

Rekomendacja nr 123/2012
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
z dnia 18 grudnia 2012 r.
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
ETHAMBUTOL TEVA (*Ethambutoli hydrochloridum*), kapsułki,
250 mg, 250 szt., we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica
lekooporna i inne mykobakteriozy

Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości,¹ **rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego ETHAMBUTOL TEVA (*Ethambutoli hydrochloridum*), kapsułki, 250 mg, 250 szt., we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy.

Uzasadnienie rekomendacji

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego ETHAMBUTOL TEVA (*Ethambutoli hydrochloridum*), kapsułki, 250 mg, 250 szt., we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy.

Etambutol należy do grupy leków przeciwprątkowych stosowanych w tzw. standardowym krótkoterminowym leczeniu gruźlicy. Etambutol charakteryzuje się akceptowalnym poziomem bezpieczeństwa oraz udowodnioną skutecznością kliniczną. Istotne znaczenie kliniczne ma fakt, iż stosowanie etambutolu w intensywnej fazie leczenia gruźlicy przeciwdziała selekcji prątków opornych i rozwojowi gruźlicy lekoopornej.

Stosowanie etambutolu w leczeniu gruźlicy, w tym gruźlicy wielolekoopornej zalecane jest szeroko w rekomendacjach praktyki klinicznej, w tym wytycznych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).

Prezes Agencji zgadza się ze Stanowiskiem Rady Przejrzystości, iż gruźlica stanowi obecnie istotny problem medyczny w Polsce. Leczenie gruźlicy podlega obowiązkowi leczenia na mocy Ustawy o zapobieganiu i zwalczaniu chorób zakaźnych i zgodnie z ww. Ustawą koszty świadczeń zdrowotnych związanych z gruźlicą a także koszty leków są finansowane na zasadach określonych w przepisach o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanej ze środków publicznych. Ma to istotne implikacje medyczne gdyż dostępność leczenia gruźlicy dla wszystkich chorych, także z grup społecznie zmarginalizowanych umożliwia zapobieganie transmisji gruźlicy w społeczeństwie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego ETAMBUTOL TEVA (*Etambutol hydrochloridum*), kapsułki, 250 mg, 250 szt., we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy.

Proponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto wynosi: [REDAKOWANE]
[REDAKOWANE] Produkt leczniczy ETAMBUTOL TEVA, nie był wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

Problem zdrowotny

Gruźlica jest chorobą zakaźną, wywoływaną przez prątki *mycobacterium tuberculosis complex* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* i in.). Źródłem zakażenia jest chory wydalający prątki podczas oddychania, mówienia oraz kaszlenia. Rozwój choroby zależy od liczby prątków, ich zjadliwości oraz sprawności układu immunologicznego.

Najczęstszą lokalizacją gruźlicy są płuca. Wyróżnia się ostre postaci gruźlicy płuc (gruźlica prosówkowa i serowate zapalenie płuc) oraz gruźlicę płuc włóknisto-jamistą. Natomiast wśród pozapłucnych postaci gruźlicy wyróżnia się gruźlicę:

- opłucnej,
- węzłów chłonnych,
- układu moczowo-płciowego,
- kości i stawów,
- ośrodkowego układu nerwowego,
- układu pokarmowego.

Mykobakteriozy to choroby wywołane przez prątki określane jako atypowe lub niegruźlicze (ang. *non-tuberculous mycobacteria* – NTM), które cechuje oporność na wiele leków przeciwprątkowych. Światowa Organizacja Zdrowia wprowadziła uproszczony kliniczny podział gruźlicy na gruźlicę płuc, która dotyczy tkanki płucnej (a także tchawicy, oskrzeli i krtani) oraz gruźlicę pozapłucną dotyczącą wszystkich innych miejsc ciała, z izolowaną gruźlicą węzłów opłucnej oraz z izolowaną gruźlicą węzłów chłonnych śródpiersia i wnęk włócznie.

Objawy ogólnoustrojowe mogą towarzyszyć gruźlicy niezależnie od umiejscowienia zmian. Należą do nich m.in.: podwyższona temperatura ciała, nocne poty, utrata apetytu i masy ciała oraz złe samopoczucie. W badaniach dodatkowych można stwierdzić: leukopenię albo leukocytozę, niedokrwistość, wzrost OB, hiponatremię oraz hiperkalcemię.

Rozpoznanie gruźlicy potwierdza się posiewem materiału zależnie od lokalizacji zmian chorobowych. W przypadku podejrzenia gruźlicy płuc, tanią i szybką metodą przesiewową jest badanie rozmazu płwociny (należy je wykonać przynajmniej dwukrotnie). U chorych, u których nie można wykazać obecności prątków, rozpoznanie ustala się na podstawie obrazu klinicznego (głównie RTG, odczyn tuberkulinowy, testy oparte na wydzielaniu interferonu γ). Pomocne w diagnozie jest także wykazanie kontaktu z chorym na gruźlicę. W przypadku gruźlicy pozapłucnej rozpoznanie opiera się na obrazie histopatologicznym. Po rozpoznaniu przypadek gruźlicy powinien zostać zarejestrowany.

