfabutylna)	
			Etambutol	
			Amikacyna**	
<p>*Leki alternatywne dla pacjentów, którzy nie tolerują lub którzy są oporni na leki w pierwszej linii leczenia to: <b>klofazymina</b>, moksyfloxacylina i linezolid. Niektórzy eksperci rozważyli także bedakwilinę lub tedyzolid.</p> <p>** Do rozważenia u pacjentów ze zmianami jamistymi lub rozległymi guzkowymi z rozstrzeniami oskrzeli lub w zakażeniach MAC opornymi na makrolidy. + W przypadku pozytywnego wyniku posiewu płwociny po 6 miesiącach terapii zgodnej z wytycznymi</p>				
<b>Schematy leczenia <i>M. abscessus</i> na podstawie wrażliwości na makrolidy (oporność mutacyjna i indukcyjna)</b>				
Wrażliwość na makrolidy		Liczba leków	Preferowane leki	Częstotliwość dawkowania
Mutacyjna	Indukowalna			
Wrażliwość	Wrażliwość	Faza początkowa ≥3	<i>Pozajelitowo (do wyboru 1-2):</i> Amikacyna Imipenem (lub Cefoxitin) Tygecyklina <i>Doustnie (do wyboru 2):</i> Azytromycyna (lub klarytromycyna) <b>Klofazymina</b> Linezolid	Codziennie (3 razy w tygodniu może być zastosowane w przypadku aminoglikozydów)
		Faza kontynuacji ≥2	<i>Doustnie/wziewnie (do wyboru 2-3):</i> Azytromycyna (lub klarytromycyna) <b>Klofazymina</b> Linezolid Wziewna amikacyna	
Wrażliwość	Oporność	Faza początkowa ≥4	<i>Pozajelitowo (do wyboru 2-3):</i> Amikacyna Imipenem (lub Cefoxitin) Tygecyklina <i>Doustnie (do wyboru 2-3):</i> Azytromycyna (lub klarytromycyna) <b>Klofazymina</b> Linezolid	Codziennie (3 razy w tygodniu może być zastosowane w przypadku aminoglikozydów)
		Faza kontynuacji ≥2	<i>Doustnie/wziewnie (do wyboru 2-3):</i> Azytromycyna (lub klarytromycyna) <b>Klofazymina</b> Linezolid Wziewna amikacyna	
Oporność	Wrażliwość lub oporność	Faza początkowa ≥4	<i>Pozajelitowo (do wyboru 2-3):</i> Amikacyna Imipenem (lub Cefoxitin) Tygecyklina <i>Doustnie (do wyboru 2-3):</i> Azytromycyna (lub klarytromycyna) <b>Klofazymina</b> Linezolid	Codziennie (3 razy w tygodniu może być zastosowane w przypadku aminoglikozydów)
		Faza kontynuacji ≥2	<i>Doustnie/wziewnie (do wyboru 2-3):</i> Azytromycyna (lub klarytromycyna) <b>Klofazymina</b> Linezolid Wziewna amikacyna	
<b>Opis sił rekomendacji zastosowany w wytycznych ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020</b>				
Interesariusze	Silna		Warunkowa	
Pacjenci	Dla większości pacjentów w danej sytuacji określone postępowanie jest pożądane; u niewielkiego odsetka nie jest.		Dla znacznej części pacjentów w danej sytuacji określone postępowanie jest pożądane, ale u wielu nie jest.	
Klinicyści	Większość pacjentów powinna otrzymać daną interwencję. Zgodność postępowania z rekomendacjami wytycznych może stanowić kryterium jakości lub wskaźnik efektywności. Podjęcie przez pacjenta decyzji zgodnej ze swoim systemem wartości i preferencjami nie powinno wymagać formalnej pomocy.		Należy mieć na uwadze, że różne opcje mogą być odpowiednie dla poszczególnych pacjentów i należy pomóc im podjąć decyzję zgodną z ich systemami wartości i preferencjami.	
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.	
Źródło: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group				

ATS - The American Thoracic Society; CDC - U.S. Centers for Disease Control and Prevention; ECDC - European Centre For Disease Prevention and Control; ERS - European Respiratory Society; ESCMID - European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; IDSA - Infectious Diseases Society of America; WHO - World Health Organization

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2018 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających klofazyminę w leczeniu gruźlicy płuc wielolekoopornej oraz mykobakteriozy płuc. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21.06.2021 roku w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 19.04.2018 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT.4311.19.2018.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Populacja:** pacjenci z wielolekooporną gruźlicą płuc lub mykobakteriozą płuc.

**Interwencja:** klofazymina.

**Komparator:** dowolny

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania klofazymina w analizowanej populacji pacjentów.

**Typ badań:** przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy; badania RCT (w przypadku braku ich włączenia do odnalezionych przeglądów systematycznych);

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

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

#### 3.2. Opis badań włączonych do analizy

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono trzy przeglądy systematyczne z metaanalizą dot. leczenia gruźlicy wielolekoopornej: Lan 2020, Ahmad 2019 i Haraus 2018 (dot. populacji pediatrycznej) oraz dwa przeglądy systematyczne z metaanalizą, w których przedstawiono wyniki leczenia pacjentów z rozpoznaniem choroby płuc wywołanej *Mycobacterium avium complex* (Nasiri 2021 i Nasiri 2020).

Odnaleziono także trzy badania RCT porównujące skuteczność i bezpieczeństwo dodania klofazyminy do standardowych schematów stosowanych w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej Du 2020 (MDR-TB), Duan 2019 (MDR-TB) oraz Wang 2018 (XDR-TB). Szczegółową charakterystykę włączonych badań RCT przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Du 2020</b> (ChiCTR 1800020391) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China; Key Clinical Specialty Discipline Construction Programme of Fuzhou	Wielośrodkowe (11 ośrodków), prospektywne, dwuramienne, badanie w Chinach. <b>Randomizacja:</b> wygenerowana komputerowo tabela liczb losowych. Personel wygenerował sekwencję losowego przydziału <b>Zaślepienie:</b> brak zaślepienia <b>Typ hipotezy:</b> superiority <b>Okresu badania:</b> od 12.2012 r. do 12.2016 r. <b>Interwencja:</b> <u>Grupa eksperymentalna:</u> Faza intensywnej (6 mies.): Cm + Cfx + Cs + Lfx + Pto + PZA Faza kontynuacji: (6 mies.): Cfx + Cs + Lfx + Pto + PZA.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 18</math> r.;</li> <li>• brak ciąży;</li> <li>• potwierdzony bakteriologicznie MDR-TB;</li> <li>• brak w historii leczenia lekami p/gruźliczymi II rzutu przez &gt; 1 mies.;</li> <li>• dodatni rozmaz z płuciny z płuc;</li> <li>• potwierdzona infekcja MDR-TB na podstawie fenotypowego lub genotypowego testu lekowrażliwości.</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• oporność na fluorochinolony jak i leki do wstrzykiwań drugiego rzutu (XDR-TB);</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> Odsetek pacjentów z korzystnym wynikiem, czyli wyleczenie definiowane jako ukończenie leczenia bez oznak niepowodzenia i $\geq 3$ kolejne ujemne posiewy pobrane w odstępie co najmniej 30 dni <u>Drugorzędowe:</u> Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia

	<p><u>Grupa kontrolna:</u> Faza intensywna (6 mies.): Cm + EMB + Cs + Lfx + Pto + PZA Faza kontynuacji: (12 mies): EMB + Cs + Lfx + Pto + PZA.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• oporność na jakikolwiek fluorochinolon lub lek do wstrzykiwań drugiego rzutu (pre- XDR);</li> <li>• zakażenie prątkami niegruźliczymi;</li> <li>• ciężka choroba współistniejąca;</li> <li>• znana nietolerancja na jakikolwiek lek składowy schematu leczenia;</li> <li>• zakażenie HIV lub choroba AIDS.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa eksperymentalna: 67 Grupa kontrolna: 68 107 ze 135 pacjentów miało historię leczenia gruźlicy w wywiadzie, (mediana czasu trwania wcześniejszego leczenia: 15 miesięcy (zakres 0~120 mies).</p>	
<p><b>Duan 2019</b> (ChiCTR 1800014800) <u>Źródło finansowania:</u> Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China; Key Clinical Specialty Discipline Construction Programme of Fuzhou</p>	<p>Wieloośrodkowe (17 ośrodków), prospektywne, dwuramienne, badanie w Chinach. <b>Randomizacja:</b> wygenerowana komputerowo tabela liczb losowych. Personel wygenerował sekwencję losowego przydziału <b>Zaślepienie:</b> brak zaślepienia <b>Typ hipotezy:</b> określenia liczby uczestników badania oparto o założenie dot. dodatkowego korzystnego efektu obserwowanego w grupie eksperymentalnej <b>Okresu badania:</b> od 09.2009 r. do 09.2011 r. <b>Interwencja:</b> <u>Grupa eksperymentalna:</u> Faza intensywna (6 mies.): Am (Cm) + Lfx + PZA + EMB + PAS (Pto) + Amx/Klw + Cfx (100 mg dziennie) Faza konsolidacji: (18 mies): Lfx + PZA + EMB + PAS (Pto) + Amx/Klw + Cfx (100 mg dziennie) <u>Grupa kontrolna:</u> Faza intensywna (6 mies.): Am (Cm) + Lfx + PZA + EMB + PAS (Pto) + Amx/Klw Faza konsolidacji: (18 mies): Lfx + PZA + EMB + PAS (Pto) + Amx/Klw</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dodatni rozmaz z płuciny na gruźlicę płuc;</li> <li>• MDR-TB potwierdzony za pomocą konwencjonalnych testów wrażliwości;</li> <li>• wiek &gt; 18 lat;</li> <li>• brak ciąży.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• oporność na fluorochinolony jak i leki do wstrzykiwań drugiego rzutu (XDR-TB);</li> <li>• zakażenie prątkami niegruźliczymi;</li> <li>• ciężka choroba współistniejąca;</li> <li>• historia leczenia gruźlicy za pomocą klofazyminy;</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa eksperymentalna: 66 Grupa kontrolna: 74 132 z 140 (95%) pacjentów miało historię leczenia gruźlicy w wywiadzie (mediana czasu trwania wcześniejszego leczenia: 18 i 24 miesiące odpowiednio dla grupy kontrolnej i eksperymentalnej.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Odsetek pacjentów z korzystnym wynikiem na podstawie oceny badacza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wyleczenie- co najmniej trzy kolejne ujemne wyniki hodowli i brak dodatniej hodowli w ciągu ostatnich 18 miesięcy leczenia;</li> <li>• Zakończenie leczenia - konwersja bakteriologiczna do końca leczenia, ale mniej niż trzy kolejne ujemne hodowle;</li> </ul> <p>Niekorzystny wynik definiowany jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Śmierć - zgon z jakiegokolwiek powodu w trakcie leczenia;</li> <li>• Zwłoka- przerwanie leczenia na 2 lub więcej kolejnych miesięcy z jakiegokolwiek powodu bez zgody lekarza;</li> <li>• Niepowodzenie leczenia- utrzymywanie się dwóch lub więcej dodatnich posiewów z pięciu posiewów zarejestrowanych w ciągu ostatnich 12 miesięcy, utrzymywanie się jednego lub więcej dodatnich posiewów w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub wcześniejsze zakończenie leczenia z powodu słabej odpowiedzi klinicznej lub radiologicznej lub zdarzeń niepożądanych.</li> </ul> <p>Bezpieczeństwo</p>

<p><b>Wang 2018</b> (ChiCTR 1800014800) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> National Science and Technology Major Program of China (grant 2017ZX09304009).</p>	<p>Wieloośrodkowe (11 ośrodków), prospektywne, dwuramienne, badanie w Chinach. <b>Randomizacja:</b> wygenerowana komputerowo tabela liczb losowych. Personel wygenerował sekwencję losowego przydziału <b>Zaślepienie:</b> brak zaślepienia <b>Typ hipotezy:</b> określenia liczby uczestników badania oparto o założenie dot. dodatkowego korzystnego efektu obserwowanego w grupie eksperymentalnej <b>Okres obserwacji:</b> 3 lata <b>Okres badania:</b> 36 miesięcy monitorowania pacjentów <b>Interwencja:</b> <u>Grupa eksperymentalna:</u> I faza (6 mies.): Cm + Mfx(Gfx) + PZA + EMB + PAS (Pto) + 2 leki z grupy 4-5 + Cfx II faza (6 mies.): Cm + Mfx(Gfx) + PZA + EMB + PAS (Pto) + 2 leki z grupy 4-5 + Cfx III faza (24 mies.): Mfx(Gfx) + PZA + EMB + PAS (Pto) + 2 leki z grupy 4-5 + Cfx <u>Grupa kontrolna:</u> I faza (6 mies.): Cm + Mfx(Gfx) + PZA + EMB + PAS (Pto) + 2 leki z grupy 4-5 II faza (6 mies.): Cm + Mfx(Gfx) + PZA + EMB + PAS (Pto) + 2 leki z grupy 4-5 III faza (24 mies.): Mfx(Gfx) + PZA + EMB + PAS (Pto) + 2 leki z grupy 4-5 Leki podawano w trakcie hospitalizacji za pomocą DOT. Przeszkolony członek rodziny podawał DOT w okresie ambulatoryjnym, a pracownicy służby zdrowia monitorowali przestrzeganie zaleceń terapeutycznych za pomocą cotygodniowych wywiadów telefonicznych i comiesięcznych kontroli liczby tabletek.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 18-65 lat;</li> <li> dodatni rozmaz z płwociny z płuc;</li> <li> potwierdzona infekcja XDR-TB na podstawie fenotypowego testu lekowrażliwości.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li> nadwrażliwość na Cfx lub jakiegokolwiek inne środki p/drobnoustrojowe stosowane w badaniu;</li> <li> pozytywny wynik na obecność HIV;</li> <li> ciąża lub karmienie piersią;</li> <li> ciężkie choroby układu krążenia, wątroby, nerek lub inne;</li> <li> historia choroby psychicznej;</li> <li> historia leczenia klofazymina.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa eksperymentalna: 22 Grupa kontrolna: 27</p> <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li> średnia liczba leków, na które izolaty pacjentów były oporne wyniosła 6,0 w obu grupach</li> <li> 43 z 49 pacjentów otrzymało leczenie p/gruźlicze przez ponad rok przed włączeniem do badania</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Odsetek pacjentów z korzystnym wynikiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li> Wyleczenie- zakończenie leczenia bez oznak niepowodzenia i co najmniej trzy kolejne ujemne hodowle posiewy, pobrane w odstępie co najmniej 30 dni po fazie intensywnej.</li> </ul> <p>Niekorzystny wynik definiowany jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li> Śmierć - zgon z jakiegokolwiek powodu w trakcie leczenia;</li> <li> przerwanie leczenia lub wymagana zmiana stałego schematu leczenia obejmująca co najmniej 2 leki p/gruźlicze</li> <li> niepowodzenie leczenia- brak konwersji do końca fazy intensywnej, powrót bakterii do stanu dodatniego podczas fazy kontynuacji po przejściu do stanu ujemnego lub wystąpienie działań niepożądanych leku;</li> <li> standardowy wynik- przerwanie leczenia na 2 lub więcej miesięcy</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li> bezpieczeństwo i tolerancja monitorowane za pomocą morfologii krwi, badań biochemicznych i samooceny pacjenta</li> </ul>
---	--	--	--

**Am** – amikacyna; **Amx** - amoksycylina; **Cfz** - klofazymina; **ChiCTR** - Chinese Clinical Trial Registry ([www.chictr.org.cn](http://www.chictr.org.cn)); **Cm** - kapreomycyna; **Cs** – cykloseryna; **DOT** - bezpośrednio obserwowana terapia (ang. directly observed therapy); **EMB** - etambutol; **Gfx** - gatifloksacyna; **Klw** - klawulanium; **Lfx** - lewofloksacyna; **Mfx** - moksyfloksacyna; **PAS** - kwas p-aminosalicylowy; **Pto** - protionamid; **PZA** – pirazynamid.

### 3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### 3.3.1. Gruźlica płuc wielolekooporna

##### 3.3.1.1. Badania wtórne – przeglądy systematyczne

#### Lan 2020

Finansowanie: Canadian Institutes of Health Research (grant number FDN-143350), Centers for Disease Control and Prevention (USA), American Thoracic Society, European Respiratory Society oraz Infectious Diseases Society of America.

#### Cel:

Celem przeglądu było dostarczenie przydatnych informacji klinicytom i programom przeciwgruźliczym w wyborze optymalnych schematów leczenia na podstawie oszacowania bezwzględnej i względnej częstości występowania



zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego przerwania leczenia związanych z różnymi lekami przeciwgruźliczymi. W 2016 roku przeprowadzono metaanalizę danych indywidualnych pacjentów pod kątem leczenia gruźlicy wielolekoopornej (ang. individual patient data meta-analysis for multidrug-resistant tuberculosis, IPD-MDR), w której oceniano związek wyników leczenia z zastosowaniem poszczególnych leków. Bazę stworzoną w 2016 roku wykorzystano jako podstawę w niniejszej pracy.

#### Metodyka:

We wrześniu 2015 r. przeszukano trzy bazy: Medline (via Ovid), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library w celu odnalezienia badań kwalifikujących się do IPD-MDR oraz przeprowadzono przegląd systematyczny dostępnej literatury na temat leczenia gruźlicy wielolekoopornej i wyników opublikowanych w języku angielskim, francuskim, chińskim, portugalskim lub hiszpańskim z zawężeniem od 01.01.2009 r. do 31.08.2015 r. Wyszukiwanie zaktualizowano 15.04.2016 r., przy użyciu tej samej strategii wyszukiwania, a także przeanalizowano dane źródłowe innych przeglądów dot. leczenia gruźlicy wielolekoopornej opublikowanych od 01.01.2009 roku. Dodatkowo, zwrócono się do autorów badań włączonych do metaanalizy z 2010 r. z prośbą o zaktualizowanie danych, włączonych do wcześniejszego przeglądu pacjentów. Wyszukiwanie i ekstrakcja danych zostały dokonane przez dwóch recenzentów, z ewentualnymi konsultacjami z trzecim recenzentem w przypadku wystąpienia niezgodności. W 2018 r. WHO wystosowała publiczne zaproszenie do przesyłania danych dotyczących leczenia gruźlicy wielolekoopornej. Przesyłane badania, dostarczające danych indywidualnych pacjentów, zostawały uznawane za kwalifikowalne do włączenia do metaanalizy, jeśli w badaniu raportowano schematy leczenia i wyniki końcowe dla co najmniej 25 pacjentów z gruźlicą wielolekooporną potwierdzoną posiewem (kryterium prognozy 25 pacjentów nie miało zastosowania do badań opisujących stosowanie bedakiliny, linezolidu lub karbapenemów), a także, jeśli autorzy zgodzili się na udostępnienie indywidualnych danych pacjentów. Badania były włączane do analizy zdarzeń niepożądanych, jeżeli zgłaszany lek powodował AE (ang. adverse event) oraz zgłaszano zdarzenie niepożądane powodujące trwałe odstawienie leku przez lekarza prowadzącego lub jeśli w ocenie ciężkości AE stosowano skalę oceny od 1 do 5, a zasadą było trwałe odstawienie leków, które powodowały zdarzenia niepożądane 3.- 4. stopnia (stopień 5. definiuje się jako zgon związany ze zdarzeniem niepożądany). Włączone badania zostały potwierdzone przez komisję etyki Centrum Zdrowia Uniwersytetu McGill w Montrealu w Kanadzie.