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

W Polsce 20% populacji jest zakażonych prątkiem gruźlicy, a w grupie wiekowej poniżej 40 lat odsetek ten jest jeszcze większy. W 2009 r. wskaźnik zapadalności na gruźlicę wyniósł 21,6/ 100 000, zarejestrowano także 8236 nowych zachorowań na wszystkie postaci gruźlicy (93% przypadków to

gruźlica płuc). Najczęściej chorują osoby po 45. roku życia. U dzieci i młodzieży gruźlica prawie zawsze jest następstwem kontaktu z dorosłymi chorymi na gruźlicę, z bliskiego otoczenia dziecka. W 2009 roku zarejestrowano 99 przypadków gruźlicy u dzieci do 14 lat. Współczynnik umieralności z powodu gruźlicy w tym czasie wyniósł 2,1/100 000.

Zgodnie z danymi Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, w 2011 roku zarejestrowano 8478 zachorowań na gruźlicę. Współczynnik zapadalności na wszystkie postaci gruźlicy w 2011 roku wyniósł 22,2/100 tys. Tak jak w latach poprzednich, dominowała gruźlica płuc - 7879 zachorowań (91,6% wszystkich zachorowań). Chorzy na gruźlicę pozapłucną stanowili 7,1% ogółu zarejestrowanych w 2011.

Leczenie gruźlicy ma na celu zapobieganie szerzenia się choroby, jej późniejszym następstwom i nawrotom. Podstawą leczenia gruźlicy płuc jest krótkotrwała, standardowa chemioterapia zapewniająca blisko 100 % skuteczność. WHO zaleca bezpośrednio nadzorowane leczenie- DOT (ang. *Directly Observed Treatment*), które polega na bezpośredniej obserwacji przyjmowania przez chorego leków, prowadzonej przez pielęgniarkę lub przeszkoloną osobę.

Ze względu na mechanizm działania leki przeciwprątkowe dzieli się na 2 grupy:

Bakteriobójcze:

- ryfampicyna (RMP)
- izoniazyd (INH)
- pyrazynamid (PZA)
- streptomycyna (SM)
- etionamid (ETA)
- fluorochinolony
- kapreomycyna (CAP)

Bakteriostatyczne:

- etambutol (EMB)
- kwas paraaminosalicylowy (PAS)
- cykloseryna (CS)

Izoniazyd i ryfampicyna charakteryzują się silnym działaniem bakteriobójczym i zapobiegają rozwojowi lekooporności.

Ze względu na skuteczność kliniczną leki przeciwgruźlicze dzieli się na:

- leki pierwszego wyboru (leki podstawowe): INH, RMP, PZA, EMB, SM;
- leki drugiego wyboru (leki alternatywne): ETA, CAP, CS, PAS, kanamycyna (KM), amikacyna, fluorochinolony, tiacetazon, ryfabutyna, ryfapentyna, klofazymina, klarytromycyna).

Leczenie przeciwprątkowe nowych przypadków przebiega w 2 fazach:

- faza wstępna (intensywna)- służy szybkiemu zmniejszeniu populacji prątków, aby w ten sposób zmniejszyć prawdopodobieństwo rozwoju lekooporności;
- faza kontynuacji (podtrzymująca) – skierowana jest przeciwko wolno dzielącym się prątkom.

WHO zaleca w większości nowych przypadków gruźlicy płuc i gruźlicy pozapłucnej stosowanie następującego schematu leczenia:

- faza wstępna- RPM, INH, PZA i EMB przez 2 miesiące;
- faza kontynuacji- RMP i INH przez 4 miesiące codziennie albo 3 razy w tygodniu.

W przypadku leczenia gruźlicy wielolekoopornej WHO klasyfikuje leki na 5 grup:

- leki pierwszego rzutu – PZA, EMB, rifabutyna, RMP, INH;
- leki podawane pozajelitowo- CAP, kanamycyna, amikacyna, w ostateczności SM;
- fluorochinolony- ofloksacyna, lewofloksacyna, moksyfikloksacyna;
- PAS, CS, ETA, protionamid, terizydony;
- klofazymina, linezolid, amoksycylina z klawulanianem, tioacetony, imipenem z cylastatyna, klarytromycyna, INH w dużej dawce (>10 mg/kg).

Opis wnioskowanego świadczenia

Etambutol to lek przeciwprątkowy wykazujący działanie bakteriostatyczne, którego mechanizm działania polega na zaburzeniu metabolizmu komórkowego, co powoduje hamowanie namnażania prątków i ich śmierć. Ponadto lek zwiększa przepuszczalność ściany komórkowej bakterii co umożliwia penetrację innych leków przeciwprątkowych.

Etambutol stosuje się (oprócz wnioskowanego wskazania) w skojarzeniu z innymi lekami przeciwgruźliczymi w leczeniu gruźlicy płuc i opłucnej (zakażenia pierwotne i wtórne), gruźlicy pozapłucnej (opon mózgowo-rdzeniowych, kości i stawów, narządów moczowo-płciowych, zwojów nerwowych). Lek może być stosowany tylko w leczeniu gruźlicy wywołanej przez drobnoustroje wrażliwe na etambutol.

Lek po raz pierwszy został zarejestrowany w procedurze krajowej 10.07.1973 r.

Alternatywna technologia medyczna

Najczęściej rekomendowaną i stosowaną metodą leczenia gruźlicy stanowią leki pierwszego wyboru (leki podstawowe, leki stosowane w pierwszej linii leczenia gruźlicy): etambutol i pirazynamid (stosowane przez pierwsze 2 miesiące) oraz izoniazyd i ryfampicyna (stosowane przez pierwsze 2 miesiące oraz kolejne 4 miesiące).

Wśród leków stosowanych w drugiej linii wymienia się m.in. następujące preparaty: kanamycynę, fluorochinolony, tiacetazon, ryfabutyne, ryfapentynę, klofazyminę, klarytromycynę, streptomycynę, cykloserynę, etionamid, kwas p-aminosalicylowy, amikacynę / kanamycynę, capreomycynę.

Zarówno pyrazynamid, izoniazyd, ryfampicyna (leki bakteriobójcze) oraz ofloksacyna (preparat z grupy fluorochinolonów) znajdują się na Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych i wydawane są bezpłatnie lub za niewielką dopłatą świadczeniobiorcy we wskazaniu: gruźlica, tym również gruźlica wielolekooporna i inne mykobakteriozy.

Skuteczność kliniczna

W przedstawionej przez wnioskodawcę dokumentacji stwierdzono brak analizy klinicznej, spełniającej wymóg zgodny z art. 25. ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) – tj. sporządzenia analizy na podstawie przeglądu systematycznego.

Ponadto przedstawione przez wnioskodawcę materiały nie spełniały następujących zapisów rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: § 2; § 4. ust.1 pkt 1 – 5; § 4. ust. 2 pkt 1 – 2; § 4. ust. 3 pkt 1 – 7; § 4. ust. 4.

Wyniki wybranych badań, najważniejszych z punktu widzenia oceny wnioskowanej technologii, przedstawiono poniżej.

[REDACTED]

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca nie przedstawił informacji dotyczącej skuteczności praktycznej przedmiotowej technologii medycznej.

Bezpieczeństwo stosowania

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych



Należy mieć na uwadze, iż analiza ekonomiczna wnioskodawcy nie spełnia założeń rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu pod względem następujących zapisów: § 5. ust.1 pkt 1 – 3; § 5. ust.2 pkt 1 – 7; § 5. ust. 3 – 5; § 5. ust.6 pkt 1 – 3; § 5. ust.7 – 8; § 5. ust.9 pkt 1 – 3; § 5. ust. 10 pkt 1 – 2; § 5. ust. 11 – 12.

Ponadto analiza ekonomiczna nie zawiera przeglądu systematycznych opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównywano koszty i efekty zdrowotne technologii wnioskowanej z wybranym komparatorem, w populacji zgodnej z wnioskiem lub szerszej (w przypadku braku analiz dla populacji zgodnej z wnioskiem). Jednocześnie brakuje informacji o tym, że nie istnieją żadne opublikowane analizy ekonomiczne odnoszące się do wnioskowanego leku.

Ponadto analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania progowej ceny technologii wnioskowanej w podstawowym wariantcie analizy.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

W związku z merytorycznymi brakami w materiałach wnioskodawcy przekazanych Agencji, nie było możliwe wskazanie czy zachodzą okoliczności z ww. artykułu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego



[REDAKTOWANE]

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy nie spełnia wymogów rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, zawartych w przepisach: § 6. ust. 1 pkt 1 – 10; § 6. ust. 2 – 6.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

[REDAKTOWANE]

Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach

Wszystkie odnalezione rekomendacje praktyki klinicznej były pozytywne w przedmiocie stosowania etambutolu we wnioskowanym wskazaniu. Nie odnaleziono natomiast rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania preparatu etambutolu w omawianym wskazaniu.

Światowa Organizacja Zdrowia, WHO 2010- Pacjenci z gruźlicą płucną rozpoczynający leczenie powinni otrzymywać przez 6 miesięcy zestaw leków zawierający ryfampicynę (2 miesiące izoniazyd, ryfampicyna, etambutol i pyrazynamid / 4 miesiące izoniazyd z ryfampicyną). Zalecenie to dotyczy również gruźlicy pozapłucnej, z wyjątkiem gruźlicy ośrodkowego układu nerwowego (OUN), a także kości i stawów, w przypadku których zaleca się wydłużenie terapii do 12 miesięcy (OUN) i 9 miesięcy (kości i stawy). W leczeniu gruźlicy OUN zamiast etambutolu zaleca się stosowanie streptomycyny.