Autorzy każdego badania dostarczyli następujących informacji o indywidualnych pacjentach:

- charakterystyki wyjściowej, w tym: wiek, płeć, status HIV, rozpoznanie cukrzycy, palenie tytoniu, spożywanie alkoholu, historia leczenia gruźlicy, wynik rozmazu prątków kwasoodpornych, kavitacja w RTG klatki piersiowej i wyniki badań lekowrażliwości;
- leki stosowane w trakcie leczenia gruźlicy wielolekoopornej, tj. leki podawane przez co najmniej miesiąc (lek odstawiony w ciągu 1 miesiąca od zażycia z powodu AEs był uznawany za stosowany);
- wynik końcowy leczenia, zgodnie z definicją Lasersona i współpracowników z 2005 r. lub zgodnie z WHO Definitions and Reporting Framework for Tuberculosis z 2019 r.;
- zmienne związane z AEs, w tym: ciężkość i rodzaj zdarzenia, leki uznane za przyczynę oraz, to czy leki zostały na stałe odstawione z powodu AEs;

W ocenie danych uznano, że lek powodował zdarzenie niepożądane jeżeli: zaprzestano stosowania więcej niż jednego leku z powodu zdarzeń niepożądanych u jednego pacjenta albo jeśli kilka leków zostało odstawionych, ale wszystkie w różnych dniach, lub jeśli kilka leków zostało odstawionych tego samego dnia z powodu różnego rodzaju zdarzeń niepożądanych. Zdarzenie niepożądane było dzielone równo między wszystkie odstawione leki, w trzech sytuacjach: gdy kilka leków zostało odstawionych tego samego dnia z powodu tego samego rodzaju zdarzenia niepożądane (np. jeśli zarówno etionamid, jak i pirazynamid zostały odstawione w 300 dniu z powodu wymiotów, każdemu przypisano połowę zdarzenia) lub jeśli rodzaj zdarzenia niepożądane był nieznan lub jeśli kilka leków zostało zatrzymanych z powodu tego samego rodzaju zdarzenia niepożądane, ale dzień zatrzymania był nieznan. Jeżeli odstawiono wiele leków, ale nie było informacji o rodzaju zdarzenia niepożądane lub dniu, w którym leki zostały odstawione, zakładano, że każdy lek spowodował zdarzenie niepożądane niezależnie.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były bezwzględna i względna częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego odstawienia każdego leku przeciwgruźliczego. Drugorzędowymi punktami końcowymi był związek między charakterystyką pacjenta a wystąpieniem co najmniej jednego zdarzenia niepożądane prowadzącego do trwałego odstawienia leku, jak również najczęstsze rodzaje zdarzeń niepożądanych dla każdego leku przeciwgruźliczego.

#### Wyniki:

Do analizy włączono 35 badań. Jedynie w dziesięciu badaniach odnotowano zdarzenia niepożądane dla poszczególnych leków; we wszystkich dziesięciu pracach zgłoszono zdarzenia niepożądane związane

z linezolidem, a w trzech zgłoszono również zdarzenia niepożądane związane z karbapenemami lub bedakiliną. W 25 z 35 włączonych badań (8 622 pacjentów) dostępne były dane o poszczególnych zdarzeniach niepożądanych dla wszystkich stosowanych leków, a w 22 z tych badań (5 658 pacjentów) odnotowano rodzaje zdarzeń niepożądanych. W 25 badaniach, w których odnotowano zdarzenia niepożądane dla wszystkich stosowanych leków, mediana wieku wynosiła 37 lat (IQR: 28-47); 65,7% stanowili mężczyźni; 10,5% pacjentów miało status HIV-dodatni (z czego 51,9% otrzymało terapię przeciwretrowirusową), a mediana roku rozpoczęcia leczenia gruźlicy wielolekoopornej to rok 2006 (IQR: 2003–2008). W dziesięciu badaniach, w których odnotowano jedynie zdarzenia niepożądane dla poszczególnych leków, częstość występowania HIV była niska (3,3%), a większość pacjentów pochodziła z krajów o wysokich dochodach (87,7%). Do analizy występowania zdarzeń niepożądanych zastosowano trzy podejścia: standardową metaanalizę danych zbiorczych dla proporcji (ang. standard aggregate data meta-analysis for proportions), metaanalizę sieciową opartą na wspólnym ramieniu (ang. arm-based network meta-analysis) oraz metodę nieparametryczną opartą na rankingu (ang. ranking-based non-parametric method). Autorzy metaanalizy uznali ryzyko błędu systematycznego w wyborze badań za niskie, ponieważ nie było istotnych różnic między badaniami włączonymi i wyłączonymi. Zmienność między badaniami była znacząca dla większości analizowanych wyników.

Spośród 8 622 pacjentów objętych analizą, 2 027 (23,5%) odstawiło co najmniej jeden lek na stałe z powodu zdarzenia niepożądanego, a wśród tych pacjentów średnia liczba zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego odstawienia leku na pacjenta wyniosła 1,4 (SD= 0,8). Odsetek pacjentów, u których co najmniej jeden lek został odstawiony z powodu zdarzeń niepożądanych różnił się pomiędzy badaniami, z medianą wynoszącą 29,1% (IQR: 16,1; 53,3). Wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego prowadzącego do trwałego odstawienia leku było istotnie związane z płcią żeńską (skorygowany OR= 1,3 [95% CI 1,1; 1,4]), starszym wiekiem (na 10 lat: skorygowany OR= 1,1 [95%CI: 1,1; 1,2]) oraz leczeniem w krajach o wysokim dochodzie (skorygowany OR= 4,0 [95%CI: 2,2; 7,6]). Po uwzględnieniu powyższych trzech czynników, pozostałe czynniki, tj. zakażenie wirusem HIV, wcześniejsze leczenie gruźlicy, dodatni rozmaz prątków kwasoopornych, choroba jamista, cukrzyca, palenie tytoniu lub spożywanie alkoholu nie były niezależnie związane z ryzykiem zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego odstawienia leku.

Przeanalizowano 23 leki. Z analizy wykluczono ryfampicynę i izoniazyd. Mniej niż 150 pacjentów stosowało duże dawki izoniazydu, ryfabutyne, gatifloksacyny lub delamanidu, więc te cztery leki nie były analizowane. Cykloseryna i teryzydron zostały zgrupowane razem, ponieważ mają podobne właściwości, podobnie jak etionamid i protionamid oraz imipenem i meropenem.

Przy użyciu metaanalizy proporcji, niskie szacunki występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego odstawienia leku zaobserwowano dla lewofloksacyny (1,3% [95%CI: 0,3; 5,0]), moksifloksacyny (2,9% [95%CI: 1,6;5,0]) i klofazyminy (1,6% [95%CI: 0,5; 5,3]). Szczegółowe dane dla wszystkich leków przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 4. Zbiorcza analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla każdego leku przy użyciu uogólnionego liniowego modelu mieszanego [Lan 2020]**

Lek	Liczba kohort*	Zdarzenie niepożądane/ liczba pacjentów stosująca ten lek	Łączna częstość występowania zdarzeń niepożądanych, w oparciu o model efektu losowego (95% CI)	Łączna częstość występowania zdarzeń niepożądanych, w oparciu o model efektu stałego (95% CI)	Heterogeniczność**, I <sup>2</sup>
Cyprofloksacyna	8	4/723	0,6% (0,2; 1,5)	0,6% (0,2; 1,5)	0,0%
Ofloksacyna	22	71/6062	0,9% (0,4; 2,1)	1,2% (0,9; 1,5)	85,9%
Lewofloksacyna	20	22/1012	1,3% (0,3; 5,0)	2,2% (1,4; 3,3)	81,6%
<b>Klofazymina</b>	<b>13</b>	<b>12/1712</b>	<b>1,6%</b> <b>(0,5; 5,3)</b>	<b>0,7%</b> <b>(0,4; 1,2)</b>	<b>69,4%</b>
Bedakilina	14	9/464	1,7% (0,7; 4,2)	1,9% (1,0; 3,7)	25,7%
Etambutol	33	124/6089	1,8% (1,0; 3,3)	2,0% (1,7; 2,4)	84,0%
Streptomycyna	17	34/1208	2,9% (1,3; 6,2)	2,8% (2,0; 3,9)	71,1%
Moksifloksacyna	27	30/904	2,9% (1,3; 6,2)	3,3% (2,3; 4,7)	38,0%
Amoksylicyna z kwasem klawulanowym	23	21/695	2,9% (1,6; 5,0)	3,0% (2,0; 4,6)	11,5%
Klarytromycyna	16	18/457	3,3% (1,7; 4,8)	3,9% (2,5; 6,2)	47,2%



Lek	Liczba kohort*	Zdarzenie niepożądane/ liczba pacjentów stosująca ten lek	Łączna częstość występowania zdarzeń niepożądanych, w oparciu o model efektu losowego (95% CI)	Łączna częstość występowania zdarzeń niepożądanych, w oparciu o model efektu stałego (95% CI)	Heterogeniczność**, I <sup>2</sup>
Imipenem i meropenem	7	9/158	4,9% (1,5; 7,0)	5,7% (3,0; 10,6)	14,4%
Pirazynamid	35	410/5141	5,1% (1,0; 20,5)	8,0% (7,3; 8,7)	93,4%
Cykloseryna i teryzyd	40	337/7547	5,7% (3,1; 8,4)	4,5% (4,0; 5,0)	83,8%
Etionamid i protionamid	39	376/4627	6,5% (4,1; 7,8)	8,1% (7,4; 8,9)	92,9%
Kanamycyna	25	268/1995	7,5% (4,1; 10,1)	13,4% (12,0; 15,0)	86,8%
Kapreomycyna	29	161/1932	8,2% (4,6; 11,9)	8,3% (7,2; 9,7)	45,1%
Amikacyna	23	2354/4106	10,2% (6,3; 16,0)	5,7% (5,1; 6,5)	86,9%
Kwas aminosalicylowy	35	532/2929	11,6% (7,1; 18,3)	18,2% (16,8; 19,6)	94,9%
Linezolid	35	140/783	14,1% (9,9; 19,6)	17,9% (15,4; 20,7)	67,6%
Tioacetazon	3	103/719	14,3% (12,0; 17,1)	14,3% (12,0; 17,1)	0,0%

\* badanie przeprowadzone w jednym kraju zostało uznane za jedną kohortę; badanie przeprowadzone w wielu krajach zostało podzielone na oddzielne kohorty według kraju

\*\* Analizy podgrup w celu zbadania heterogeniczności oparto na wieku, płci i poziomie dochodów w kraju, ponieważ czynniki te były istotnie związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego odstawienia leku w analizach wielu zmiennych

Na podstawie metaanalizy sieciowej opartej na ramieniu oszacowano nieco wyższe bezwzględne ryzyko zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego odstawienia dla każdego leku, łączne oszacowania ryzyka były niskie dla bedakiliny, moksyflokscyny i klofazyminy, a wysokie dla amikacyny, kanamycyny, kwasu aminosalicylowego oraz linezolidu. Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 5. Zbiorcza analiza bezwzględnego ryzyka zdarzeń niepożądanych dla każdego leku przy użyciu metaanalizy sieciowej opartej na ramieniu [Lan 2020]**

Lek	Liczba kohort	Zdarzenie niepożądane/ liczba pacjentów stosująca ten lek	Zsumowane bezwzględne ryzyko zdarzeń niepożądanych, mediana (95% CI)	Zbiorcze ryzyko bezwzględne zdarzeń niepożądanych, średnia (SD)
Cyprofloksacyna	8	4/723	1,0% (0,2; 3,9)	1,2% (1,0)
Ofloksacyna	22	71/6062	3,8% (1,6; 9,2)	4,2% (2,0)
Lewofloksacyna	20	22/1012	4,2% (2,1; 8,0)	4,5% (1,5)
<b>Klofazymina</b>	<b>13</b>	<b>12/1712</b>	<b>3,5%</b> <b>(1,3; 8,3)</b>	<b>3,8% (1,8)</b>
Bedakilina	10	7/348	2,8% (0,9; 7,3)	3,1 (1,7)
Etambutol	33	124/6089	4,1% (2,5; 6,9)	4,2% (1,1)
Streptomycyna	17	34/1208	5,1% (2,7; 9,8)	5,4% (1,8)
Moksifloksacyna	27	30/904	3,1% (1,6; 5,8)	3,2% (1,1)
Amoksycylina z kwasem klawulanowym	23	21/695	3,3% (1,8; 6,0)	3,5% (1,1)
Klarytromycyna	16	18/457	5,2% (2,6; 10,3)	5,6% (2,0)
Imipenem i meropenem	3	3/44	5,5% (0,6-27,0)	7,7% (7,1)
Pirazynamid	35	410/5141	9,5% (6,5; 14,5)	9,8 (2,1)
Cykloseryna i teryzyd	40	337/7547	7,9% (5,8; 11,0)	8,0% (1,3)
Etionamid i protionamid	39	376/4627	10,7% (7,7; 15,3)	10,9% (2,0)
Kanamycyna	25	268/1995	12,0% (7,9; 17,8)	12,2% (2,5)
Kapreomycyna	29	161/1932	9,4% (6,6; 13,4)	9,5% (1,7)

Lek	Liczba kohort	Zdarzenie niepożądane/ liczba pacjentów stosująca ten lek	Zsumowane bezwzględne ryzyko zdarzeń niepożądanych, mediana (95% CI)	Zbiorcze ryzyko bezwzględne zdarzeń niepożądanych, średnia (SD)
Amikacyna	23	2354/4106	13,6% (9,3; 19,6)	13,8 (2,6)
Kwas aminosalicylowy	35	532/2929	17,6% (13,0; 24,1)	17,9 (2,8)
Linezolid	17	140/783	16,6% (10,9; 23,9)	16,8 (3,3)
Tioacetazon	3	103/719	14,4% (4,8; 31,8)	15,5 (7,0)

Stosując podejście nieparametrycznego rankingu nieważonego do oceny względnego bezpieczeństwa 20 różnych leków, fluorochinolony miały najniższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego odstawienia leku, a następnie bedakilina, klofazymina i etambutol. Największą częstość występowania działań niepożądanych prowadzących do trwałego odstawienia leku odnotowano dla cykloseryny i teryzydnu, etionamidu i protionamidu, leków drugiego rzutu do wstrzykiwań, kwasu aminosalicylowego i linezolidu. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Ranking leków na podstawie związanych z nimi zdarzeń niepożądanych [Lan 2020]

Lek	Średnia nieważone	Lek	Średnia ważone
cyprofloksacyna	4,2	cyprofloksacyna	3,4
moksifloksacyna	5,0	ofloksacyna	4,2
imipenem i meropenem	5,6	moksifloksacyna	4,5
amoksycylina z kwasem klawulanowym	5,7	<b>klofazymina</b>	<b>5,0</b>
bedakilina	6,1	bedakilina	5,5
ofloksacyna	6,1	amoksycylina z kwasem klawulanowym	6,4
<b>klofazymina</b>	<b>6,3</b>	imipenem i meropenem	6,5
lewofloksacyna	6,4	klarytromycyna	6,8
etambutol	6,8	streptomycyna	6,8
streptomycyna	7,2	lewofloksacyna	7,4
klarytromycyna	7,4	etambutol	8,3
tioacetazon	8,0	pirazynamid	10,3
kapreomycyna	9,3	etionamid i protionamid	10,5
pirazynamid	9,7	kapreomycyna	10,7
cykloseryna i teryzdon	10,3	cykloseryna i teryzdon	11,1
kanamycyna	10,4	linezolid	12,9
etionamid i protionamid	10,9	tioacetazon	12,9
kwas aminosalicylowy	11,9	kanamycyna	13
linezolid	12,2	kwas aminosalicylowy	13,4
amikacyna	12,3	amikacyna	13,7

We wszystkich trzech podejściach analitycznych fluorochinolony, klofazymina i bedakilina konsekwentnie wykazywały najniższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego odstawienia leku, a leki drugiego rzutu w postaci iniekcji, kwas aminosalicylowy i linezolid miały największą częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego odstawienia leku.

Informacje o rodzajach zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego odstawienia leku były dostępne w 31 badaniach (22 badania, w których zgłaszano zdarzenia niepożądane dla wszystkich stosowanych leków i dziewięć badań, w których zgłaszano zdarzenia niepożądane tylko dla określonych leków) dla 1 145 zdarzeń. Klofazymina została odstawiona u 12 (1,6%) z 1 712 pacjentów, którzy ją przyjmowali z powodu: przebarwień skóry (42%), wysypki (17%), zdarzeń niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego (33%) oraz AEs ze strony układu żołądkowo-jelitowego (8%).

#### Wnioski autorów:

Stosując trzy różne podejścia analityczne, wykazano, że fluorochinolony późniejszej generacji, bedakilina i klofazymina mają najniższą częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. W innych analizach, w których wykorzystano te same dane, stosowanie tych trzech leków wiązało się ze znaczną poprawą skuteczności leczenia i zmniejszeniem śmiertelności w porównaniu z niestosowaniem każdego z tych trzech leków. Wyniki te łącznie sugerują, że stosowanie tych trzech leków może poprawić skuteczność oraz tolerancję schematów leczenia gruźlicy wielolekoopornej.

Przebarwienia skóry związane z długotrwałym stosowaniem klofazyminy są zdarzeniami niepożądanymi, które są ważne dla wielu pacjentów. Zdaniem autorów, przebarwienia nie wydawały się być częstą przyczyną trwałego odstawienia leku. Wyniki te sugerują, że ściśle monitorowanie zdarzeń niepożądanych jest ważne dla pacjentów leczonych z powodu gruźlicy wielolekoopornej. Autorzy metaanalizy podkreślają również, że te wyniki sugerują pilną potrzebę bezpieczniejszych i lepiej tolerowanych leków, aby zmniejszyć chorobowość związaną z leczeniem u pacjentów z gruźlicą wielolekooporną.

### Ahmad 2019

Finansowanie: American Thoracic Society, Canadian Institutes of Health Research, US Centers for Disease Control and Prevention, European Respiratory Society, Infectious Diseases Society of America.

Przedstawiono konflikty interesów autorów lub zadeklarowano brak konfliktu interesów.

Wyniki pracy Ahmad 2019 były podstawą stworzenia wytycznych ATS/CDC/ERS/IDSA 2019.

#### Cel:

Ocena związku powodzenia leczenia i zgonu z zastosowaniem poszczególnych leków oraz optymalnej liczby i czasu trwania terapii u pacjentów z gruźlicą wielolekooporną (przegląd z metaanalizą).

#### Metodyka:

Autorzy przeszukali bazy MEDLINE, Embase i Cochrane Library w celu zidentyfikowania potencjalnie kwalifikujących się badań obserwacyjnych i eksperymentalnych opublikowanych od 1 stycznia 2009 r. do 30 kwietnia 2016 r. w celu włączenia ich do metaanalizy indywidualnych danych pacjentów. Przeszukano także listy referencyjne wszystkich przeglądów systematycznych dot. leczenia gruźlicy wielolekoopornej opublikowanych od 2009 roku. Włączano badania raportujące oryginalne wyniki (zakończenie leczenia – powodzenie, niepowodzenie leczenia lub nawrót) w kohortach min. 25 osób dorosłych (w wieku >18 lat). Autorzy wykorzystali zanonimizowane indywidualne dane pacjentów dotyczące charakterystyki klinicznej, zastosowanego leczenia i wyników.