Zaleca się, aby w miarę możliwości pacjenci po raz pierwszy leczeni tuberkulostatycznie przyjmowali leki codziennie przez cały okres trwania terapii.

Pacjenci leczeni tuberkulostatycznie po raz pierwszy mogą otrzymywać leki codziennie w fazie intensywnej, a w fazie podtrzymującej trzy razy w tygodniu, pod warunkiem bezpośredniego monitorowania przyjęcia każdej dawki. Podawanie leków tuberkulostatycznych trzy razy w tygodniu jest alternatywnym sposobem terapii i może być stosowane pod warunkiem bezpośredniego monitorowania przyjęcia każdej dawki i braku koinfekcji HIV (nie dotyczy krajów o dużej prevalencji HIV), natomiast w populacji pacjentów o potwierdzonej lub podejrzanej lekooporności na izoniazyd, pacjenci leczeni tuberkulostatycznie po raz pierwszy mogą otrzymywać w leczeniu podtrzymującym izoniazyd, ryfampicynę i etambutol. Zalecenie to wymaga jednak zawsze konsultacji specjalisty ze względu na skąpe dane dotyczące ochronnej roli etambutolu wobec ryfampicyny w przypadku oporności na izoniazyd.

W przypadku osób wcześniej leczonych tuberkulostatycznie, przed rozpoczęciem ponownej terapii należy oznaczyć lekooporność prątków, przynajmniej dla izoniazydu i ryfampicyny. Jeśli istnieje

dostęp do molekularnych technik oznaczania lekooporności, wybór zestawu lekowego należy uzależnić od ich wyniku. Jeżeli nie ma możliwości rutynowego oznaczania lekooporności prątków, wybór leków powinien być empiryczny – leki wybierane przez specjalistów w oparciu o historię leczenia pierwszego rzutu.

WHO 2011- Nowe zalecenia dotyczące leczenia gruźlicy wielolekoopornej zakładają, że należy podawać co najmniej 4 leki przeciwprątkowe o możliwej skuteczności i ponadto pirazynamid.

Nie ma dowodów na poparcie stosowania więcej niż 4 leków przeciwprątkowych drugiej linii u chorych z rozległymi zmianami. Zwiększenie liczby leków jest dopuszczalne, jeśli skuteczność któregoś z leków zalecanych jest wątpliwa.

Zestaw leków powinien zawierać pirazynamid, fluorochinolon, lek podawany we wstrzyknięciach, etionamid (lub protionamid) i cykloserynę lub PAS (jeśli cykloseryna nie może być stosowana).

Etambutol można podawać, ale nie należy on do leków tworzących zestaw standardowy.

Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, IGiCHP (Polska), 2010- Zalecenia IGiCHP w dużej mierze opierają się na zaleceniach WHO. Leczenie gruźlicy prowadzone w oparciu o następujące schematy lekowe:

- intensywna faza leczenia: INH = izoniazyd; RMP = ryfampicyna; PZA = pyrazinamide; EMB = etambutol; długość leczenia: 2 miesiące.
- intensywna faza leczenia: izoniazyd, ryfampicyna, codziennie /3 razy na tydzień DOT; długość leczenia: 4 miesiące.

Leczenie gruźlicy u osób z chorobami wątroby powinno być ustalane zależnie od stopnia uszkodzenia wątroby, zaleca się stosowanie zestawów z dwoma, jednym lub bez leków hepatotoksycznych.

- dwa leki hepatotoksyczne: INH+RMP przez 9 miesięcy (+EMB do wyników lekowrażliwości); INH+RMP+SM+EMB przez 2 mies. następnie INH+RMP przez 6 mies.; RMP+PZA+EMB/6-9 mies.;
- jeden lek hepatotoksyczny: INH+EMB+SM/2 mies. następnie INH+EMB/10 mies.;
- bez leków hepatotoksycznych: SM+EMB+fluorochinolon/18-24 mies.

Chorzy z niewydolnością nerek powinni być poddani leczeniu przeciwprątkowemu przez 2 miesiące RMP+INH+PZA+EMB/4 mies. RMP+INH.

W gruźlicy płuc lub gruźlicy obwodowych węzłów chłonnych w fazie intensywnego leczenia, zalecany jest: INH+RMP+PZA (2 mies.), natomiast w fazie kontynuacji leczenia: INH+RMP (4 mies.)

Leki w intensywnej fazie leczenia muszą być podawane codziennie. W fazie kontynuacyjnej zalecane jest codzienne podawanie leków, ale dopuszcza się leczenie przerywane tzn. 3x tydzień pod warunkiem, że każda dawka leków przyjęta jest pod bezpośrednim nadzorem tzn. w obecności pracownika medycznego (DOT). Dawkowanie jak w leczeniu codziennym.