#### Wyniki:

Do przeglądu włączono 50 badań z 25 państw, ogółem uzyskano dane 12 030 pacjentów, z czego u 7 346 (61%) osób odnotowano powodzenie leczenia, u 1 017 (8%) niepowodzenie leczenia lub nawrót oraz 1 729 (14%) pacjentów zmarło. W porównaniu z niepowodzeniem leczenia lub nawrotem, sukces terapeutyczny był związany ze stosowaniem linezolidu (skorygowana różnica ryzyka: 0,15; [95%CI: 0,11; 0,18]), lewofloksacyny (0,15 [95%CI: 0,13; 0,18]), karbapenemów (0,14 [95%CI: 0,06; 0,21]), moksyflokscyny (0,11 [95%CI: 0,08; 0,14]), bedakiliny (0,10 [95%CI: 0,05; 0,14]) i klofazyminy (0,06 [95%CI: 0,01; 0,10]). Autorzy zaobserwowali istotny związek między zmniejszoną śmiertelnością a stosowaniem linezolidu (-0,20 [95%CI: -0,23; -0,16]), lewofloksacyny (-0,06 [95%CI: -0,09; -0,04]), moksyflokscyny (-0,07 [95%CI: -0,10; -0,04]) lub bedakiliny (-0,14 [95%CI: -0,19; -0,10]). W porównaniu ze schematami bez jakichkolwiek leków do wstrzykiwań, stosowanie amikacyny przyniosło niewielkie korzyści, natomiast stosowanie kanamycyny i kapreomycyny wiązało się z gorszymi wynikami. Klofazymina i karbapenemy wiązały się ze znaczną poprawą skuteczności leczenia, ale nie zmniejszeniem liczby zgonów. Stosowanie pozostałych leków wiązało się z niewielką poprawą wyników lub brakiem poprawy.

Według autorów raportu optymalna liczba skutecznych leków wynosiła pięć w początkowej fazie i cztery w fazie kontynuacji.

U pacjentów z XDR TB stosowanie linezolidu i bedakiliny wiązało się ze znacznie większym powodzeniem leczenia i niższą śmiertelnością, podczas gdy stosowanie klofazyminy było związane tylko z niższą śmiertelnością.

Tabela 7. Związek leków z powodzeniem leczenia i śmiercią podczas leczenia MDR-TB [Ahmad 2019]

Lek*	Punkt końcowy	Podany lek (zdarzenia/ogółem)	Lek nie podany (zdarzenia/ogółem)	Surowy OR (95% CI)	Propensity score matched multivariate regression			
					Pary (n)	Skorygowany OR (95% CI)	I <sup>2</sup>	Skorygowany RD (95% CI)
Etambutol	Powodzenie leczenia	2 374 / 2 605	588 / 667	1,4 (1,1; 1,8)	2 598	0,9 (0,7–1,1)	5,2%	-0,01 (-0,03; 0,01)
	Zgon	397 / 3 002	95 / 762	1,1 (0,8; 1,4)	3 001	1,0 (0,9–1,2)	NC	0,00 (-0,02; 0,02)
Pirazynamid	Powodzenie leczenia	1 683 / 1 818	249 / 268	1,0 (0,6; 1,6)	1 818	0,7 (0,5–0,9)	NC	-0,03 (-0,04; -0,01)

	Zgon	168 / 1 986	39 / 307	0,6 (0,4; 0,9)	1 986	0,7 (0,6-0,8)	NC	-0,03 (-0,05; -0,01)
Etionamid lub protionamid	Powodzenie leczenia	3 027 / 3 435	306 / 339	0,8 (0,6; 1,2)	3 434	0,8 (0,7-0,9)	NC	-0,02 (-0,04; -0,01)
	Zgon	628 / 4 063	55 / 394	1,1 (0,8; 1,5)	4 062	0,9 (0,8-1,0)	NC	-0,00 (-0,02; 0,01)
Cykloseryna lub teryzydron	Powodzenie leczenia	5 017 / 5 684	984 / 1 160	1,3 (1,1; 1,6)	5 682	1,5 (1,4-1,7)	34,1%	0,05 (0,03; 0,06)
	Zgon	1 065 / 6 749	415 / 1 575	0,5 (0,5; 0,6)	6 744	0,6 (0,5-0,6)	34,4%	-0,09 (-0,10; -0,07)
Kwas p-aminosalicylowy	Powodzenie leczenia	2 230 / 2 605	2 865 / 3 272	0,8 (0,7; 1,0)	2 605	0,8 (0,7-1,0)	0,2%	-0,01 (-0,03; 0,01)
	Zgon	702 / 3 307	678 / 3 950	1,3 (1,2; 1,5)	3 307	1,2 (1,1-1,4)	68,1%	0,02 (0,00; 0,04)
Streptomycyna	Powodzenie leczenia	959 / 1 017	406 / 455	2,0 (1,3; 3,0)	1 017	1,5 (1,1-2,1)	NC	0,02 (-0,00; 0,04)
	Zgon	104 / 1 121	78 / 533	0,6 (0,4; 0,8)	1 121	0,8 (0,6-1,1)	NC	-0,02 (-0,04; 0,01)
Amikacyna	Powodzenie leczenia	1 302 / 1 394	406 / 455	1,7 (1,2; 2,5)	1 393	2,0 (1,5-2,6)	9,4%	0,06 (0,04; 0,08)
	Zgon	250 / 1 644	78 / 533	1,0 (0,8; 1,4)	1 644	1, (0,8-1,2)	NC	-0,00 (-0,03; 0,02)
Kanamycyna	Powodzenie leczenia	2 192 / 2 523	406 / 455	0,8 (0,6; 1,1)	2 523	0,5 (0,4-0,6)	52,9%	-0,07 (-0,08; -0,05)
	Zgon	435 / 2 958	78 / 533	1,0 (0,8; 1,3)	2 958	1,1 (0,9-1,2)	22,9%	0,01 (-0,01; 0,02)
Kapreomycyna	Powodzenie leczenia	821 / 938	406 / 455	0,8 (0,6; 1,2)	938	0,8 (0,6-1,1)	NC	-0,03 (-0,06; 0,00)
	Zgon	176 / 1 114	78 / 533	1,1 (0,8; 1,5)	1 114	1,4 (1,1-1,7)	NC	0,04 (0,01; 0,07)
Cyprofloksacyna	Powodzenie leczenia	26 / 230	258 / 355	21,2 (7,7; 58,7)	210	7,9 (2,7-23,2)	NC	0,09 (0,04; 0,14)
	Zgon	51 / 281	292 / 647	0,3 (0,2; 0,4)	263	1,4 (0,9-2,2)	NC	0,09 (0,03; 0,15)
Ofloksacyna	Powodzenie leczenia	1 563 / 1 865	258 / 355	1,9 (1,5; 2,5)	1 865	1,0 (0,8-1,2)	54,1%	-0,01 (-0,04; 0,01)
	Zgon	420 / 2 285	292 / 647	0,3 (0,2; 0,3)	2 285	0,6 (0,5-0,7)	19,1%	-0,08 (-0,11; -0,06)
Lewofloksacyna	Powodzenie leczenia	1 361 / 1 450	258 / 355	5,7 (4,2; 7,9)	1 450	4,2 (3,3-5,4)	25,8%	0,15 (0,13; 0,18)
	Zgon	182 / 1 632	292 / 647	0,2 (0,1; 0,2)	1 632	0,6 (0,5-0,7)	NC	-0,06 (-0,09; -0,04)
Moksyfloksacyna	Powodzenie leczenia	974 / 1 031	258 / 355	6,4 (4,5; 9,2)	1 031	3,8 (2,8-5,2)	21,3%	0,11 (0,08; 0,14)
	Zgon	114 / 1 145	292 / 647	0,1 (0,1; 0,2)	1 145	0,5 (0,4-0,6)	33,4%	-0,07 (-0,10; -0,04)
Lewofloksacyna lub moksyfloksacyna vs Ofloksacyna	Powodzenie leczenia	581 / 726	59 / 98	2,6 (1,7; 4,1)	715	1,7 (1,3-2,2)	31,1%	0,08 (0,04; 0,13)
	Zgon	202 / 928	60 / 158	0,5 (0,3; 0,6)	927	0,9 (0,8-1,2)	NC	0,02 (-0,01; 0,06)
Linezolid	Powodzenie leczenia	722 / 799	5 066 / 5 864	1,5 (1,2; 1,9)	799	3,4 (2,6-4,5)	55,6%	0,15 (0,11; 0,18)
	Zgon	84 / 883	1 456 / 7 320	0,4 (0,3; 0,5)	883	0,3 (0,2-0,3)	77,0%	-0,20 (-0,23; -0,16)
Klofazymina	Powodzenie leczenia	485 / 564	5 321 / 6 106	0,9 (0,7-1,2)	564	1,5 (1,1-2,1)	28,7%	0,06 (0,01; 0,10)
	Zgon	115 / 679	1 292 / 7 398	1,0 (0,8-1,2)	679	0,8 (0,6-1,0)	NC	-0,04 (-0,08; 0,00)
Amoksycyлина/ kwas klawulonowy	Powodzenie leczenia	768 / 972	3 443 / 3 943	0,5 (0,5; 0,7)	972	0,6 (0,5-0,8)	NC	-0,07 (-0,10; -0,03)
	Zgon	234 / 1 206	717 / 4 660	1,3 (1,1; 1,6)	1 206	1,7 (1,3-2,1)	80,6%	0,06 (0,04; 0,09)
Makrolidy	Powodzenie leczenia	560 / 723	2 628 / 3 093	0,6 (0,5; 0,7)	722	0,6 (0,5-0,8)	10,9%	-0,08 (-0,12; -0,03)
	Zgon	185 / 908	562 / 3 655	1,4 (1,2; 1,7)	908	1,6 (1,2-2,0)	75,3%	0,06 (0,02; 0,09)
Bedakilina	Powodzenie leczenia	431 / 491	6 312 / 7 220	1,0 (0,8; 1,4)	490	2,0 (1,4-2,9)	NC	0,10 (0,05; 0,14)
	Zgon	59 / 550	1 569 / 8 789	0,6 (0,4; 0,7)	548	0,4 (0,3-0,5)	33,5%	-0,14 (-0,19; -0,10)

Imipenem i meropenem (karbapeny)	Powodzenie leczenia	130 / 139	6 871 / 7 861	2,1 (1,1; 4,1)	138	4,0 (1,7-9,1)	57,8%	0,14 (0,06; 0,21)
	Zgon	30 / 169	1 674 / 9 535	1,0 (0,7; 1,5)	168	1,0 (0,5-1,7)	NC	-0,00 (-0,09; 0,08)

\*wyniki dla szczepów wrażliwych, gdy nie badano wrażliwości szczepów założono, że izolaty były wrażliwe na dane lek.

NC – nie obliczono (ang. not calculated)

Tabela 8. Związek leków z powodzeniem leczenia i śmiercią podczas leczenia XDR-TB [Ahmad 2019]

Lek*	Punkt końcowy	Podany lek (zdarzenia/ogółem)	Lek nie podany (zdarzenia/ogółem)	Propensity score matched multivariate regression			
				Pary (n)	Skorygowany OR (95% CI)	I <sup>2</sup>	Skorygowany RD (95% CI)
Amikacyna	Powodzenie leczenia	62 / 69	384 / 551	68	2,5 (0,9; 6,6)	NC	0,09 (-0,04; 0,22)
	Zgon	15 / 84	395 / 946	83	0,4 (0,2; 0,8)	NC	-0,16 (-0,30; -0,03)
Kanamycyna	Powodzenie leczenia	52 / 74	394 / 546	73	0,9 (0,5; 1,9)	15,1%	-0,01 (-0,16; 0,14)
	Zgon	19 / 93	391 / 937	93	0,9 (0,5; 1,9)	40,5%	-0,01 (-0,13; 0,10)
Kapreomycyna	Powodzenie leczenia	72 / 91	229 / 282	91	0,8 (0,4; 1,7)	6,0%	-0,04 (-0,16; 0,08)
	Zgon	25 / 116	56 / 338	115	3,8 (1,6; 8,9)	NC	0,16 (0,07; 0,25)
Lewofloksacyna lub moksyfloksacyna	Powodzenie leczenia	279 / 360	119 / 182	359	1,2 (0,8-1,6)	7,7%	0,01 (-0,05; 0,06)
	Zgon	122 / 482	253 / 435	482	0,6 (0,4-0,8)	NC	-0,07 (-0,2; -0,02)
Linezolid	Powodzenie leczenia	255 / 281	221 / 392	280	6,6 (4,1-10,6)	7,3%	0,31 (0,24; 0,38)
	Zgon	33 / 314	418 / 810	314	0,2 (0,1-0,3)	7,5%	-0,29 (-0,36; -0,23)
Klofazymina	Powodzenie leczenia	141 / 173	335 / 500	173	1,5 (0,9-2,6)	NC	0,04 (-0,04; 0,13)
	Zgon	43 / 216	408 / 908	216	0,4 (0,2-0,6)	19,7%	-0,18 (-0,27; -0,10)
Bedakilina	Powodzenie leczenia	126 / 145	350 / 528	139	2,5 (1,3-4,8)	NC	0,12 (0,03; 0,21)
	Zgon	18 / 163	433 / 961	155	0,5 (0,2-0,9)	NC	-0,09 (-0,17; -0,02)

\*wyniki dla szczepów wrażliwych

NC – nie obliczono (ang. not calculated)

#### Wnioski autorów:

Ze względu na obserwacyjny charakter danych wnioski z powyższego raportu są ograniczone. Wyniki leczenia były znacznie lepsze w przypadku stosowania linezolidu, fluorochinolonów późniejszej generacji, bedakiliny, klofazyminy i karbapenemów w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej.

#### Harausz 2018

Finansowanie: Grant z USAID (United States Agency for International Development) udostępniony przez WHO.

Przedstawiono konflikty interesów autorów.

#### Cel:

Zapewnienie silniejszych dowodów będących podstawą zrewidowanych wytycznych dotyczących leczenia MDR-TB Światowej Organizacji Zdrowia z 2016 r., opisanie wyników leczenia wśród dzieci z potwierdzoną lub klinicznie zdiagnozowaną MDR-TB, scharakteryzowanie czynników demograficznych, klinicznych i leczniczych związanych z wynikami terapii.

#### Metodyka:

Kryteria kwalifikacji: Kohorta kwalifikowała się do włączenia do metaanalizy indywidualnych danych pacjentów (ang. individual patient data, IPD), jeśli obejmowała co najmniej troje dzieci (w wieku <15 lat) ze zdefiniowanej kohorty leczenia, które były leczone z powodu potwierdzonej bakteriologicznie lub klinicznie rozpoznanej płucnej lub pozapłucnej MDR-TB i raportowano wyniki leczenia, stosując standardowe definicje wyników MDR-TB WHO z 2014 r. Aby zostać zdefiniowanym jako posiadający potwierdzoną MDR-TB, potrzebne było potwierdzenie bakteriologiczne z udokumentowaną opornością zarówno na izoniazyd, jak i ryfampicynę w testach genotypowych lub fenotypowych.



Uwzględniono zarówno dane opublikowane, jak i niepublikowane, bez ograniczeń dot. dat. Kwalifikujące się projekty badań obejmowały kontrolowane i niekontrolowane badania retrospektywne i prospektywne oraz serie przypadków. Uwzględniono raporty napisane w języku angielskim, hiszpańskim, francuskim, holenderskim i rosyjskim. Wykluczono badania, w których do leczenia MDR-TB stosowano wyłącznie połączenia ryfampicyny, izoniazydu, pirazynamidu, etambutolu lub streptomycyny, ponieważ uważa się, że jest to terapia nieadekwatna.

Identyfikacja pierwotnych prac: Aby zidentyfikować kwalifikujące się raporty, przeszukano bazy danych: PubMed, LILACS (Latin American and Caribbean Health Sciences Literature), Embase, The Cochrane Library, PsychINFO i Bio-MedCentral od 1 października 2014 r. wykorzystując hasła: "tuberculosis", "multidrug resistance", "MDR-TB", "multidrug-resistant" oraz "children". Analizowano również abstrakty konferencyjne z corocznych Światowych Konferencji Zdrowia Płuc Międzynarodowej Unii Przeciw Gruźlicy i Chorobom Płuc. W celu zidentyfikowania dodatkowych opublikowanych i niepublikowanych danych, skontaktowano się z ekspertami w dziedzinie pediatrycznej MDR-TB. Zwrócono się również z prośbą dane do m.in.: WHO, CDC i ECDC.

Wszystkie raporty pełnotekstowe zostały zrecenzowane niezależnie przez dwóch recenzentów, z wyjątkiem raportów w języku rosyjskim, francuskim, holenderskim i hiszpańskim, które zostały zrecenzowane przez jednego recenzenta. Spory dotyczące wyboru badań zostały rozwiązane przez trzeciego recenzenta. Jakość poszczególnych badań została opisana przy użyciu zmodyfikowanej wersji skali Newcastle-Ottawa dla badań kohortowych przystosowanych do stosowania w pediatrycznej MDR-TB.

Skontaktowano się z autorami wszystkich kwalifikujących się badań i kohort, aby poprosić o IPD. Poproszono o dane dotyczące czynników, które mogą wpłynąć na decyzję o leczeniu i wynik, w tym: charakterystykę uczestników, charakterystykę interwencji i wyniki. Chociaż zebrano dane o niekorzystnych skutkach leczenia, nie było możliwe przeprowadzenie formalnych analiz ze względu na ograniczenia danych.

Analiza statystyczna: Dane pochodzące od dzieci z potwierdzoną pre-XDR-TB (MDR-TB z dodatkową opornością na fluorochinolony lub lek do wstrzykiwań drugiego rzutu) połączono z danymi pochodzącymi od dzieci z MDR-TB. Dzieci z potwierdzoną gruźlicą o znacznej oporności na leki (XDR-TB, zdefiniowana jako MDR-TB z dodatkową opornością zarówno na fluorochinolony, jak i na lek do wstrzykiwań drugiego rzutu) zostały wykluczone z analizy.

Pomyślny wynik leczenia zdefiniowano jako wyleczenie lub zakończenie kompletnej terapii. Niepomyślny wynik zdefiniowano jako niepowodzenie leczenia lub zgon. Dzieci, które zostały utracone z obserwacji, lub których postęp leczenia nie był oceniony, zostały wykluczone z analiz.

W odniesieniu do analizy oszacowań związku między poszczególnymi lekami przeciwgruźliczymi (stosowanymi w ramach schematu wielolekowego) a sukcesem leczenia, w celu uzyskania skorygowanych szacunków, zastosowano wieloczynnikową regresję logistyczną efektów losowych (losowy punkt przecięcia i losowe nachylenie, o ile nie określono inaczej) z przybliżeniem kwadratur adaptacyjnych (ang. adaptive quadrature approximation).

#### Wyniki:

Przeanalizowano dane 975 dzieci z 18 krajów; 731 (75%) miało chorobę potwierdzoną bakteriologicznie, a 244 (25%) miało klinicznie rozpoznaną MDR-TB. Mediana wieku wynosiła 7,1 roku. 910 (93%) dzieci miało udokumentowany status HIV, 359 (39%) było zakażonych wirusem HIV. W porównaniu z pacjentami zdiagnozowanymi klinicznie, dzieci z potwierdzoną bakteriologicznie MDR-TB częściej były starsze, zakażone wirusem HIV, niedożywione i miały częściej ciężką gruźlicę określoną na podstawie wyniku RTG klatki piersiowej ( $p < 0,001$  dla wszystkich cech). W pracy uwzględniono wyniki 99 (10%) pacjentów z wyłącznie pozapłucną postacią choroby.

Ogólnie 764 z 975 (78%) pacjentów odnotowało pomyślny wynik leczenia na zakończenie terapii: 548/731 (75%) z potwierdzonych bakteriologicznie MDR-TB i 216/244 (89%) dzieci z zdiagnozowaną klinicznie MDR-TB (bezwzględna różnica: 14%; 95%CI: 8%±19%;  $p < 0,001$ ). Leczenie było skuteczne u 56% dzieci z potwierdzoną bakteriologicznie gruźlicą zakażonych wirusem HIV, które nie otrzymały żadnego leczenia przeciwretrowirusowego (ang. antiretroviral treatment ART) podczas terapii MDR-TB, w porównaniu z 82% dzieci zakażonych HIV, które otrzymały ART podczas terapii MDR-TB (różnica bezwzględna: 26%; 95%CI: 5%±48%;  $p = 0,006$ ). Odnotowano łącznie 85 (9%) zgonów. 77 (11%) zgonów dzieci z potwierdzoną bakteriologicznie MDR-TB i 8 (3%) zgonów dzieci z zdiagnozowaną klinicznie MDR-TB (bezwzględna różnica: 8%; 95%CI: 4%±11%;  $p < 0,001$ ).

Przeprowadzono również analizy w celu oceny oszacowania związku między poszczególnymi lekami przeciwgruźliczymi stosowanymi w ramach schematu wielolekowego a sukcesem leczenia w celu dostarczenia informacji do procesu tworzenia wytycznych WHO dotyczących leczenia. Analiza była ograniczona do pacjentów z potwierdzoną bakteriologicznie MDR-TB. U dzieci z potwierdzoną MDR-TB leki drugiego rzutu stosowane w postaci iniekcji i izoniazyd stosowany w wysokiej dawce (15±20 mg/kg/dobę) wiązały się z sukcesem leczenia.

(skorygowany iloraz szans [aOR]; 2,9; 95%CI: 1,0±8,3; p = 0,041 i aOR: 5,9; 95%CI: 1,7±20,5; p = 0,007 odpowiednio). Klofazymina było leczonych 23 pacjentów, oszacowany aOR wyniósł: 0,55; 95%CI: (0,02±19,20); p = 0,714. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Dziewięćdziesiąt osiem procent (130/133) dzieci leczonych dużymi dawkami izoniazylu pochodziło z RPA. Kiedy związek poszczególnych leków z sukcesem leczenia był badany tylko na podstawie danych z RPA, przedział ufności poszerzył się, ale oszacowanie punktowe pozostało takie samo. Wśród dzieci z klinicznie zdiagnozowaną MDR-TB modele wieloczynnikowe były zbyt niestabilne, aby zapewnić wiarygodne szacunki.

**Tabela 9. Podsumowanie związku stosowania poszczególnych leków z sukcesem leczenia u dzieci leczonych z powodu potwierdzonej MDR-TB (N = 641)<sup>a,b,c,d</sup> [Haraus 2018]**

Zastosowane leczenie	N (%)	aOR <sup>e</sup>	95% CI	Wartość p
Pirazynamid	599 (93)	1,63 <sup>g</sup>	(0,41±6,56)	0,484
Leki drugiego rzutu stosowane w postaci iniekcji <sup>f,i</sup>	584 (91)	<b>2,94<sup>g</sup></b>	<b>(1,05±8,28)</b>	<b>0,041</b>
Etionamid / Protonamid	590 (92)	2,19	(0,42±11,54)	0,332
Cykłoseryna / Teryzyd	356 (56)	1,66 <sup>h</sup>	(0,91±3,05)	0,104
Klofazymina	23 (4)	0,55	(0,02±19,20)	0,714
Izoniazyl w wysokiej dawce <sup>j</sup>	133 (21)	<b>5,86<sup>g</sup></b>	<b>(1,68±20,51)</b>	<b>0,007</b>
Kwas p-aminosalicylowy	147 (23)	0,70 <sup>i</sup>	(0,25±1,96)	0,483
Klarytromycyna	32 (5)	0,29 <sup>i</sup>	(0,05±1,53)	0,132

Sukces leczenia porównano do niepowodzenia/śmiercią według stosowanego leczenia.

<sup>a</sup>Oszacowanie skorygowanych wyników dla dzieci z zdiagnozowaną klinicznie chorobą nie było możliwe ze względu na bardzo niski odsetek niepowodzeń.

<sup>b</sup>Pacjenci którzy, zostali utraceni z obserwacji byli wykluczeni z analizy.

<sup>c</sup>Wszystkie modele efektów losowych (losowy punkt przecięcia i losowe nachylenie) wykorzystywały estymację największego prawdopodobieństwa z przybliżeniem kwadraturowym (ang. quadrature approximation) i zostały określone za pomocą nieustrukturyzowanej macierzy wariancji-kowariancji sparametryzowanej przez pierwiastek Cholesky'ego, chyba że stwierdzono inaczej.

<sup>d</sup>Zbyt mało dzieci było leczonych fluorochinolonami późniejszych generacji, karbapenemami i linezolidem, aby można je było przeanalizować. Żadne dzieci w tych kohortach nie były leczone bedakiliną ani delamanidem.

<sup>e</sup>aOR, dla zażywania danej substancji czynnej, z niestosowaniem leku jako kategorią odniesienia. Skorygowane ze względu na wiek, płeć, status zakażenia wirusem HIV, niedożywienie, ciężkość choroby w radiogramie klatki piersiowej i ciężkość choroby pozapłucnej.

<sup>f</sup>Leki drugiego rzutu stosowane w postaci iniekcji to: amikacyna, kanamycyna i kapreomycyna.

<sup>g</sup>Model tylko z losowym nachyleniem bez losowego przecięcia, określony za pomocą standardowych komponentów wariancji.

<sup>h</sup>Model tylko z losowym przecięciem bez losowego nachylenia, określony za pomocą standardowych składników wariancji.

<sup>i</sup>Model określony za pomocą standardowych składników wariancji (nie nieustrukturyzowany).

<sup>j</sup>Pogrzone wyniki spełniły określone z góry kryteria istotności statystycznej.

Skróty: aOR - skorygowany iloraz szans (ang. adjusted odds ratio).

### Wnioski autorów:

Wyniki badania sugerują, że dzieci pozytywnie odpowiadają na zastosowane leczenie MDR-TB. Niski wskaźnik powodzenia terapii u dzieci zakażonych wirusem HIV, które nie otrzymały ART podczas leczenia MDR-TB, wskazuje na potrzebę zastosowania ART u tych dzieci. Ustalenia dotyczące wpływu poszczególnych leków na wynik leczenia powinny być poddane dalszej ocenie.

Pilnie potrzebne są dane dotyczące wyników leczenia oraz profili farmakokinetycznych i bezpieczeństwa bedakiliny, delamanidu, fluorochinolonów późniejszej generacji, linezolidu i klofazyminy u dzieci z MDR-TB, w tym zakażonych wirusem HIV.

### 3.3.1.2. Badania RCT

#### **Du 2020**

#### Cel

Autorzy publikacji przeprowadzili prospektywne, randomizowane badanie w Chinach skoncentrowane na potencjale krótszego schematu leczenia zawierającego klofazyminę (CFZ) w MDR-TB.

#### Wyniki skuteczności

W grupie eksperymentalnej, odsetek pacjentów, którzy osiągnęli korzystny wynik wyniósł 68,7% (46/67), natomiast w grupie kontrolnej 64,7% (44/68). Różnica pomiędzy obiema grupami nie była istotna statystycznie (p = 0,701). Ponadto niepowodzenie leczenia dotyczyło, odpowiednio 7 pacjentów z grupy eksperymentalnej

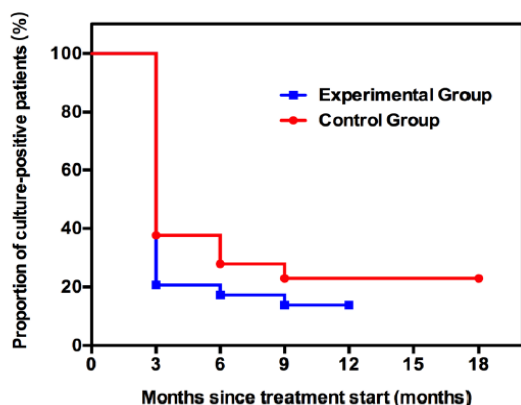


i 10 pacjentów z grupy kontrolnej. Liczba zgonów wyniosła dwa w grupie eksperymentalnej oraz jeden w grupie kontrolnej; ta różnica również nie była istotna statystycznie.

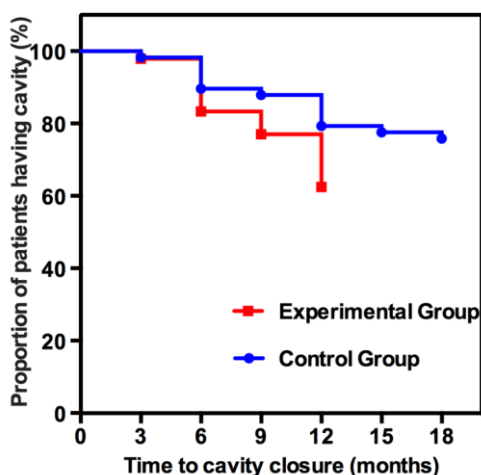
**Tabela 10. Wyniki punktów końcowych u pacjentów z wielolekooporna gruźlicą [Du 2020]**

Punkt końcowy	Grupa eksperymentalna (N=67), (%)	Grupa kontrolna (N=68), (%)
Wyleczenie	42 (62,7)	42 (61,8)
Ukończenie leczenia	4 (6,0)	2 (2,9)
Niepowodzenie leczenia	7 (10,4)	10 (14,7)
Zgon	2 (3,0)	1 (1,5)
Przerwanie leczenia	12 (17,9)	13 (19,1)

Podczas badania przeprowadzono analizę oceniającą różnicę między dwiema grupami w odniesieniu do czasu konwersji kultury płwociny. Poniższe krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające skumulowany odsetek pacjentów z konwersją hodowli płwociny według grupy leczenia. Po zakończeniu okresu leczenia różnica w konwersji hodowli płwociny między grupą eksperymentalną a kontrolną nie była istotna. Pod koniec 3-miesięcznego leczenia 68,7% pacjentów otrzymujących schemat eksperymentalny miało konwersję kultury płwociny w porównaniu z 55,9% pacjentów otrzymujących schemat kontrolny i była to różnica istotna ( $p=0,04$ ).



**Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca skumulowany odsetek pacjentów z konwersją kultury [Du 2020]**



**Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca wskaźnik zamykania zmian jamistych [Du 2020]**

Ponadto wskaźnik zamykania zmian jamistych (ang. cavity closure) w grupie eksperymentalnej wyniósł 37,5% (18/48) pod koniec leczenia i był podobny do wskaźnika w grupie kontrolnej (24,1%, 14/58,  $p=0,06$ ).

Dodatkowo, uwzględnienie wszystkich cech w analizie ujawniło, że płeć, wiek, wskaźnik masy ciała, historia leczenia i występowanie działań niepożądanych nie miały wpływu na wyniki kliniczne pacjentów z MDR-TB.

Wyniki bezpieczeństwa

W badaniu zgłoszono łącznie 67 zdarzeń niepożądanych u 56 pacjentów, w tym odpowiednio 32 AEs w grupie kontrolnej i 35 w grupie eksperymentalnej. Nie było znaczącej różnicy w ogólnej częstości występowania zdarzeń niepożądanych między dwiema grupami. Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądany u pacjentów w grupie kontrolnej było uszkodzenie wątroby (n=13), a następnie hiperurykemia (n=7) i hipokaliemia (n=4). W grupie eksperymentalnej najczęściej odnotowywanym zdarzeniem niepożądany było uszkodzenie wątroby (n=11), a następnie przebarwienie skóry (n=7) i uszkodzenie nerek (n=5). Analiza statystyczna wykazała, że częstość występowania różnych zdarzeń niepożądanych nie wykazała statystycznej różnicy między dwiema grupami, z wyjątkiem przebarwienia skóry, które zaobserwowano tylko w grupie eksperymentalnej stosującej Cfz (p=0,006). W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane występujące u dwóch lub więcej pacjentów w grupie kontrolnej lub grupie eksperymentalnej badania.

**Tabela 11. Występowanie zdarzeń niepożądanych podczas leczenia [Du 2020]**

Zdarzenie niepożądane	Grupa eksperymentalna (N=67), (%)	Grupa kontrolna (N= 68), (%)	Wartość p
Przebarwienia skóry	7 (10,4)	0 (0,0)	0,006
Uszkodzenie wątroby	11 (16,4)	13 (19,1)	0,822
Uszkodzenie nerek	5 (7,5)	3 (4,41**)	0,493
Hiperurykemia	2 (3,0)	7 (10,3)	0,165
Hipokaliemia	2 (3,0)	4 (5,9)	0,680
Objawy żołądkowo-jelitowe	2 (3,0)	2 (2,9)	1,000
Objawy psychiatryczne	2 (3,0)	1 (1,5)	0,619
Inne*	4 (6,0)	2 (2,9)	0,441

\* m.in. wysypka, leukocytopenia, anemia i gorączka;

\*\* W pracy Du 2020 pierwotnie wskazano wartość 44,1%.

Wnioski autorów:

Zdaniem autorów badanie pokazuje, że pacjenci z MDR-TB leczeni krótszym schematem zawierającym klofazyminę osiągają porównywalną liczbę korzystnych wyników leczenia, jak pacjenci stosujący schemat standardowy. Pacjenci przydzieleni do grupy eksperymentalnej uzyskują szybszą konwersję hodowli płwociny, co odzwierciedla lepszą aktywność przeciwdrobnoustrojową wobec MDR-TB. Potrzebne są dalsze badania, aby ocenić, w jaki sposób sformułować nowe schematy leczenia z Cfz i innymi nowymi lekami, które upraszczają lub skracają leczenie MDR-TB.

**Duan 2019**Cel:

Przeprowadzenie randomizowanego, wielośrodkowego badania w Chinach w leczeniu MDR-TB miało na celu odnalezienie dowodów na możliwość dodania klofazyminy do standardowego schematu leczenia. Przeanalizowano także zdarzenia niepożądane związane z klofazyminą w celu oceny jej bezpieczeństwa w populacji chińskiej.

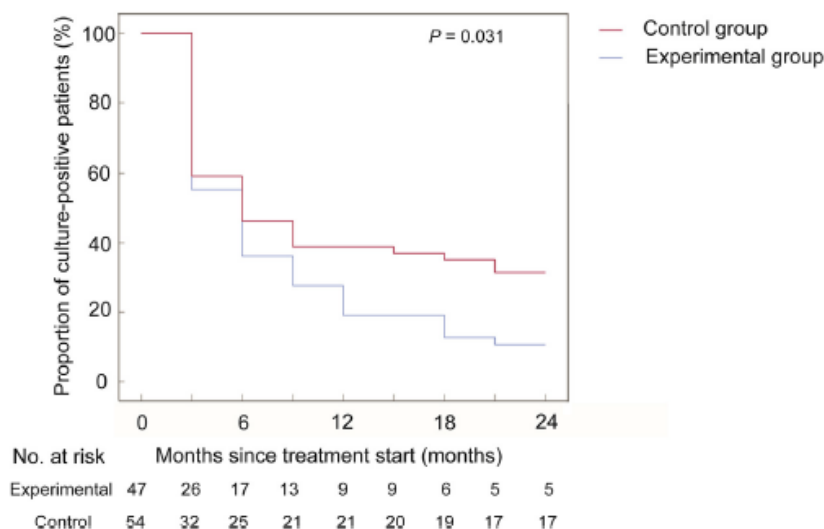
Wyniki skuteczności:

Odsetek pacjentów z korzystnymi wynikami wśród osób otrzymujących schemat eksperymentalny wyniósł 65,1%, a wśród pacjentów grupy kontrolnej 47,3% (RR= 0,661 [95%CI: 0,243; 0,949]) i był to wynik istotny statystycznie (p=0,034). W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące efektów leczenia pacjentów w badaniu.

**Tabela 12. Wyniki pacjentów z wielolekooporna gruźlicą [Duan 2019]**

Punkt końcowy	Grupa eksperymentalna (N=66), (%)	Grupa kontrolna (N=74), (%)
Korzystny wynik leczenia	43 (65,1)	35 (47,3)
Wyleczenie	36 (54,5)	26 (35,1)
Zakończenie leczenia	7 (10,6)	9 (12,2)
Niepowodzenie leczenia	9 (13,6)	24 (32,4)
Śmierć	4 (6,1)	2 (2,7)
Utracone	10 (15,2)	13 (17,6)

Spośród 140 badanych pacjentów 101 z wynikami posiewu zostało włączonych do analiz Kaplana-Meiera. U pacjentów w grupie eksperymentalnej wcześniej doszło do konwersji do statusu hodowli ujemnej niż u pacjentów z grupy kontrolnej.



Rysunek 3. Czas do konwersji hodowli w plwocinie w grupie kontrolnej i eksperymentalnej w badaniu [Duan 2019]

#### Wyniki bezpieczeństwa:

W trakcie badania 39 pacjentów przerwało leczenie. Głównym powodem przerwania leczenia był brak kontynuacji leczenia (n= 19), modyfikacja leczenia z powodu zgłaszanych przez pacjentów nietolerowanych zdarzeń niepożądanych (n= 8) oraz wczesne przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych (n = 8).

W badaniu zgłoszono łącznie 44 zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u 44 pacjentów, w tym odpowiednio 14 w grupie kontrolnej i 30 w grupie eksperymentalnej. Odnotowano istotną różnicę w częstości występowania zdarzeń niepożądanych między dwiema grupami (p= 0,001).

U dziewięciu pacjentów (9/44; 20,5%) wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane, w tym trzy w grupie kontrolnej i sześć w grupie stosującej klofazyminę. Leczenie przeciwwróżnicze u trzech pacjentów z grupy kontrolnej zostało przerwane i nie zostało wznowione z powodu reakcji żołądkowo-jelitowej i wystąpienia niedokrwistości. Niepożądany efekt u pacjenta z reakcją żołądkowo-jelitową został rozwiązany przez przerwanie leczenia, a początkowy schemat leczenia wznowiono po 1 miesiącu przerwy. W grupie klofazyminy sześć różnych reakcji (dwie z powodu uszkodzenia wątroby, dwie reakcje żołądkowo-jelitowe, jedna z uszkodzenia nerek i jedna z leukocytopenii) spowodowało poważne działania niepożądane, leczenie przerwano u tych pacjentów i nie wznowiono. W poniższej tabeli wymieniono zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów w badaniu z podziałem na stopnie ciężkości.

Tabela 13. Występowanie zdarzeń niepożądanych podczas leczenia u pacjentów [Duan 2019]

Zdarzenie niepożądane	Grupa eksperymentalna (N=66), (%)	Grupa kontrolna (N= 74), (%)	Wartość p
Przebarwienia skóry	8 (12,1)	0 (0,0)	0,002
Uszkodzenie wątroby	8 (12,1)	2 (2,7)	0,046
Hiperurykemia	3 (4,5)	2 (2,7)	0,667
Objawy żołądkowo-jelitowe	3 (4,5)	5 (6,8)	0,722
Inne*	8 (12,1)	5 (6,8)	0,275

\* m.in. uszkodzenie nerek, wysypka, leukocytopenia, anemia, ból stawów i utrata słuchu.