Rozległa gruźlica płuc. Faza intensywna 4 leki (INH+RMP+PZA+EMB/2 mies.); faza kontynuacyjna INH + RMP/4 mies.

Gruźlica kostno-stawowa oraz gruźlicze zapalenie opon mózgowo- rdzeniowych. INH+RMP+PZA+EMB/2 mies. → INH+RMP/10 mies. (łącznie 12 mies.)

Niemowlęta (0-3 miesiące), u których podejrzewa się lub u których potwierdzono gruźlicę płuc lub gruźlicę obwodowych węzłów chłonnych, powinny być leczone niezwłocznie, przez osobę z doświadczeniem w leczeniu gruźlicy u dzieci (ze względu na konieczność dostosowania dawek leków i ryzyko działań niepożądanych).

Dzieci z podejrzeniem choroby lub u których potwierdzono gruźlicę płuc lub gruźlicze zapalenie opon mózgowo- rdzeniowych wywołane przez prątki wielolekooporne (MDR-TB) mogą być leczone fluorochinolonem (w zestawie z innymi lekami).

Streptomycyna nie jest zalecana w standardowym leczeniu gruźlicy płuc oraz gruźlicy obwodowych węzłów chłonnych.

Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, TBCTA (USA) 2006. Wszyscy pacjenci (w tym z zakażeniem wirusem HIV), którzy nie zostali poddani wcześniejszą terapią powinni otrzymać

pierwszą linię leczenia produktami o znanej biodostępności. Wstępna faza powinna składać się z podawania leków przez okres 2 miesięcy: izoniazyd + ryfampicyna + etambutol + pirazynamid. Faza podtrzymująca powinna obejmować podawanie preparatów izoniazylu i ryfampicyny przez cztery miesiące. Isoniazyd i etambutol podawane przez okres sześciu miesięcy mogą stanowić alternatywną formę podtrzymującej fazy leczenia u pacjentów z większą częstością nawrotów choroby, zwłaszcza pacjentów z zakażeniem HIV. Dawki leków stosowanych w terapii gruźlicy powinny być zgodne z międzynarodowymi zaleceniami. Zaleca się stałe dawki dwóch (izoniazyd i ryfampicyna), trzech (izoniazyd, ryfampicyna, pirazynamid) i czterech (izoniazyd, ryfampicyna, pirazynamid i etambutol) kombinacji leków. U dzieci i dorosłych etambutol może zostać pominięty w początkowej fazie leczenia w przypadku chorych z ujemnym wynikiem badania bezpośredniego płwociny oraz u pacjentów którzy nie mają rozległej gruźlicy płuc lub bardzo ciężkiej postaci choroby płuc i u których testy na obecność wirusa HIV dały wynik ujemny; związany z wyższym niepowodzeniem leczenia i możliwością nawrotów choroby; generalnie nie powinny być stosowane u pacjentów z zakażeniem HIV.

American Thoracic Society, ATS (USA), 2003- Do leków stosowanych w pierwszej linii leczenia gruźlicy zalicza się: izoniazyd, ryfampicyna, ryfapentyna, ryfabutyna, etambutol, pirazynamid. Natomiast w drugiej linii leczenia stosowane są: cykloseryna, etionamid, levofloxacyn, moksyflokscyna, gatifloxacyn, kwas p-aminosalicylowy, streptomycyna, amikacyn / kanamycyna, capreomycyn.

Schemat leczenia dorosłych z wcześniej nieleczonej gruźlicą, wywołaną przez drobnoustroje powinien składać się z 2-miesięcznej fazy inicjującej, zawierającej INH = izoniazyd; RMP = ryfampicyna; PZA = pirazynamid i EMB = etambutol. Jeśli wyniki badań wrażliwości na lek są znane i organizm jest w pełni wrażliwy, EMB nie musi być włączany. U dzieci, u których wada ostrości wzroku (zaburzenia widzenia) nie może być/nie jest monitorowana, EMB zwykle nie jest zalecany, z jednym wyjątkiem, gdy istnieje zwiększone prawdopodobieństwo choroby powodowanej przez drobnoustroje odporne na INH lub gdy dziecko ma tzw. "dorosły-typ" (infiltracja z objęciem części płata górnego) gruźlicy. Jeśli nie można podawać PZA w pierwszej fazie leczenia, lub gdy izolat jest odporny na PZA w monoterapii (niezwykła okoliczność), faza początkowa powinna składać się z INH, RMP i EMB podawane codziennie przez 2 miesiące. Przykładem okoliczności, w których podawanie PZA może zostać wstrzymane, jest ciężka choroba wątroby.