#### Wnioski autorów:

Zdaniem autorów badania dane wykazują, że dodanie klofazyminy do rutynowego schematu leczenia wykazuje obiecującą skuteczność w leczeniu MDR-TB. Wysoka częstość występowania związanych z użyciem klofazyminy przebarwień skóry i dysfunkcji wątroby wskazuje na konieczność przeprowadzania rutynowych badań w celu uniknięcia wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych.

## Wang 2018

### Cel:

Badanie Wang 2018 ocenia skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję klofazyminy po dodaniu do zalecanego schematu leczenia pacjentów z XDR-TB.

### Wyniki skuteczności:

W grupie eksperymentalnej, spośród 22 pacjentów 7 pacjentów (31,8%) zostało wyleczonych, a 1 pacjent (4,5%) ukończył leczenie, łącznie 8 na 22 pacjentów (36,4%) osiągnęło korzystny wynik leczenia bez nawrotu choroby. Jednocześnie w grupie eksperymentalnej 7 na 22 pacjentów (31,8%) nie zdołało usunąć bakterii, a 2 na 22 zmarło z powodu XDR-TB podczas leczenia.

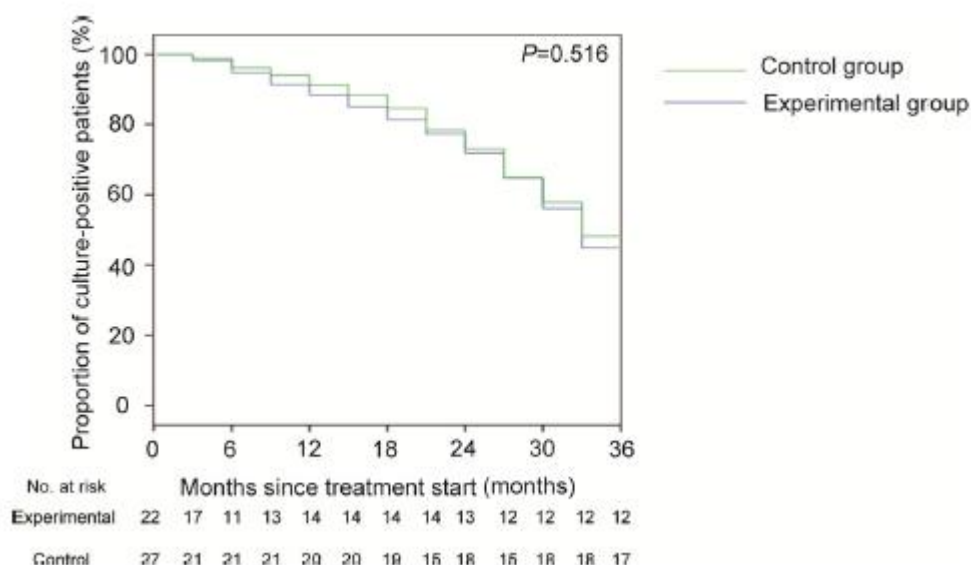
Spośród 27 pacjentów w grupie kontrolnej 6 z 27 pacjentów (22,2%) zostało wyleczonych, a 6 z 27 (22,2%) ukończyło leczenie, łącznie 12 na 27 pacjentów (44,4%) osiągnęło korzystny wynik leczenia bez nawrotu choroby. Podczas gdy 8 na 27 pacjentów (29,6%) zakończyło się niepowodzeniem, a 3 na 27 (11,1%) zmarło do czasu ukończenia badania,

Różnica w odsetku korzystnych wyników leczenia pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie ( $p=0,493$ ). W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące wyników leczenia pacjentów.

**Tabela 14. Wyniki punktów końcowych u pacjentów z XDR-TB [Wang 2018]**

Punkt końcowy	Grupa eksperymentalna (N=22), (%)	Grupa kontrolna (N=27), (%)	Wartość p
<b>Korzystny wynik</b>			<b>0,493</b>
Wyleczenie	7 (31,8)	6 (22,2)	0,449
Zakończenie leczenia	1 (4,5)	6 (22,2)	0,178
<b>Niekorzystny wynik</b>			<b>0,493</b>
Niepowodzenie leczenia	7 (31,8)	8 (29,6)	0,869
Zgon	2 (9,1)	3 (11,1)	1,000
Przerwanie leczenia	5 (22,7)	4 (14,8)	0,733

Na podstawie zbieranych co 3 miesiące w okresie obserwacji plwocin stwierdzono, że średni czas do konwersji kultury plwociny dla grupy eksperymentalnej wyniósł 19,7 miesiąca, co nie różniło się istotnie statystycznie od czasu dla grupy kontrolnej (20,3 miesiąca;  $p=0,57$ ). Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej.



**Rysunek 4. Czas do konwersji hodowli w plwocinie w grupie kontrolnej i eksperymentalnej w badaniu Wang 2018**

### Wyniki bezpieczeństwa:

W okresie 36-miesięcznej obserwacji 9 pacjentów przerwało leczenie. W grupie eksperymentalnej powodami przerwania leczenia było: utrata pacjentów z obserwacji ( $n=2$ ), wystąpienie zdarzeń niepożądanych ( $n=2$ )

oraz wycofanie zgody (n= 1). Natomiast w grupie kontrolnej 2 pacjentów utracono z obserwacji oraz 2 pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.

Spośród 22 pacjentów w grupie eksperymentalnej u 12 wystąpiły działania niepożądane po rozpoczęciu leczenia. Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym było uszkodzenie wątroby, 31,8% i 11,1% pacjentów odpowiednio w grupie eksperymentalnej i kontrolnej, jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie (p= 0,09). Mediana czasu do wystąpienia uszkodzenia wątroby wyniosła 9 miesięcy w grupie leczonej klofazyminą (zakres od 4 do 24 miesięcy) i 6 miesięcy w grupie kontrolnej (zakres od 2 do 11 miesięcy), natomiast mediana czasu do poprawy objawów wyniosła 3 tygodnie w obu grupach. Przebarwienia skóry wystąpiły u 5 pacjentów z grupy eksperymentalnej. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dot. bezpieczeństwa.

**Tabela 15. Występowanie zdarzeń niepożądanych podczas leczenia u pacjentów w badaniu Wang 2018**

Zdarzenie niepożądane	Grupa eksperymentalna (N=22), (%)	Grupa kontrolna (N= 27), (%)	Wartość p
Przebarwienia skóry	5 (22,7)	0 (0,0)	0,014
Uszkodzenie wątroby	7 (31,8)	3 (11,1)	0,090
Uszkodzenia nerek	2 (9,1)	3 (11,1)	1,000
Inne	1 (4,6)	3 (11,1)	0,617

#### Wnioski autorów:

Zdaniem autorów badanie wykazało, że włączenie klofazyminy do podstawowego schematu leczenia daje ograniczone korzyści dla pacjentów z XDR-TB. Ponadto zaburzenia wątroby są głównymi zdarzeniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących złożone schematy leczenia zawierające klofazyminę. Ze względu na ograniczenia tego badania uzasadnione jest przeprowadzenie kontrolowanego badania klinicznego z większą liczbą pacjentów w celu określenia skuteczności klofazyminy w leczeniu pacjentów z XDR-TB.

### 3.3.2. Mykobakterioza płuc

#### 3.3.2.1. Badanie wtórne – przeglądy systematyczne

##### Nasiri 2021

Finansowanie: Research Department of the School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Zadeklarowano brak konfliktu interesów.

#### Cel:

Ocena charakterystyki i efektów leczenia pacjentów z rozpoznaniem zakażenia *Mycobacterium avium Complex* (MAC) leczonych schematem opartym na klofazyminie (przegląd systematyczny z metaanalizą).

#### Metodyka:

Autorzy przeprowadzili wyszukiwanie badań opublikowanych od 1 stycznia 1990 r. do 9 lutego 2020 r w bazach: Pubmed/Medline, Embase, Web of Science i Cochrane Library. Analizę statystyczną wykonano przy pomocy programu STATA.

#### Wyniki:

Do metaanalizy włączono 19 badań oceniających skuteczność terapii zawierających klofazyminę oraz 21 badań bez klofazyminy w schemacie leczenia. Wśród włączonych badań oceniających klofazyminę 6 dotyczyło pacjentów z zakażeniem MAC – postać płucna, ale bez HIV

**Tabela 16. Charakterystyka badań zawierających w schemacie klofazyminę u pacjentów z zakażeniem MAC – postać płucna [Nasiri 2021]**

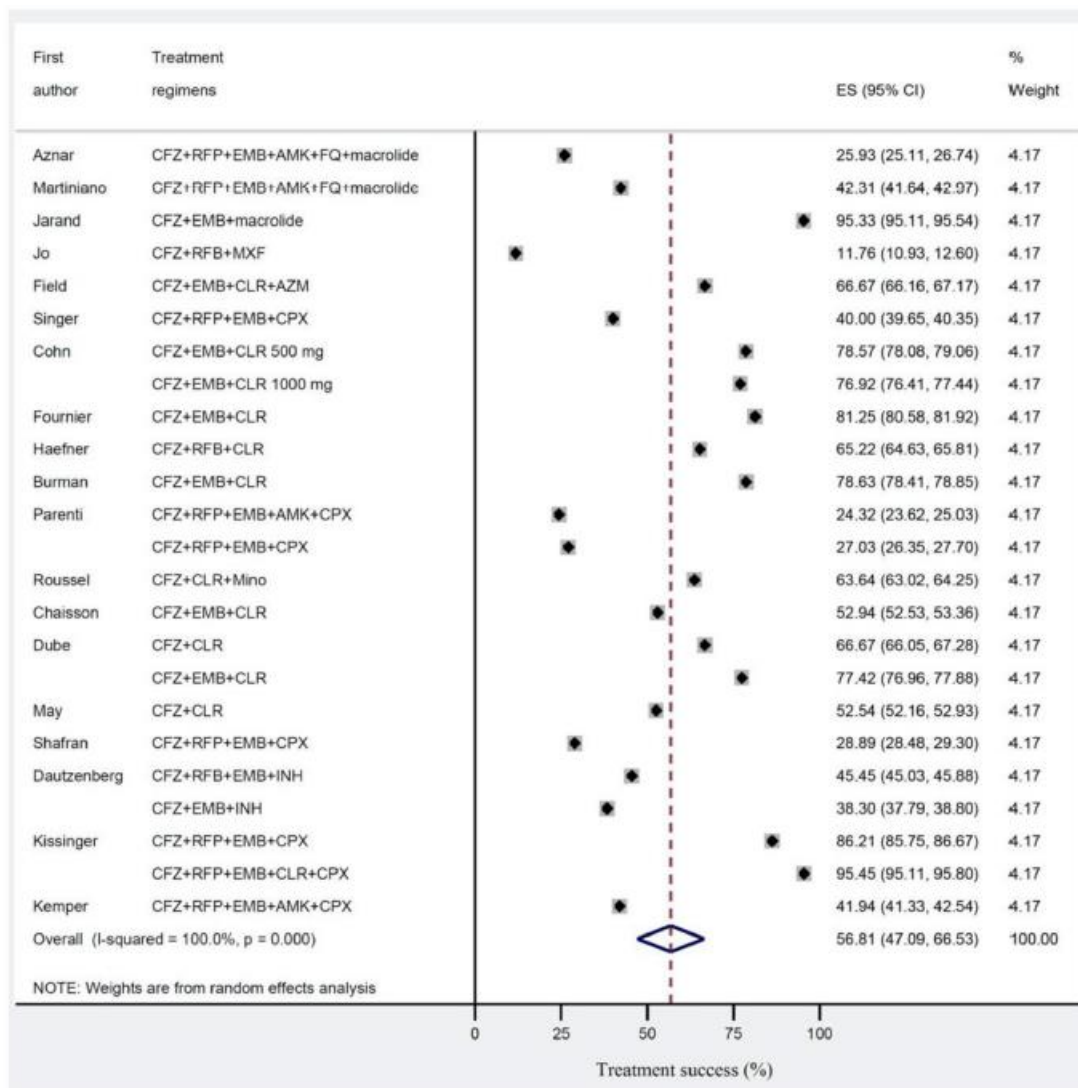
Publikacja	Państwo	Rodzaj badania	Średnia wieku	Liczba pacjentów	Schemat leczenia	Mediana długości leczenia (msc.)	Definicja wyzdrowienia
Aznar 2018	Kanada	Retrospektywne	61	35	CFZ+RFP+EMB+AMK +FQ+makrolidy	26	Konwersja kultury Poprawa objawów

Martiniano 2017	USA	Prospektywne kohortowe	67	26	CFZ+RFP+EMB+AMK+FQ+makrolidy	12	Konwersja kultury
Jarand 2016	Kanada	Retrospektywne	67	107	CFZ+ EMB+ makrolidy	14	Konwersja kultury
Jo 2014	Korea Płd.	Retrospektywne	59	51	CFZ+MXF+RFB	5	Konwersja kultury
Field and Cowie 2003	Kanada	NR	70	30	CFZ+CLR+AZM+EMB	12	Konwersja kultury
Roussel and Igual 1998	Francja	NR	41	22	CFZ+CLR+Mino	15	Konwersja kultury

AZM - azytromycyna; AMK - amikacyna; CFZ – klofazymina; CLR - klarytromycyna; EMB - etambutol; FQ – fluorochinolon Mino - minocyklina; NR – nie raportowano; RFB - ryfabutyna; RFP - ryfampicyna;

Szacowane zbiorcze wskaźniki powodzenia leczenia ogółem wyniosły 56,8% (95%CI: 47,0; 66,5%) w grupie z badaniami zawierającymi w schemacie klofazyminę i 67,9% (95%CI: 62,0; 73,8%) w grupie z badaniami bez klofazyminy (postać płucna i rozsiana zakażenia MAC – dane łączne). Warto zauważyć, że wskaźniki powodzenia leczenia były wyższe - 58,7% (95%CI: 48,7; 69,0%) w leczeniu pacjentów z HIV z rozsiałym zakażeniem MAC w porównaniu do pacjentów z zakażeniem postacią płucną zakażenia MAC bez zakażenia HIV – 51,0% (95%CI: 24,1; 77,7%).

**Tabela 17. Sukces terapeutyczny Mycobacterium avium complex (MAC) w badaniach dot. schematów z klofazyminą (CFZ). Efekty leczenia zostały obliczone przy użyciu modelu efektów losowych ważonego badaną populacją [Nasiri 2021]**





Wnioski:

Ogólnie leczenie było bardziej skuteczne w grupie bez klofazyminy. Natomiast pacjenci z HIV z rozsianą postacią zakażenia MAC zakażeniem mieli wyższy wskaźnik odpowiedzi na leczenie niż pacjenci bez HIV w grupie klofazyminy.

**Nasiri 2020**

Finansowanie: artykuł nie był finansowany.

Zadeklarowano brak konfliktu interesów.

Cel:

Celem przeprowadzenia przeglądu systematycznego była ocena skuteczności leczenia choroby płuc wywołanej MAC oraz ustalenie czy schematy zawierające aminoglikozydy poprawiłyby wskaźnik powodzenia leczenia.

Metodyka:

W ramach przeglądu systematycznego dokonano przeszukiwania baz danych: Pubmed/Medline, Embase oraz The Cochrane Library w celu odnalezienia badań opublikowanych pomiędzy 01.01.1980 r. a 19.06.2019 r. Strategia wyszukiwania została przeprowadzona z użyciem słów kluczowych: Mycobacterium avium complex, Mycobacterium avium-intracellulare complex, Mycobacterium intracellulare, MAC, macrolides, and aminoglycosides. Dodatkowo przeszukano bibliografię włączonych artykułów w celu zidentyfikowania dalszych badań. Wybrano jedynie opracowania napisane w języku angielskim. Badanie zostało przeprowadzone i zgłoszone zgodnie z wytycznymi PRISMA. Dwóch recenzentów niezależnie dokonało selekcji odnalezionych artykułów, a trzeci recenzent ocenił potencjalnie kwalifikujące się artykuły. Uwzględnione badania spełniały następujące kryteria włączenia: pacjenci ze zdiagnozowanym MAC przy użyciu kryteriów sugerowanych przez ATS/IDSA (The American Thoracic Society/The Infectious Diseases Society of America); wszyscy badani pacjenci byli leczeni schematami zawierającymi makrolidy i/lub aminoglikozydy, z lekami towarzyszącymi; oraz zawierały informacje o wynikach leczenia. Sukces leczenia został zdefiniowany jako osiągnięcie konwersji kultury i zakończenie zaplanowanego leczenia bez nawrotu w trakcie leczenia. Wykluczono badania z niewystarczającymi informacjami o charakterystyce pacjentów i wynikach leczenia, a także abstrakty konferencyjne, artykuły redakcyjne i recenzje. Jakość metodologiczną kwalifikujących się badań oceniono zgodnie z kryteriami wg Cochrane.

Do opracowania włączono 45 publikacji z zsumowanym udziałem 3 862 pacjentów z potwierdzonym zakażeniem MAC. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę włączonych badań z udziałem pacjentów z mykobakteriozą płuc, w których w jednym z ramion był stosowany schemat leczenia zawierający klofazyminę (schematy zaznaczono pogrubioną czcionką).