American Thoracic Society, ATS (USA) 2005- Rekomendacje American Thoracic Society sugerują, aby każdy pacjent z kaszlem od przynajmniej 2–3 tygodni, z przynajmniej 1 dodatkowym objawem, wliczając gorączkę, nocne poty, utratę masy ciała, krwioplucie; każdy pacjent z grupy zwiększonego ryzyka zachorowania na gruźlicę z niewyjaśnioną chorobą, mającą objawy ze strony układu oddechowego od przynajmniej 2–3 tygodni; każdy pacjent z HIV i niewyjaśnionym kaszlem i gorączką; każdy pacjent z grupy zwiększonego ryzyka zachorowania na gruźlicę z zdiagnozowanym poza szpitalnym zapaleniem płuc, którego stan nie poprawił się po 7 dniach leczenia; każdy pacjent z grupy zwiększonego ryzyka zachorowania na gruźlicę ze zmianami w RTG klatki piersiowej sugerującymi gruźlicę, nawet kiedy inne symptomy nie występują, powinien mieć wykonane prześwietlenie klatki piersiowej, zebrane 3 próbki płwociny do posiewu i analizy mikroskopowej.

Standardowy schemat leczenia aktywnej postaci gruźlicy obejmuje stosowanie preparatów zawierających: izoniazyd, ryfampicyna, etambutol i pirazynamid.

Haute Autorité de Santé, HAS (Francja) 2007- rekomenduje następujące schematy leczenia:

- Dorośli – 6 miesięcy codziennego leczenia w dwóch etapach obejmujących: I etap 2 miesiące stosując kombinację 4 antybiotyków: INH, RMP, PZA, EMB; następnie w II etapie 4 miesiące kombinacja INH, RMP.
- Dzieci – 6 miesięcy codziennego leczenia w dwóch etapach obejmujących: I etap 2 miesiące, stosując kombinację 3 antybiotyków: INH, RMP, PZA. Zastosowanie etambutolu ogranicza się do

przypadków gruźlicy z dużą ilością pałeczek lub gdy podejrzewa się, że choroba spowodowana jest przez oporną pałeczkę. Następnie w II etapie 4 miesięcy kombinacja INH, RMP.

Leczenie II linii – rekomendowane do stosowania tylko po uzyskaniu pozytywnej opinii specjalistycznej i w przypadku wieloopornych lub specyficznych form choroby: streptomycyna, amikacin, capreomycin, etionamid, protionamide, levofloxacin, moksyflokscyna, cykloseryna, kwas p-aminosalicylowy, linezolid, thioacetazon.

Ministry of Health (Nowa Zelandia), 2010- Ministerstwo Zdrowia Nowej Zelandii jest zdania, że diagnozowanie w kierunku gruźlicy początkowo wymaga kompleksowego wywiadu i badania przedmiotowego. Ważne badania wstępne to RTG klatki piersiowej i badanie płwociny lub innych próbek dla kwasoopornych prątków (AFB) i posiew. Badanie tuberkulinowe (Mantoux) lub IGRA może być również wymagane. Prześwietlenie klatki piersiowej jest kluczowym badaniem, gdy rozważa się gruźlicę; nie może być jedyną podstawą do postawienia diagnozy, ale zmiany w obrazie RTG mogą być sugestywne.

Test tuberkulinowy oraz IGRA są przede wszystkim używane jako testy ekspozycji na gruźlicę oraz w diagnozie utajonej postaci gruźlicy. W przypadku diagnozowania aktywnej formy są wymagane jedynie, kiedy posiew lub histologia daje wynik nierozstrzygujący lub negatywny. Powinny zostać pobrane 3 próbki płwociny (preferowane wczesno poranne) na rozmaz i posiew.

Leczenie czynnej gruźlicy zwykle obejmuje dwa etapy:

- intensywna faza leczenia (gdy stosowanych jest więcej leków) - faza bakteriobójcza
- faza kontynuacji (z mniejszą ilością leków) - faza sterylizacji.

Dorośli powinni być leczeni standardową sześciomiesięczną terapią, obejmującą: izoniazyd, ryfampicynę, etambutol i pirazynamid przez dwa miesiące a następnie izoniazyd i ryfampicynę przez cztery miesiące.

Etambutol należy dodać do pierwszej linii leczenia wszystkich pacjentów z gruźlicą, do czasu badania wrażliwości na lek i ustalenia, że dalsze leczenie nie jest konieczne. Gdy pełna wrażliwość jest potwierdzona, etambutol można zwykle przestać podawać, jednak u pacjentów ze znacznym obciążeniem chorobą, niektórzy lekarze zalecają ciągłe podawanie etambutolu w ciągu całych dwóch pierwszych miesięcy. W przypadku wystąpienia lekooporności na etambutol można stosować moksyflokscynę.

Szybkie rozpoznawanie i odpowiednie leczenie działań niepożądanych leków przeciwprątkowych jest niezbędne. Pacjenci powinni być poinformowani o możliwych skutkach ubocznych: związane z zapaleniem wątroby, toksyczności ocznej i zgłosić je niezwłocznie. Comiesięczne monitorowanie ostrości wzroku i rozróżniania kolorów jest zalecane dla wszystkich pacjentów stosujących etambutol dłużej niż dwa miesiące oraz dla każdego pacjenta z niewydolnością nerek.

Dzienna dawka etambutolu powinna wynosić 15 mg / kg, o ile nie ma powodów, dla których powinny być stosowane wyższe dawki. Stosowania etambutolu należy unikać u pacjentów z niewydolnością nerek. Ryzyko zapalenia nerwu wzrokowego jest większe przy wyższych dawkach leku, które to dawki mogą być stosowane w ramach przerywanego leczenia.

Public Health Agency of Canada, PHAC (Kanada) 2007- Efektywne leczenie gruźlicy płucnej oraz obejmującej ośrodkowy układ nerwowy, układ limfatyczny, naczynia krwionośne, układ kostnowązowy, moczowo-płciowy oraz skórę, obejmuje stosowanie kombinację 4 antybiotyków w ramach I linii leczenia w tym: izoniazyd (INH), ryfampicyna (RMP), pirazynamid (PZA) oraz etambutol (EMB). Streptomycyna, ryfabutyna i ryfampicyna są klasyfikowane jako leki drugiej linii. Ryfabutyna jest stosowana w sytuacjach szczególnych, szczególnie w przypadkach zakażeń HIV / AIDS i oporności na leki.

Skuteczności leków przeciwgruźliczych przejawia się w trzech obszarach:

- zapobieganie rozwojowi lekooporności (efekt oporności),

- szybkość poprawy stanu zdrowia (działanie bakteriobójcze),
- zapobieganie nawrotom, sterylizacja aktywności kultur bakterii (efekt sterylizacji).

Jednym z celów stosowania chemioterapii jest zapobieganie nabytej oporności na leki. Nabyta oporność ujawnia się podczas leczenia, gdy oporność na jeden lub więcej lek tworzy się w wyniku stosowania terapii w organizmie, który początkowo był wrażliwy na dany lek (gruźlica lekooporna). Zapobieganie oporności na leki polega na zastosowaniu co najmniej dwóch leków bakteriobójczych na które organizm jest wrażliwy oraz eliminacji lekoopornych form bakterii.

Działanie bakteriobójcze polega na zdolności leku do niwelowania replikacji bakterii. W dawkach terapeutycznych, efekt bakteriobójczy posiadają leki stosowane w ramach I linii leczenia gruźlicy: INH, RMP i PZA. Działanie bakteriobójcze leku zależy m.in. od stężenia tlenu. W obszarach o jego wysokim stężeniu (np. obszar zewnątrzkomórkowy), wzrost prątków następuje szybko. W tych populacjach działanie bakteriobójcze posiadają INH i RMP, następnie EMB w dużych dawkach. PZA nie jest zbyt aktywny w tej populacji, a zatem nie chroni przed rozwojem oporności. Natomiast w obszarach o niskim stężeniu tlenu, np. wewnątrz komórek (pH kwasowe) i na obszarach zwłókniałych-fibrosis (pH obojętne), prątki rosną wolniej. W populacjach wewnątrzkomórkowych, lekiem o najmniejszym działaniu bakteriobójczym jest INH, następnie odpowiednio w kolejności rosnącej wg aktywności leki RMP i PZA. Niskie dawki EMB są bakteriostatyczne. W obszarach zwłókniałych organizmu prątki rozwijają się w sposób przerywany, a RMP jest jedynym lekiem, który ma działanie bakteriobójcze w tej populacji.

Sterylizacja aktywności to zdolność leku do zabijania wszystkich, zarówno aktywnych jak i przetrwalnikowych, utajnionych postaci bakterii wewnątrz organizmu. Najlepszym miernikiem aktywności sterylizacji jest odsetek pacjentów z ujemnym wskaźnikiem występowania kultur bakterii po 2 miesięcznej terapii i odsetek nawrotów kultur w ciągu 2 lat po zakończeniu leczenia. RMP i PZA są najbardziej skutecznymi lekami w procesie sterylizacji; INH jest mniej skuteczny, a EMB jest najmniej skuteczny.

Działania niepożądane związane z terapią przeciwpłątkową obejmują: neuropatię nerwu wzrokowego, objawiającą się zmniejszoną ostrością widzenia, zmniejszeniem pola widzenia lub odróżniania kolorów oraz ślepotę- będącą najważniejszym działaniem niepożądanym EMB i zwykle występującą po podawaniu leku przez co najmniej miesiąc czasu. Działanie niepożądane najczęściej występuje u pacjentów otrzymujących dawkę dobową ≥ 25 mg/kg, ale może również wystąpić u pacjentów otrzymujących dawkę 15 mg/kg (<1%), w szczególności u pacjentów z niewydolnością nerek. Pacjenci powinni być poinformowani o potrzebie natychmiastowego zgłaszania ewentualnej zmian w widzeniu lub pogorszeniu jakości widzenia. Ponadto pacjenci na początku terapii EMB powinni mieć wykonaną dokładną ocenę wyjściowej ostrości wzroku i rozróżniania barw. Miesięczna ocena ostrości wzroku i możliwości rozróżniania koloru czerwono-zielonego zalecana jest u pacjentów otrzymujących EMB, jednakże działania niepożądane powiązane z nerwem wzrokowym a powodowane przez EMB zwykle ustępują w ciągu kilku tygodni do kilku miesięcy po odstawieniu leku. Ponadto EMB należy stosować z ostrożnością u dzieci, z powodu ograniczonych możliwości monitoringu stanu zdrowia.