**Tabela 18. Charakterystyka włączonych badań, w których stosowano klofazyminę w postaci płucnej MAC[Nasiri 2020]**

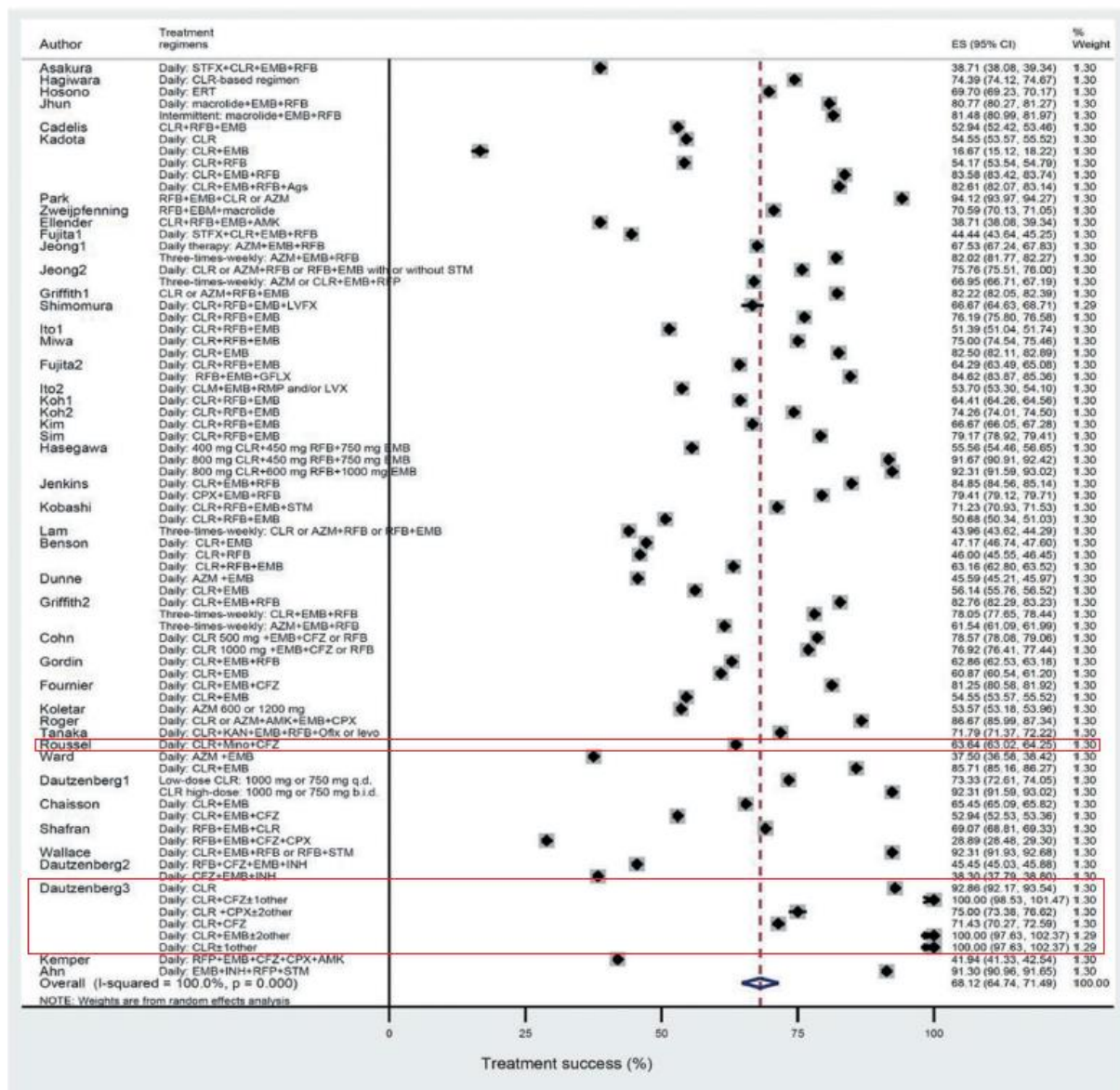
Publikacja	Kraj	Rodzaj badania	Średni wiek	Ilość pacjentów	Schemat leczenia	Średni czas leczenia (mies.)	Definicja wyleczenia
Roussel 1998	Francja	Badanie nierandomizowane	41	22	Codziennie: Clr + Mino + Cfz	15	Konwersja hodowli
Dautzenberg 1995	Francja	Badanie randomizowane	61	14	A. Codziennie: Clr	3	Konwersja hodowli
				4	<b>B. Codziennie: Clr + Cfz ± 1 inny</b>		
				4	C. Codziennie: Clr + Cpx ± 2 inne		
				7	<b>D. Codziennie: Clr + Cfz</b>		
				2	E. Codziennie: Clr + EMB ± 2 inne		
				2	F. Codziennie: Clr ± 1 inny		

Cfz- klofazymina; Clr - klarytromycyna; Cpx- cyprofloksacyna; EMB- etambutol; Mino- minocyklina



## Wyniki

Różne charakterystyki włączonych badań doprowadziły do znacznej zmienności w raportowanych wynikach leczenia. Wielkość efektu (wyrażony wskaźnikiem sukcesu terapii, ang. treatment success rate) w badaniu Roussel 1998 wyniósł 63,64 (95%CI 63,02; 64,26), a w badaniu Dautzenberg 1995 dla ramienia B wyniósł 100,00 (95%CI: 98,53; 101,47) a dla ramienia D wyniósł 71,43 (95%CI: 70,27; 72,59). Tylko w ramieniu B i D stosowano klofazyminę. Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy wszystkich włączonych badań.



Rysunek 5. Podsumowanie efektów leczenia choroby MAC przy użyciu modelu efektów losowych ważonego przez badaną populację [Nasiri 2020]

## Wnioski autorów:

Zdaniem autorów, słaby wskaźnik powodzenia leczenia choroby płuc wywołanej przez MAC wymaga większej liczby randomizowanych badań klinicznych zaprojektowanych w oparciu o uzgodnione definicje diagnozy i leczenia choroby. Należy opracować nowe leki o wyższym wskaźniku przestrzegania zaleceń (ang. adherence rate).

### 3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. European Medicines Agency) przedstawiono informację o rejestracji produktów leczniczych zawierających substancję czynną klofazyminę w trzech krajach Europejskiego Obszaru Gospodarczego (EEA, ang. European Economic Area): we Francji pod nazwą handlową Lamprene oraz w Holandii i Hiszpanii pod nazwą handlową Lampren<sup>1</sup>.

Przedstawione poniżej, dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa, pochodzą z francuskiej Charakterystyki Produktu Leczniczego preparatu Lamprene (fr. résumé des caractéristiques du produit). Należy mieć na uwadze, że oceniane wskazania, tj. gruźlica płuc wielolekooporna oraz mykobakterioza płuc, w stosunku do zarejestrowanych wskazań produktu Lamprene są wskazaniami off-label. Zarejestrowane wskazania produktu Lamprene to: leczenie licznoprątkowych postaci trądu (fr. multibacillaires de la lèpre) oraz przewlekłego lub zależnego od kortykosteroidów rumienia guzowatego trądu (fr. de l'érythème noueux lépreux chronique ou corticodépendant).

#### Informacje na podstawie ChPL Lamprene<sup>2</sup> (Francja)

Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania w następujących kategoriach: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 19. Podsumowanie działań niepożądanych produktu leczniczego Lamprene na podstawie ChPL

Częstość	Działanie niepożądane
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Bardzo rzadkie	Zawał śledziony, agranulocytoza
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Częstość nieznana	kwasicca metaboliczna
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Bardzo rzadko	depresja spowodowana przebarwieniem skóry
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Niezbyt często	ból głowy
Rzadko	senność
<b>Zaburzenia oka</b>	
Bardzo często	przebarwienie spojówki i tęcz oraz pigmentacja rogówki
Często	zaburzenia widzenia, takie jak obniżona ostrość widzenia, ubytki pola widzenia, zaburzenia widzenia w dzień i w nocy, suchość i podrażnienie oka
Niezbyt często	pigmentacja plamki
<b>Zaburzenia serca</b>	
Bardzo rzadko	Torsades de pointe
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Bardzo rzadko	obrzęk limfatyczny
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Nieznana	zaplamiona płwocina
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>	
Bardzo często	nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka, zabarwienie kału
Niezbyt często	zmniejszony apetyt, enteropatia spowodowana odkładaniem się kryształków w błonie śluzowej przewodu pokarmowego

<sup>1</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/data-medicines-iso-idmp-standards/public-data-article-57-database>  
[dostęp: 21.06.2021 r.]

<sup>2</sup> ChPL Lamprene (Francja): <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67132888&typedoc=R>  
[dostęp: 18.06.2021 r.]

Częstość	Działanie niepożądane
Częstość nieznana	niedrożność jelit, dyskomfort w jamie brzusznej, ból w nadbrzuszu
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo często	nieprawidłowe zabarwienie potu, dyschromia skóry, zmiana koloru włosów, rybia łuska, suchość skóry
Często	Wysypka, świąd
Niezbyt często	reakcje nadwrażliwości na światło, trądzikopodobne zapalenie skóry
Częstość nieznana	złuszczające zapalenie skóry
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Bardzo często	zmiana zabarwienia moczu
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
Często	barwienie mleka matki
<b>Zaburzenia ogólnie i stany w miejscu podania</b>	
Rzadko	astenia
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Często	utrata masy ciała
Niezbyt często	podwyższony poziom cukru we krwi

### Pigmentacja

Czerwona do ciemnobrązowej pigmentacja skóry i trądzikowe zmiany skórne, zwłaszcza u osób o jasnej karnacji na odsłoniętych obszarach oraz zmiana koloru włosów są odwracalne, ale często pigmentacja skóry nie znika całkowicie przez kilka miesięcy lub lat po zaprzestaniu leczenia. U osób o czarnej skórze ta pigmentacja może przybrać szaro-czarnawy kolor. Możliwość trwałej pigmentacji na starych zmianach. Pigmentacja rogówki (brązowa pigmentacja podnabłonkowa) jest spowodowana osadami kryształów. Zaburzenie to jest odwracalne po przerwaniu leczenia. Niektóre działania niepożądane klofazyminy są związane głównie z jej wychwytem przez tkanki i narządy.

### Informacje na podstawie ulotki Lamprene<sup>3</sup> (USA)

Przedstawione poniżej informacje pochodzą z ulotki produktu leczniczego Lamprene zarejestrowanego (pierwotna rejestracja nastąpiła w 1986 r.) w leczeniu trądu lepromatycznego, w tym trądu lepromatycznego opornego na dapson oraz trądu lepromatycznego powikłanego rumieniem guzowatym leprosum. Należy przy tym zwrócić uwagę, że zgodnie z informacjami zawartymi w bazie FDA-Approved Drugs<sup>4</sup>, lek Lamprene ma obecnie status marketingowy „wycofany” (oryg. „discontinued”). Na podstawie definicji podanej na stronie FDA: produkty wymienione jako „wycofane” są zatwierdzonymi produktami, które: nigdy nie były wprowadzone do obrotu, zostały wycofane z obrotu, są przeznaczone do użytku wojskowego, są przeznaczone wyłącznie na eksport lub ich obrót został przerwany z powodów innych niż bezpieczeństwo lub skuteczność po wycofaniu z rynku<sup>5</sup>.

Poważne działanie niepożądane:

- Niedrożność jamy brzusznej i inne niepożądane reakcje żołądkowo-jelitowe: klofazymina może gromadzić się w postaci kryształów w różnych narządach, w tym w krezkowych węzłach chłonnych i histocytach na blaszce właściwej błony śluzowej jelit, śledziony i wątroby. Odkładanie się w błonie śluzowej jelita może prowadzić do niedrożności jelit. Zgłaszano zawał śledziony, krwawienie z przewodu pokarmowego i śmierć.
- Wydłużenie odstępu QT: zgłaszano przypadki Torsade de Pointes z wydłużeniem odstępu QT u pacjentów otrzymujących schematy dawkowania zawierające większą niż 100 mg dobową dawkę Lamprene lub stosowali preparat Lamprene w skojarzeniu z lekami wydłużającymi odstępek QT.
- Przebarwienia skóry i płynów ciała oraz inne reakcje skórne: Lamprene powoduje przebarwienia skóry od pomarańczowo-różowej do brązowo-czarnej, a także spojówki, łez, potu, płwociny, moczu i kału

<sup>3</sup> Ulotka Lamprene (USA), data zatwierdzenia 01/2019: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/019500s014lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/019500s014lbl.pdf) [dostęp: 22.06.2021 r.]

<sup>4</sup> <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=019500> [dostęp: 22.06.2021 r.]

<sup>5</sup> Słownik bazy Drugs@FDA: [https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=glossary.page#discontinued\\_drug](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=glossary.page#discontinued_drug) [dostęp: 22.06.2021 r.]

u 75 – 100% pacjentów. Inne reakcje skórne związane z terapią preparatem Lamprene to rybia łuska, suchość skóry i świąd.

- Psychologiczne skutki przebarwień skóry: odnotowano, że przebarwienia skóry spowodowane terapią Lamprene mogą prowadzić do depresji i samobójstwa.

Poniżej przedstawiono informacje o działaniach niepożądanych z podziałem na częstość występowania (<1% lub >1%) na podstawie ulotki Lamprene.

**Tabela 20. Działanie niepożądane na podstawie ulotki Lamprene (FDA)**

Układ	Działanie niepożądane
<b>Występujące u ponad 1% pacjentów</b>	
<b>Skóra</b>	Pigmentacja od różowej do brązowo-czarnej u 75% do 100% pacjentów w ciągu kilku tygodni leczenia: rybia łuska i suchość (8% – 28%), wysypka i świąd (1 – 5%);
<b>Przewód pokarmowy</b>	Ból brzucha i nadbrzusza, biegunka, nudności, wymioty, nietolerancja żołądkowo-jelitowa (40 – 50%).
<b>Oko</b>	Pogorszenie widzenia, pigmentacja spojówek i rogówki z powodu złogów kryształów klofazyminy; suchość; pieczenie; świąd; podrażnienie.
<b>Inne</b>	Odbarwienie moczu, kału, płwociny, potu, podwyższony poziom cukru we krwi, podwyższona szybkość sedimentacji erytrocytów.
<b>Występujące u mniej niż 1% pacjentów</b>	
<b>Skóra</b>	Fototoksyczność, erytrodermia, wykwity trądzikopodobne, cheiloza moniliałna (oryg. moniliał cheilosis)
<b>Przewód pokarmowy</b>	Niedrożność jelit, krwawienia z przewodu pokarmowego, anoreksja, zaparcia, utrata masy ciała, zapalenia wątroby, żółtaczka, eozynofilowe zapalenie jelit, powiększona wątroba;
<b>Oko</b>	Makulopatia
<b>Układ nerwowy</b>	Zawroty głowy, senność, zmęczenie, ból głowy, nerwobóle, zaburzenia smaku
<b>Psychiatria</b>	Depresja i samobójstwo w następstwie przebarwień skóry
<b>Badania laboratoryjne</b>	Podwyższony poziom albuminy, bilirubiny w surowicy i aminotransferazy asparaginianowej (ASPAT); eozynofilia, hipokaliemia
<b>Inne</b>	Zawał śledziony, choroba zakrzepowo-zatorowa, niedokrwistość, zapalenie pęcherza moczowego, ból kości, obrzęk, gorączka, powiększenie węzłów chłonnych, ból naczyniowy

### **Informacje odnalezione na stronach internetowych URPL, EMA, FDA i WHO dotyczące bezpieczeństwa stosowania Lamprene**

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa produktu leczniczego Lamprene.

### **EudraVigilance**

W europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków odnaleziono informację dotyczące substancji czynnej klofazyminy. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych w bazie EudraVigilance należały (data dostępu 21.06.2021 r.)<sup>6</sup>:

- zaburzenia w badaniach diagnostycznych (831 zgłoszeń);
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (588 zgłoszeń);
- urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (499 zgłoszeń);
- zaburzenia żołądka i jelit (470 zgłoszeń);
- zakażenia i infekcje (463 zgłoszeń) oraz
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (455 zgłoszeń).

<sup>6</sup> Baza EudraVigilance: <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages> [dostęp: 30.06.2021 r.]

## FAERS (FDA Adverse Events Reporting System)

Do amerykańskiej bazy zgłoszeń zdarzeń niepożądanych zareportowano 616 przypadków<sup>7</sup> wystąpienia AE związanych z produktem Lamprene w okresie od 1987 roku do 2021 roku. Do najczęściej zgłaszanych należały (>100 zgłoszeń):

- zaburzenia ogólne i stany w miejscach podania (188 zgłoszeń);
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (181 zgłoszeń);
- zaburzenia w badaniach diagnostycznych (151 zgłoszeń);
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (145 zgłoszeń);
- zakażenia i infekcje (143 zgłoszeń);
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (131 zgłoszeń);
- zaburzenia układu nerwowego (113 zgłoszeń).

## VigiAccess

Poniżej przedstawiono dane z bazy VigiBase, która jest centralną bazą danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zawierającą informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków. Całkowita liczba działań niepożądanych raportowanych po zastosowaniu substancji czynnej klofazymina od 1976 roku to 3352 zgłoszeń. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały (data dostępu 21.06.2021 r.)<sup>8</sup>:

- zaburzenia żołądka i jelit (809 zgłoszeń), w tym głównie: wymioty (335 zgłoszeń), mdłości (286), ból brzucha (120) i biegunka (117);
- zaburzenia w badaniach diagnostycznych (695 zgłoszeń): wydłużenie odcinka QT (313 zgłoszeń), podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych (68), wzrost stężenia ASPAT i ALAT (odpowiednio 60 i 55 zgłoszeń) oraz spadek wagi (39);
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (597 zgłoszeń): gorączka (93), śmierć (84), astenia (81); nieskuteczność leku (67); ból w klatce piersiowej (49); zmęczenie (48); lekooporność (29), złe samopoczucie (26), obrzęk obwodowy (25) oraz niepowodzenie leczenia (21).

## 3.5. Podsumowanie

W poprzednim przeglądzie Agencji odnaleziono jedno badanie RCT (Tang 2015) dowodzące skuteczności schematów zawierających klofazyminę w leczeniu gruźlicy płuc wielolekoopornej.

Wyniki badania wskazywały, że: „konwersja kultur następowała wcześniej w przypadku pacjentów przyjmujących klofazyminę w porównaniu do grupy kontrolnej (P=0,042). Tomografia komputerowa klatki piersiowej wykazała korzystne zmiany w obrębie płuc u 46 pacjentów przyjmujących klofazyminę i u 45 pacjentów w grupie kontrolnej. Zanik jam płucnych nastąpił wcześniej w pacjentów przyjmujących klofazyminę (P=0,047). Powodzenie leczenia stwierdzono u 73,6% pacjentów w grupie klofazyminy w porównaniu do 53,8% pacjentów w grupie kontrolnej (P=0,035). Stwierdzono 4 zgony w grupie klofazyminy i 4 zgony w grupie kontrolnej.”

W przypadku mykobakteriozy płuc w poprzednim przeglądzie Agencji nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej.

W ramach przeprowadzonego w ramach niniejszego opracowania przeglądu systematycznego odnaleziono trzy przeglądy systematyczne z metaanalizą dot. leczenia gruźlicy wielolekoopornej: Lan 2020, Ahmad 2019 i Haraus 2018 (dot. populacji pediatrycznej) oraz dwa przeglądy systematyczne z metaanalizą, w których przedstawiono wyniki leczenia pacjentów z rozpoznaniem choroby płuc wywołanej *Mycobacterium avium complex* (Nasiri 2021 i Nasiri 2020).

Odnaleziono także trzy badania RCT porównujące skuteczność i bezpieczeństwo dodania klofazyminy do standardowych schematów stosowanych w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej Du 2020 (MDR-TB), Duan 2019 (MDR-TB) oraz Wang 2018 (XDR-TB).

<sup>7</sup> Baza FAERS: <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis> [dostęp: 21.06.2021 r.]

<sup>8</sup> Baza VigiAccess: <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 30.06.2021 r.]



### **Gruźlica płuc wielolekooporna**

Przegląd systematyczny Lan 2020 oparto na bazie z danymi indywidualnych pacjentów powstałą w 2016 roku. Wyniki brane pod uwagę dotyczyły zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego odstawienia leku przeciwgruźliczego. Łącznie w analizie uwzględniono dane 8 622 pacjentów. W przypadku klofazyminy 12 z 1 712 (1,6% [95%CI: 0,5; 5,3]; w oparciu o model efektu losowego) pacjentów musiało odstawić lek, w trakcie jego stosowania. Powodami odstawienia klofazyminy było: przebarwienie skóry (42%), wysypka (17%), zaburzenia układu sercowo-naczyniowego (33%), oraz zaburzenia układu żołądkowo-jelitowego (8%). Stosując trzy różne podejścia analityczne, wykazano, że klofazymina jest jednym z trzech leków (obok fluorochinolonów późniejszej generacji i bedakiliny) z najniższą częstością przerwania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Przegląd systematyczny z metaanalizą Ahmad 2019 miał na celu ocenę związku powodzenia leczenia i zgonu z zastosowaniem poszczególnych leków oraz optymalnej liczby i czasu trwania terapii u pacjentów z gruźlicą wielolekooporną. Do przeglądu włączono 50 badań, ogółem dane 12 030 pacjentów, z czego u 7 346 (61%) osób odnotowano powodzenie leczenia, u 1 017 (8%) niepowodzenie leczenia lub nawrót oraz 1 729 (14%) pacjentów zmarło. W porównaniu z niepowodzeniem leczenia lub nawrotem, sukces terapeutyczny był związany ze stosowaniem linezolidu (skorygowana różnica ryzyka: 0,15; [95%CI: 0,11; 0,18]), lewofloksacyny (0,15 [95%CI: 0,13; 0,18]), karbapenemów (0,14 [95%CI: 0,06; 0,21]), moksyfloksacyny (0,11 [95%CI: 0,08; 0,14]), bedakiliny (0,10 [95%CI: 0,05; 0,14]) i klofazyminy (0,06 [95%CI: 0,01; 0,10]). Klofazymina i karbapenemy wiązały się ze znaczną poprawą skuteczności leczenia, ale nie zmniejszeniem liczby zgonów. Natomiast u pacjentów z XDR TB stosowanie linezolidu i bedakiliny wiązało się ze znacznie większym powodzeniem leczenia i niższą śmiertelnością, podczas gdy stosowanie klofazyminy było związane tylko z niższą śmiertelnością.