National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE (Wielka Brytania) 2011- Leczenie aktywnej gruźlicy obejmuje:

- cztero-lekowy schemat: 6 miesięcy izoniazyd i ryfampicyna uzupełnione w ciągu pierwszych 2 miesięcy o pirazynamid oraz etambutol zalecane w leczeniu aktywnej gruźlicy płuc.

Pacjenci z oponową gruźlicą powinni otrzymywać: schemat leczenia początkowo trwający 12 miesięcy, w tym izoniazyd, pirazynamid, ryfampicyna i czwarty lek (np. etambutol) przez pierwsze 2 miesiące, a następnie wyłącznie izoniazyd i ryfampicyna oraz na resztę okresu leczenia glikokortykosteroidy – u zdrowych dorosłych osób zakres dawki to: 20-40 mg prednizolonu, natomiast u dzieci - 10-20 mg prednizolonu 1-2 mg / kg, maksymalnie 40 mg. Stopniowe wycofywanie glikokortykosteroidów można rozpocząć w ciągu 2-3 tygodni od dnia ich indukcji.

Skróty schematów lekowych w terapii gruźlicy

Poszczególne terapie/schematy lekowe różnią się między sobą czasem trwania wynoszącym do kilku miesięcy, stosowaniem w odpowiedniej fazie leczenia, rodzajami leków stosowanych w danej fazie:

H= izoniazyd, R= ryfampicyna, Z= pirazynamid, E= etambutol, S= streptomycyna

Przykład:

2HRZE/4HR to standardowy zalecany schemat

2HRE/7HR – oznacza podawanie przez 2 miesiące preparatów: izoniazyd, ryfampicyna oraz etambutol, następnie przez 7 miesięcy izoniazyd i ryfampicyna.

Rekomendacje do stosowania schematów terapeutycznych w leczeniu wielolekoopornej gruźlicy.

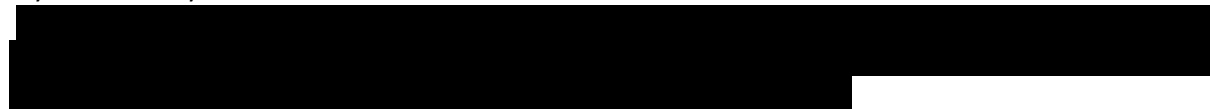
Prescrire (Francja) 2000- Zalecany schemat leczenia dla zdecydowanej większości przypadków pacjentów z gruźlicą to cztero-lekowy schemat: 6 miesięcy izoniazyd i ryfampicyna, uzupełnione w ciągu pierwszych 2 miesięcy o pirazynamid oraz etambutol.

Leczenie gruźlicy układu oddechowego u dorosłych i dzieci początkowo polega na stosowaniu "standardowego" cztero-lekowego schematu obejmującego: izoniazyd, ryfampicynę, pirazynamid oraz etambutol.

Etambutol można pominąć, gdy ryzyko oporności na izoniazyd jest niskie, to jest u pacjentów, którzy nigdy nie mieszkali w regionach o wysokiej endemiczności, czyli tych, którzy są lub mogą być HIV-seronegatywni; u pacjentów którzy nie byli wcześniej leczeni na gruźlicę oraz u pacjentów niezainfekowanych przez szczepy lekooporne.

Według British Thoracic Society, streptomycyna może być stosowana w przypadku, gdy etambutol jest przeciwwskazany. Stosowanie etambutolu może stanowić problem u pacjentów, którzy nie mogą / nie są w stanie zgłaszać działań niepożądanych, związanych z zaburzeniem funkcji narządu wzroku, czyli u małych dzieci oraz u pacjentów z zaburzeniami świadomości.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania preparatu Ethambutol Teva (etambutoli hydrochloridum) we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy.



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja nr 123/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 18 grudnia 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego ETHAMBUTOL TEVA (Ethambutoli hydrochloridum), kapsułki, 250 mg, 250 szt., we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 15 listopada 2012 r. (znak pisma MZ-PLR-460-15165-2/MS/12) z art. 35. ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 133/2012 z dnia 18 grudnia 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Ethambutol Teva we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy.
2. AOTM-OT-4350-18/2012 Wniosek o objęcie refundacją leku Etambutol Teva (etambutoli hydrochloridum) we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.