Przegląd systematyczny z metaanalizą indywidualnych danych pacjentów Harausz 2018 miał na celu opisanie wyników leczenia wśród dzieci z potwierdzoną lub klinicznie zdiagnozowaną MDR-TB. Przeanalizowano dane 975 dzieci z 18 krajów; 731 (75%) miało chorobę potwierdzoną bakteriologicznie, a 244 (25%) miało klinicznie rozpoznaną MDR-TB. Mediana wieku wynosiła 7,1 roku. Przeprowadzono analizy w celu oceny oszacowania związku między poszczególnymi lekami przeciwgruźliczymi stosowanymi w ramach schematu wielolekowego a sukcesem leczenia. Analiza była ograniczona do pacjentów z potwierdzoną bakteriologicznie MDR-TB. Klofazyminą było leczonych 23 pacjentów, oszacowany aOR wyniósł: 0,55; 95%CI: (0,02±19,20); p = 0,714.

Odnaleziono także trzy randomizowane badania przeprowadzone w Chinach (Du 2020, Duan 2019 oraz Wang 2018). W badaniach Du 2020 oraz Duan 2019 populacją byli pacjenci z MDR-TB, natomiast badanie Wang 2018 objęło pacjentów z potwierdzonym XDR-TB. Korzystny wynik, definiowany jako wyleczenie i/lub zakończenie leczenia, osiągnęło 68,7% pacjentów stosujących klofazyminę w badaniu Du 2020, 65,1% w badaniu Duan 2019 oraz 36,4% w badaniu Wang 2018 w porównaniu do grupy kontrolnej, w której korzystny wynik osiągnęło odpowiednio 64,7%, 47,3% oraz 44,4%. Tylko w badaniu Duan 2019 różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie (p=0,034). W przypadku zdarzeń niepożądanych, we wszystkich badaniach odnotowywano występowanie przebarwień skóry w grupie klofazyminy istotnie statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej. Różnice w częstości występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych (m.in. uszkodzenie wątroby [z wyjątkiem badania Duan2019], objawy żołądkowo-jelitowe, uszkodzenia nerek) były nieistotne statystycznie.

### **Mykobakterioza płuc**

Metaanaliza Nasiri 2021 miała na celu ocenę charakterystyki i efektów leczenia pacjentów z rozpoznaniem zakażenia *Mycobacterium avium Complex* (MAC) leczonych schematem opartym na klofazyminie. Do metaanalizy włączono 19 badań oceniających skuteczność terapii zawierających klofazyminę oraz 21 badań bez klofazyminy w schemacie leczenia. Wśród włączonych badań oceniających klofazyminę 6 dotyczyło pacjentów z zakażeniem MAC – postać płucna, bez HIV. Szacowane zbiorcze wskaźniki powodzenia leczenia ogółem wyniosły 56,8% (95%CI: 47,0; 66,5%) w grupie z badaniami zawierającymi w schemacie klofazyminę i 67,9% (95%CI: 62,0; 73,8%) w grupie z badaniami bez klofazyminy (postać płucna i rozsiana zakażenia). Wskaźniki powodzenia leczenia były wyższe - 58,7% (95%CI: 48,7; 69,0%) w leczeniu pacjentów z HIV z rozsianym zakażeniem MAC w porównaniu do pacjentów z zakażeniem postacią płucną zakażenia MAC bez zakażenia HIV – 51,0% (95%CI: 24,1; 77,7%).

W metaanalizie Nasiri 2020 przedstawiono wyniki dwóch badań (nierandomizowanego Roussel z 1998 roku oraz randomizowanego Dautzenberg z 1995 roku), w których stosowano w jednym z ramion klofazyminę u pacjentów z mykobakteriozą płuc. Wielkość efektu (wyrażony wskaźnikiem sukcesu terapii, ang. treatment success rate) w badaniu Roussel 1998 wyniósł 63,64 (95%CI 63,02; 64,26), a w badaniu Dautzenberg 1995 dla ramienia B wyniósł 100,00 (95%CI: 98,53; 101,47) a dla ramienia D wyniósł 71,43 (95%CI: 70,27; 72,59).

Analitycy Agencji przeprowadzili ocenę włączonych przeglądów systematycznych z wykorzystaniem skali AMSTAR. Maksymalna liczba punktów możliwa do uzyskania wg skali AMSTAR wynosi 16. W trakcie oceny przyznawano 1 punkt zarówno za odpowiedź „częściowo tak” oraz za odpowiedź „tak”. Cztery przeglądy (Ahmad 2019, Harausz 2018, Nasiri 2020 i Nasiri 2020) oceniono jako umiarkowanej jakości, natomiast przegląd Lan 2020 oceniono jako krytycznie niskiej jakości.

Dodatkowo dokonano oceny ryzyka błędu systematycznego randomizowanych badań klinicznych (Du 2020, Duan 2019 i Wang 2018) wg zaleceń Cochrane Handbook. W badaniach tych ryzyko związane z błędem wykonania określono jako wysokie ze względu na brak zaślepienia pacjentów i personelu. W poniższych tabelach przedstawiono wyniki oceny jakości badań włączonych do przeglądu Agencji.

**Tabela 21. Ocena jakości odnalezionych przeglądów systematycznych z wykorzystaniem skali AMSTAR**

Przegląd systematyczny	Ocena wg AMSTAR <sup>9</sup>	Liczba punktów (max. 16)	Główne powody odjęcia punktów
Ahmad 2019	Umiarkowana jakość przeglądu	12	Brak listy odrzuconych badań, Brak źródeł finansowania badań, Brak wyjaśnienia powodów włączenia badań;
Harausz 2018	Umiarkowana jakość przeglądu	12	Brak listy odrzuconych badań; Brak szczegółowych informacji o włączonych pracach Brak przedstawienia źródła finansowania włączonych badań
Lan 2020	Krytycznie niska jakość przeglądu	7	Brak listy odrzuconych badań, Brak przedstawionego konfliktu interesu, Brak oceny ryzyka błędu w badaniach;
Nasiri 2020	Umiarkowana jakość przeglądu	12	Brak wyjaśnienia powodów włączenia badań; Brak przedstawienia źródła finansowania włączonych badań
Nasiri 2021	Umiarkowana jakość przeglądu	13	Brak listy odrzuconych badań, Brak źródeł finansowania badań,

**Tabela 22. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT wg zaleceń Cochrane Handbook**

Kategorie	Du 2020	Duan 2019	Wang 2018
Generowanie sekwencji losowej (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Utajnienie reguły alokacji (błąd selekcji, ang. selection bias)	Nieznane ryzyko	Nieznane ryzyko	Nieznane ryzyko
Zaślepienie pacjentów i personelu (błąd wykonania, ang. performance bias)	Wysokie ryzyko	Wysokie ryzyko	Wysokie ryzyko
Zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe (błąd detekcji, ang. detection bias)	Nieznane ryzyko	Nieznane ryzyko	Nieznane ryzyko
Niekompletne dane końcowe (błąd utraty, ang. attrition bias)	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Selektywna prezentacja wyników (błąd raportowania, ang. reporting bias)	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Inne źródła błędów (ang. other sources of bias)	Nieznane ryzyko	Nieznane ryzyko	Nieznane ryzyko

Ograniczenia włączonych badań/analizy:

- Ze względu na odmienne projekty badań RCT oraz heterogeniczność uwzględnionych w badaniach RCT populacji odstąpiono od próby przeprowadzenia metaanalizy wyników.
- Uwzględnione badania RCT przeprowadzono na relatywnie niewielkiej liczbie pacjentów, u których stosowane schematy nie były oparte o najnowsze standardy leczenia przedstawione w wytycznych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO 2020).
- Odnalezione przeglądy systematyczne Nasiri 2021 i Nasiri 2020 dla mykobakteriozy płuc dotyczą jedynie rozpoznania *Mycobacterium avium* Complex (MAC). Nie odnaleziono dowodów na temat skuteczności

<sup>9</sup> Wg narzędzia dostępnego na stronie: [https://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php) [dostęp: 02.07.2021 r.]



i bezpieczeństwa klofazyminy w leczeniu mykobakterioz płuc wywołanych przez inne prątki należące do rodziny *Mycobacteriaceae*.

- W przeglądzie Nasiri 2020 oceniono skuteczność leczenia choroby płuc wywołanej przez MAC oraz ustalano czy schematy zawierające aminoglikozydy poprawiłyby wskaźnik powodzenia leczenia. W pracy przedstawiono wyniki dla schematów zawierających wyłącznie klofazyminę, gdy stosowano również aminoglikozydy.
- Przeglądy Lan 2020, Ahmad 2019 oraz Harausz 2018 oparto na indywidualnych danych pacjentów z opublikowanych i nieopublikowanych źródeł, co powoduje, że brak jest możliwości weryfikacji przedstawionych wyników. Jednak biorąc pod uwagę ograniczoną ilość badań RCT, złożoność schematów stosowanych w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej oraz ograniczoną liczbę pacjentów leczonych klofazyminą w raportowanych pracach przedstawione podejście było zasadne.

## **4. Opinie ekspertów klinicznych**

Nie dotyczy.

## 5. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Pismem z dnia 27 maja 2021 r., znak PLD.45340.1088.2021.1.AK (data wpływu do AOTMiT: 28.05.2021 r.), Minister Zdrowia 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.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Lamprene (klofazymina), kapsułki 100 mg we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc.

Wskazany produkt sprowadzany jest 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.).

Na podstawie ww. opracowania Rada Przejrzystości wydała pozytywne Stanowisko nr 47/2018 z dnia 7 maja 2018 r. dla produktu leczniczego Lamprene (klofazymina), kapsułki, 100 mg we wskazaniu: gruźlica płuc wielolekooporna. Jednocześnie, Rada Przejrzystości uznała za niezasadne wydawanie zgód na refundację ww. leku we wskazaniach: mykobakterioza płuc oraz mykobakterioza dróg rodnych.

Prezes Agencji zarekomendował (Rekomendacja Prezesa nr 46/2018 z dnia 16 maja 2018 r.) wydawanie zgody na refundację ww. produktu leczniczego we wskazaniu: gruźlica płuc wielolekooporna, natomiast nie rekomendował wydawania zgody na refundację ww. leku we wskazaniach: mykobakterioza płuc i mykobakterioza dróg rodnych.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych dotyczących gruźlicy płuc wielolekoopornej i mykobakteriozy płuc zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

1. istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
2. istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

### Rekomendacje kliniczne

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

Wszystkie odnalezione dokumenty wskazują na możliwość stosowania klofazyminy jako jednej z opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu w MDR-TB. Należy wziąć pod uwagę, że na leczenie gruźlicy wielolekoopornej lub mykobakteriozy płuc składa się wiele leków, które wchodzi w schematy terapeutyczne dopasowane pod konkretnego pacjenta, ze względu na preferencję, wrażliwość czy oporność na konkretną substancję.

Rekomendacje ATS/CDC/ERS/IDSA 2019 sugerują włączenie do schematu leczenia klofazyminy obok linezolidu, cykloseryny, etambutolu, pirazynamidu, amikacyny lub streptomycyny i karbapenemów. Natomiast autorzy wytycznych rekomendują stosowanie (silne zalecenie, niska pewność dowodów) lewofloksacyny lub moksyfloksacyny i bedakiliny.

W ramach wytycznych WHO 2020 eksperci wyszczególnili, iż u pacjentów z MDR/ oporną na ryfampicynę gruźlicę (ang. rifampicin-resistant 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 teryzyd). 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 można włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu).

Rekomendacje ERS/ECDC 2018 opierają się na wytycznych WHO z 2016 r., dlatego nie są już aktualne. Najnowsze wytyczne WHO z 2020 r. zmieniają m.in. grupy leków włączanych do schematu terapeutycznego.

Wytyczne ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020 dotyczące leczenia mykobakteriozy płuc wyróżniają klofazyminę wraz z moksyfloksacyną, linezolidem i w przypadku niektórych ekspertów bedakilinę lub tedyzolid jako leki alternatywne dla pacjentów, którzy nie tolerują lub którzy są oporni na leki stosowane w pierwszej linii leczenia (azytromycyna, klarytromycyna, ryfampicyna, ryfabutyna, etambutol, izoniazyd, amikacyna).

Dodatkowo klofazymina jest wymieniana jako jeden z możliwych składowych schematów preferowanych w leczeniu zakażeń *M. abscessus* wyróżnionych na podstawie wrażliwości na makrolidy.

Odnalezione wytyczne są zgodne z wytycznymi przedstawionymi w opracowaniu AOTMiT z 2018 roku. W poprzednim opracowaniu Agencji określono, że wytyczne dotyczące leczenia gruźlicy płuc wielolekoopornej wymieniają możliwość stosowania klofazyminy oraz wytyczne dotyczące leczenia mykobakteriozy płuc wymieniają/rekomendują zastosowanie klofazyminy w zależności od postaci choroby.

### Wskazanie dowodów naukowych

W poprzednim przeglądzie Agencji odnaleziono jedno badanie RCT (Tang 2015) dowodzące skuteczności schematów zawierających klofazyminę w leczeniu gruźlicy płuc wielolekoopornej.

Wyniki badania wskazywały, że: „konwersja kultur następowała wcześniej w przypadku pacjentów przyjmujących klofazyminę w porównaniu do grupy kontrolnej (P=0,042). Tomografia komputerowa klatki piersiowej wykazała korzystne zmiany w obrębie płuc u 46 pacjentów przyjmujących klofazyminę i u 45 pacjentów w grupie kontrolnej. Zanik jam płucnych nastąpił wcześniej w pacjentów przyjmujących klofazyminę (P=0,047). Powodzenie leczenia stwierdzono u 73,6% pacjentów w grupie klofazyminy w porównaniu do 53,8% pacjentów w grupie kontrolnej (P=0,035). Stwierdzono 4 zgony w grupie klofazyminy i 4 zgony w grupie kontrolnej.”

W przypadku mykobakteriozy płuc w poprzednim przeglądzie Agencji nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej.

W ramach przeprowadzonego w ramach niniejszego opracowania przeglądu systematycznego odnaleziono trzy przeglądy systematyczne z metaanalizą dot. leczenia gruźlicy wielolekoopornej: Lan 2020, Ahmad 2019 i Harausz 2018 (dot. populacji pediatrycznej) oraz dwa przeglądy systematyczne z metaanalizą, w których przedstawiono wyniki leczenia pacjentów z rozpoznaniem choroby płuc wywołanej *Mycobacterium avium complex* (Nasiri 2021 i Nasiri 2020).

Odnaleziono także trzy badania RCT porównujące skuteczność i bezpieczeństwo dodania klofazyminy do standardowych schematów stosowanych w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej Du 2020 (MDR-TB), Duan 2019 (MDR-TB) oraz Wang 2018 (XDR-TB).

### Gruźlica płuc wielolekooporna

Przegląd systematyczny Lan 2020 oparto na bazie z danymi indywidualnych pacjentów powstałą w 2016 roku. Wyniki brane pod uwagę dotyczyły zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego odstawienia leku przeciwgruźliczego. Łącznie w analizie uwzględniono dane 8 622 pacjentów. W przypadku klofazyminy 12 z 1 712 (1,6% [95%CI: 0,5; 5,3]; w oparciu o model efektu losowego) pacjentów musiało odstawić lek, w trakcie jego stosowania. Powodami odstawienia klofazyminy było: przebarwienie skóry (42%), wysypka (17%), zaburzenia układu sercowo-naczyniowego (33%), oraz zaburzenia układu żołądkowo-jelitowego (8%). Stosując trzy różne podejścia analityczne, wykazano, że klofazymina jest jednym z trzech leków (obok fluorochinolonów późniejszej generacji i bedakiliny) z najniższą częstością przerwania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Przegląd systematyczny z metaanalizą Ahmad 2019 miał na celu ocenę związku powodzenia leczenia i zgonu z zastosowaniem poszczególnych leków oraz optymalnej liczby i czasu trwania terapii u pacjentów z gruźlicą wielolekooporną. Do przeglądu włączono 50 badań, ogółem dane 12 030 pacjentów, z czego u 7 346 (61%) osób odnotowano powodzenie leczenia, u 1 017 (8%) niepowodzenie leczenia lub nawrót oraz 1 729 (14%) pacjentów zmarło. W porównaniu z niepowodzeniem leczenia lub nawrotem, sukces terapeutyczny był związany ze stosowaniem linezolidu (skorygowana różnica ryzyka: 0,15; [95%CI: 0,11; 0,18]), lewofloksacyny (0,15 [95%CI: 0,13; 0,18]), karbapenemów (0,14 [95%CI: 0,06; 0,21]), moksyfloksacyny (0,11 [95%CI: 0,08; 0,14]), bedakiliny (0,10 [95%CI: 0,05; 0,14]) i klofazyminy (0,06 [95%CI: 0,01; 0,10]). Klofazymina i karbapenemy wiązały się ze znaczną poprawą skuteczności leczenia, ale nie zmniejszeniem liczby zgonów. Natomiast u pacjentów z XDR TB stosowanie linezolidu i bedakiliny wiązało się ze znacznie większym powodzeniem leczenia i niższą śmiertelnością, podczas gdy stosowanie klofazyminy było związane tylko z niższą śmiertelnością.

Przegląd systematyczny z metaanalizą indywidualnych danych pacjentów Harausz 2018 miał na celu opisanie wyników leczenia wśród dzieci z potwierdzoną lub klinicznie zdiagnozowaną MDR-TB. Przeanalizowano dane 975 dzieci z 18 krajów; 731 (75%) miało chorobę potwierdzoną bakteriologicznie, a 244 (25%) miało klinicznie rozpoznaną MDR-TB. Mediana wieku wynosiła 7,1 roku. Przeprowadzono analizy w celu oceny oszacowania związku między poszczególnymi lekami przeciwgruźliczymi stosowanymi w ramach schematu wielolekowego a sukcesem leczenia. Analiza była ograniczona do pacjentów z potwierdzoną bakteriologicznie MDR-TB. Klofazymina była leczonych 23 pacjentów, oszacowany aOR wyniósł: 0,55; 95%CI: (0,02±19,20); p = 0,714.

Odnaleziono także trzy randomizowane badania przeprowadzone w Chinach (Du 2020, Duan 2019 oraz Wang 2018). W badaniach Du 2020 oraz Duan 2019 populacją byli pacjenci z MDR-TB, natomiast badanie Wang 2018 objęło pacjentów z potwierdzonym XDR-TB. Korzystny wynik, definiowany jako wyleczenie i/lub zakończenie leczenia, osiągnęło 68,7% pacjentów stosujących klofazyminę w badaniu Du 2020, 65,1% w badaniu Duan 2019 oraz 36,4% w badaniu Wang 2018 w porównaniu do grupy kontrolnej, w której korzystny wynik osiągnęło odpowiednio 64,7%, 47,3% oraz 44,4%. Tylko w badaniu Duan 2019 różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie ( $p=0,034$ ). W przypadku zdarzeń niepożądanych, we wszystkich badaniach odnotowywano występowanie przebarwień skóry w grupie klofazyminy istotnie statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej. Różnice w częstości występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych (m.in. uszkodzenie wątroby [z wyjątkiem badania Duan2019], objawy żołądkowo-jelitowe, uszkodzenia nerek) były nieistotne statystycznie.

#### Mykobakterioza płuc

Metaanaliza Nasiri 2021 miała na celu ocenę charakterystyki i efektów leczenia pacjentów z rozpoznaniem zakażenia *Mycobacterium avium Complex* (MAC) leczonych schematem opartym na klofazyminie. Do metaanalizy włączono 19 badań oceniających skuteczność terapii zawierających klofazyminę oraz 21 badań bez klofazyminy w schemacie leczenia. Wśród włączonych badań oceniających klofazyminę 6 dotyczyło pacjentów z zakażeniem MAC – postać płucna, bez HIV. Szacowane zbiorcze wskaźniki powodzenia leczenia ogółem wyniosły 56,8% (95%CI: 47,0; 66,5%) w grupie z badaniami zawierającymi w schemacie klofazyminę i 67,9% (95%CI: 62,0; 73,8%) w grupie z badaniami bez klofazyminy (postać płucna i rozsiana zakażenia). Wskaźniki powodzenia leczenia były wyższe - 58,7% (95%CI: 48,7; 69,0%) w leczeniu pacjentów z HIV z rozszanym zakażeniem MAC w porównaniu do pacjentów z zakażeniem postacią płucną zakażenia MAC bez zakażenia HIV – 51,0% (95%CI: 24,1; 77,7%).

W metaanalizie Nasiri 2020 przedstawiono wyniki dwóch badań (nierandomizowanego Roussel z 1998 roku oraz randomizowanego Dautzenberg z 1995 roku), w których stosowano w jednym z ramion klofazyminę u pacjentów z mykobakteriozą płuc. Wielkość efektu (wyrażony wskaźnikiem sukcesu terapii, ang. treatment success rate) w badaniu Roussel 1998 wyniósł 63,64 (95%CI 63,02; 64,26), a w badaniu Dautzenberg 1995 dla ramienia B wyniósł 100,00 (95%CI: 98,53; 101,47) a dla ramienia D wyniósł 71,43 (95%CI: 70,27; 72,59).

Analitycy Agencji przeprowadzili ocenę włączonych przeglądów systematycznych z wykorzystaniem skali AMSTAR. Maksymalna liczba punktów możliwa do uzyskania wg skali AMSTAR wynosi 16. W trakcie oceny przyznawano 1 punkt zarówno za odpowiedź „częściowo tak” oraz za odpowiedź „tak”. Cztery przeglądy (Ahmad 2019, Harausz 2018, Nasiri 2020 i Nasiri 2020) oceniono jako umiarkowanej jakości, natomiast przegląd Lan 2020 oceniono jako krytycznie niskiej jakości.

Dodatkowo dokonano oceny ryzyka błędów systematycznych randomizowanych badań klinicznych (Du 2020, Duan 2019 i Wang 2018) wg zaleceń Cochrane Handbook. W badaniach tych ryzyko związane z błędem wykonania określono jako wysokie ze względu na brak zaślepienia pacjentów i personelu.

Ograniczenia włączonych badań/analizy:

- Ze względu na odmienne projekty badań RCT oraz heterogeniczność uwzględnionych w badaniach RCT populacji odstąpiono od próby przeprowadzenia metaanalizy wyników.
- Uwzględnione badania RCT przeprowadzono na relatywnie niewielkiej liczbie pacjentów, u których stosowane schematy nie były oparte o najnowsze standardy leczenia przedstawione w wytycznych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO 2020).
- Odnalezione przeglądy systematyczne Nasiri 2021 i Nasiri 2020 dla mykobakteriozy płuc dotyczą jedynie rozpoznania *Mycobacterium avium Complex* (MAC). Nie odnaleziono dowodów na temat skuteczności i bezpieczeństwa klofazyminy w leczeniu mykobakterioz płuc wywołanych przez inne prątki należące do rodziny *Mycobacteriaceae*.
- W przeglądzie Nasiri 2020 oceniono skuteczność leczenia choroby płuc wywołanej przez MAC oraz ustalano czy schematy zawierające aminoglikozydy poprawiłyby wskaźnik powodzenia leczenia. W pracy przedstawiono wyniki dla schematów zawierających wyłącznie klofazyminę, gdy stosowano również aminoglikozydy.
- Przeglądy Lan 2020, Ahmad 2019 oraz Harausz 2018 oparto na indywidualnych danych pacjentów z opublikowanych i nieopublikowanych źródeł, co powoduje, że brak jest możliwości weryfikacji przedstawionych wyników. Jednak biorąc pod uwagę ograniczoną ilość badań RCT, złożoność schematów stosowanych w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej oraz ograniczoną liczbę pacjentów leczonych klofazyminą w raportowanych pracach przedstawione podejście było zasadne.



**Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa**

Zgodnie z ChPL Lamprene do najczęściej występujących działań niepożądanych należą (bardzo często ( $\geq 1/10$ ): przebarwienie spojówki i łez oraz pigmentacja rogówki; nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka, zabarwienie kału; nieprawidłowe zabarwienie potu, dyschromia skóry, zmiana koloru włosów, rybia łuska, suchość skóry; zmiana zabarwienia moczu. W charakterystyce wskazano, że działania niepożądane związane z pigmentacją są odwracalne po przerwaniu leczenia.

Na podstawie ulotki FDA Lamprene (USA) poważne działanie niepożądane obserwowane podczas terapii produktem leczniczym Lamprene to:

- Niedrożność jamy brzusznej i inne niepożądane reakcje żołądkowo-jelitowe: klofazymina może gromadzić się w postaci kryształów w różnych narządach, w tym w krezkowych węzłach chłonnych i histocytach na blaszce właściwej błony śluzowej jelit, śledziony i wątroby. Odkładanie się w błonie śluzowej jelita może prowadzić do niedrożności jelit. Zgłaszano zawał śledziony, krwawienie z przewodu pokarmowego i śmierć.
- Wydłużenie odstępu QT: zgłaszano przypadki Torsade de Pointes z wydłużeniem odstępu QT u pacjentów otrzymujących schematy dawkowania zawierające większą niż 100 mg dobową dawkę Lamprene lub stosowali preparat Lamprene w skojarzeniu z lekami wydłużającymi odstęp QT.
- Przebarwienia skóry i płynów ciała oraz inne reakcje skórne: Lamprene powoduje przebarwienia skóry od pomarańczowo-różowej do brązowo-czarnej, a także spojówki, łez, potu, płwociny, moczu i kału u 75 – 100% pacjentów. Inne reakcje skórne związane z terapią preparatem Lamprene to rybia łuska, suchość skóry i świąd.
- Psychologiczne skutki przebarwień skóry: odnotowano, że przebarwienia skóry spowodowane terapią Lamprene mogą prowadzić do depresji i samobójstwa.

**Opinie ekspertów klinicznych (jeżeli dotyczy)**

Nie dotyczy.

**Uwagi dodatkowe**

Brak.

## 6. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Ahmad 2019** Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment–2017, Ahmad N, et al., 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.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6463280/pdf/nihms-992989.pdf> [dostęp: 05.07.2021 r]
- Du 2020** Du Y., Qiu C., Chen X., Wang J., Jing W., Pan H., Che W., Liu Y., Li C., [...]. Treatment Outcome of a Shorter Regimen Containing Clofazimine for Multidrug-resistant Tuberculosis: A Randomized Control Trial in China. *Clinical Infectious Diseases* 2020 August 4;71(4):1047-1054. DOI: 10.1093/cid/ciz915
- Duan 2019** Duan H., Chen X., Li Z., Pang Y., et al. Clofazimine improves clinical outcomes in multidrug-resistant tuberculosis: a randomized controlled trial. *Clinical Microbiology and Infection* 2019 February; 25(2):190-195. doi: 10.1016/j.cmi.2018.07.012. Publikacja 21.07.2018 <https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/action/showPdf?pii=S1198-743X%2818%2930530-5> [dostęp: 30.06.2021 r]
- Harausz 2018** Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Law S, Schaaf HS, Kredo 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-García 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, Hesselring 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6040687/pdf/pmed.1002591.pdf> [dostęp: 02.07.2021 r.]
- Lan 2020** Lan Z., Ahmad N., Barkane L., Benedetti A., i in. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respiratory Medicine* 2020 April; 8(4): 383-394. doi:10.1016/S2213-2600(20)30047-3 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7384398/pdf/nihms-1609642.pdf> [dostęp: 25.06.2021]
- Nasiri 2020** Nasiri M., Ebrahimi G., Arefzadeh S., Zamani S., Nikpor Z., Mirsaeidi M., Antibiotic therapy success rate in pulmonary Mycobacterium avium complex: a systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Anti-infective Therapy* 2020 March; 18(3):263-273. doi: 10.1080/14787210.2020.1720650 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986933/> [dostęp: 30.06.2021 r]
- Nasiri 2021** Nasiri MJ, Calcagno T, Hosseini SS, Hematian A, Nojookambari NY, Karimi-Yazdi M and Mirsaeidi M (2021) Role of Clofazimine in Treatment of Mycobacterium avium Complex. *Front. Med*. 8:638306. <https://www.readcube.com/articles/10.3389/fmed.2021.638306> [dostęp: 05.07.2021 r]
- Tang 2015** Tang S. et al. Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: prospective, multicenter, randomized controlled study in China. *Clin Infect Dis*. 2015 May 1;60(9):1361-7. doi: 10.1093/cid/civ027. Epub 2015 Jan 20.
- Wang 2018** Wang Q., Pang Y., Jing W., et al. Clofazimine for treatment of extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis in China. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2018 March 27;62(4):e02149-17. doi: 10.1128/AAC.02149-17. Print 2018 Apr. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5913945/pdf/e02149-17.pdf> [dostęp: 01.07.2021 r.]

### Rekomendacje kliniczne

- ATS/CDC /ERS/IDSA 2019** 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.
- ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020** Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J* 2020; 56: 2000535 [https://doi.org/10.1183/13993003.00535-2020].
- ERS/ECDC 2018** Migliori GB, et al. ERS/ECDC Statement: European Union standards for tuberculosis care, 2017 update. *European Respiratory Journal* May 2018, 51 (5) 1702678
- WHO 2020** WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

### Pozostałe publikacje

- AMSTAR** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
- ChPL Lamprene (Francja)** Résumé des caractéristiques du produit produktu leczniczego Lamprene 100 mg (Francja, data ostatniej aktualizacji 20.09.2019 r.): <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67132888&typedoc=R> [dostęp: 18.06.2021 r.]

---

<b>Raport nr:</b> <b>OT.4311.19.2018</b>	Lamprene (clodaziminum) we wskazaniach gruźlica płuc wielolekooporna mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodnych. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgód na refundację. Data ukończenia: 27.04.2018 r.
<b>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 46/2018 z dnia 16 maja 2018 roku</b>	Rekomendacja nr 46/2018z dnia 16 maja 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Lamprene (clofaziminum) we wskazaniu: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc oraz mykobakterioza dróg rodnych <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/063/REK/RP_46_2018.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/063/REK/RP_46_2018.pdf</a> [dostęp: 18.06.2021 r.]
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2018 z dnia 7 maja 2018 roku</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2018 z dnia 7 maja 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Lamprene (clofaziminum) we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodnych <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/063/SRP/U_17_151_180507_stanowisko_47_Lamprene_im_port.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/063/SRP/U_17_151_180507_stanowisko_47_Lamprene_im_port.pdf</a> [dostęp: 18.06.2021 r.]
<b>Ulotka Lamprene (USA)</b>	Ulotka produktu leczniczego Lamprene 100 mg (USA, data ostatniej aktualizacji: 31.01.2018 r.: <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/019500s014lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/019500s014lbl.pdf</a> [dostęp: 22.06.2021 r.]

## 7. Załączniki

### 7.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed dla wskazań: mykobakterioza płuc oraz gruźlica płuc wielolekooporna (data wyszukiwania: 21.06.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"clofazimine"[All Fields]	1 866
#2	"Clofazimine"[Mesh]	1 236
#3	"Lamprene"[All Fields]	66
#4	#1 OR #2 OR #3	1 873
#5	"mycobacter**"[All Fields]	129 929
#6	"Nontuberculous Mycobacteria"[Mesh]	12 187
#7	"Mycobacterium Infections, Nontuberculous"[Mesh]	35 771
#8	#5 OR #6 OR #7	147 168
#9	"Tuberculosis, Multidrug-Resistant"[Mesh]	8 919
#10	"tuberculosis"[All Fields]	267 862
#11	"resistan**"[All Fields]	1 192 545
#12	"MDR"[All Fields]	26 563
#13	#10 AND #11	30 859
#14	#10 AND #12	5 994
#15	#9 OR #13 OR #14	32 235
#16	#4 AND #8	1 270
#17	#4 AND #15	315
#18	#16 OR #17	1 356
#19	"Clinical Trial" [PT:NoExp] OR "clinical trial, phase i"[pt] OR "clinical trial, phase ii"[pt] OR "clinical trial, phase iii"[pt] OR "clinical trial, phase iv"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "multicenter study"[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mesh:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Double-Blind Method"[Mesh] OR ((randomised[TIAB] OR randomized[TIAB]) AND (trial[TIAB] OR trials[tiab])) OR ((single[TIAB] OR double[TIAB] OR doubled[TIAB] OR triple[TIAB] OR tripled[TIAB] OR treble[TIAB] OR treble[TIAB]) AND (blind[TIAB] OR mask*[TIAB])) OR ("4 arm"[tiab] OR "four arm"[tiab])	1 550 174
#20	(systematic*[tiab] AND (bibliographic*[TIAB] OR literature[tiab] OR review[tiab] OR reviewed[tiab] OR reviews[tiab])) OR (comprehensive*[TIAB] AND (bibliographic*[TIAB] OR literature[tiab])) OR "cochrane database syst rev"[Journal] OR "Evidence report/technology assessment (Summary)"[journal] OR "Evidence report/technology assessment"[journal] OR "integrative literature review"[tiab] OR "integrative research review"[tiab] OR "integrative review"[tiab] OR "research synthesis"[tiab] OR "research integration"[tiab] OR cinahl[tiab] OR embase[tiab] OR medline[tiab] OR psyclit[tiab] OR (psycinfo[tiab] NOT "psycinfo database"[tiab]) OR pubmed[tiab] OR scopus[tiab] OR "web of science"[tiab] OR "data synthesis"[tiab] OR meta-analys*[tiab] OR meta-analyz*[tiab] OR meta-analyt*[tiab] OR metaanalys*[tiab] OR metaanaliz*[tiab] OR metaanaliz*[tiab] OR metaanaliz*[tiab] OR "meta-analysis as topic"[MeSH:noexp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR ((review[tiab] AND (rationale[tiab] OR evidence[tiab])) AND review[pt])	667 516
#21	#18 AND #19	176
#22	#18 AND #20	32
#23	#21 OR #22	200
#24	#23 Filters: from 2018/04/19	28

**Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla wskazań: mykobakterioza płuc oraz gruźlica płuc wielolekooporna (data wyszukiwania: 21.06.2021 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	clofazimine.ab,kw,ti.	3 681
#2	exp clofazimine/	8 080
#3	lamprene.ab,kw,ti.	146
#4	#1 OR #2 OR #3	9 197
#5	exp mycobacteriosis/	275 183
#6	exp atypical mycobacteriosis/	5 712
#7	exp Mycobacterium/	208 502
#8	"mycobacter*".af,ab,kw,ti.	374 362
#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	547 870
#10	#4 AND #9	6 763
#11	exp drug resistant tuberculosis/	19 831
#12	tuberculosis.ab,kw,ti.	427 361
#13	"resistan*".ab,kw,ti.	2 671 588
#14	"mdr".ab,kw,ti.	61 763
#15	#12 AND #13	58 773
#16	#12 AND #14	14 076
#17	#12 OR #15 OR #16	63 471
#18	#4 AND #17	1 743
#19	((comprehensive* or integrative or systematic*) adj3 (bibliographic* or review* or literature)) or (meta-analy* or metaanaly* or "research synthesis" or ((information or data) adj3 synthesis) or (data adj2 extract*)).ti,ab. or (cinahl or (cochrane adj3 trial*) or embase or medline or psyclit or (psycinfo not "psycinfo database") or pubmed or scopus or "sociological abstracts" or "web of science").ab. or ("cochrane database of systematic reviews" or evidence report technology assessment or evidence report technology assessment summary).jn. or Evidence Report: Technology Assessment*.jn. or ((review adj5 (rationale or evidence)).ti,ab. and review.pt.) or meta-analysis as topic/ or Meta-Analysis.pt.	1 211 017
#20	("clinical trial" or "clinical trial, phase i" or "clinical trial, phase ii" or "clinical trial, phase iii" or "clinical trial, phase iv" or "controlled clinical trial" or "multicenter study" or "randomized controlled trial").pt. or double-blind method/ or clinical trials as topic/ or clinical trials, phase i as topic/ or clinical trials, phase ii as topic/ or clinical trials, phase iii as topic/ or clinical trials, phase iv as topic/ or controlled clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or early termination of clinical trials as topic/ or multicenter studies as topic/ or ((randomi?ed adj7 trial*) or (controlled adj3 trial*) or (clinical adj2 trial*) or ((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*)).ti,ab,kw. or ("4 arm" or "four arm").ti,ab,kw.	3 131 210
#21	#10 AND #19	171
#22	#10 AND #20	592
#23	#21 OR #22	707
#24	#23 limit to yr="2018 -Current"	159
#25	#18 AND #19	95
#26	#18 AND #19	231
#27	#25 OR #26	300
#28	#27 limit to yr="2018 -Current"	116
#29	#24 OR #28	170



**Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla wskazań: mykobakterioza płuc oraz gruźlica płuc wielolekooporna (data wyszukiwania: 21.06.2021 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(clofazimine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	208
#2	MeSH descriptor: [Clofazimine] explode all trees	97
#3	(Lamprene):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7
#4	#1 OR #2 OR #3	209
#5	(mycobacter*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2 044
#6	MeSH descriptor: [Nontuberculous Mycobacteria] explode all trees	65
#7	MeSH descriptor: [Mycobacterium Infections, Nontuberculous] explode all trees	413
#8	#5 OR #6 OR #7	2 246
#9	MeSH descriptor: [Tuberculosis, Multidrug-Resistant] explode all trees	124
#10	(tuberculosis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6 766
#11	(resistan*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	76 738
#12	(MDR):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	663
#13	#10 AND #11	1 079
#14	#10 AND #12	257
#15	#9 OR #13 OR #14	1 091
#16	#4 AND #8	126
#17	#4 AND #15	51
#18	#16 OR #17	156
#19	#18 in Cochrane Reviews Filters: from 19.04.2018	1
#20	#18 in Trails Filters: from year 2018	33