

**Załącznik nr 30**  
**do Zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ**  
**z dnia 10 października 2011 roku**

**Nazwa programu:**

**LECZENIE PRZEWLEKŁYCH ZAKAŻEŃ PŁUC U PACJENTÓW  
Z MUKOWISCYDOZĄ**

**ICD-10: E84 zwłóknienie torbielowate (*cystic fibrosis*)**

**Dziedzina medycyny: pulmonologia/pediatrica**

**I. Cel programu:**

1. Poprawa jakości życia;
2. Zmniejszenie nasilenia objawów ze strony układu oddechowego oraz poprawa tolerancji wysiłku;
3. Poprawa wskaźników czynnościowych (wzrost FEV1, FVC);
4. Zwolnienie rocznego tempa spadku FEV1;
5. Zmniejszenie częstości zaostrzeń oraz częstości hospitalizacji..

**II. Opis problemu medycznego:**

Mukowiscydoza jest najczęstszą uwarunkowaną genetycznie chorobą rasy białej o autosomalnym recesywnym sposobie dziedziczenia. W patogenezie choroby podstawową rolę odgrywają mutacje genu CFTR (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) zlokalizowanego na długim ramieniu chromosomu siódmego. Produktem genu jest białko CFTR odpowiedzialne za prawidłowy przezłonowy transport jonów. Mutacje i wynikające z nich zaburzenia transportu jonów są przyczyną zaburzeń zewnątrzwydzielniczej funkcji gruczołów, głównie w układzie pokarmowym i oddechowym. Podstawowy, wrodzony defekt dotyczy zaburzeń przewodzenia błonowego kanału chlorkowego. W układzie oddechowym w efekcie zaburzeń funkcji białka CFTR dochodzi do zmniejszenia warstwy żółtej płynu okołorzęskowego, zmiany jego właściwości fizykochemicznych, osłabienia ruchu rzęsek i upośledzenia mechanizmów oczyszczania śluzowo-rzęskowego. Zaburzenia jonowe prowadzą dodatkowo do produkcji nieprawidłowych glikoprotein i glikolipidów błony komórkowej, ułatwiających adhezję bakterii do komórek nabłonka. Zastój gęstej wydzieliny sprzyja przewlekłym zakażeniom bakteryjnym i tworzeniu biofilmu utrudniającego dostęp komórek fagocytykujących i leków. Przewlekły proces zapalny stopniowo prowadzi do uszkodzenia ścian oskrzeli i powstania rozstrzeni, a wokół nich występuje proces włóknienia.

Ostatecznie prowadzi to do wystąpienia przewlekłej niewydolności oddechowej. Zmiany w układzie oddechowym i ich dynamika decydują o długości i jakości życia chorych na mukowiscydozę.

Mukowiscydoza jest chorobą ogólnoustrojową o różnorodnej ekspresji klinicznej. W klasycznej (pełnoobjawowej) postaci manifestuje się przewlekłą chorobą oskrzelowo-płucną, zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki, niepłodnością mężczyzn oraz podwyższonym stężeniem chlorków w pocie.

O długości i jakości życia chorych na mukowiscydozę decydują przede wszystkim zmiany w układzie oddechowym i dynamika ich rozwoju

Leczenie chorych na mukowiscydozę musi być kompleksowe i wielospecjalistyczne. Ze względu na wielonarządową ekspresję choroby obejmuje ono:

- leczenie żywieniowe,
- terapię niewydolności wewnątrzwydzielniczej trzustki,
- profilaktykę i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej,
- leczenie powikłań CF.

#### *Epidemiologia:*

Dziedziczenie autosomalne recesywne, nosiciele stanowią 2-5 % populacji. Częstość występowania szacowana na 1/ 2500 – 5000 urodzeń, co oznacza, że rocznie rodzi się 60-120 dzieci z mukowiscydozą. Średni czas życia chorego na mukowiscydozę wynosi w USA 25 lat, zaś w Polsce – ok. 18 lat (choć także są chorzy w Polsce w wieku powyżej 40 lat). Zakażenie pałeczką ropy błękitnej (*Pseudomonas aeruginosa*) dotyczy około 60% chorych, w tym ponad 80% chorych dorosłych. Spośród zakażonych pałeczką ropy błękitnej około 2% jest zakażonych pałeczką oporną na kolistyny. Dodatkowo, część pacjentów (w Polsce 10 – 15%) wykazuje cechy nietolerancji kolistyny, wywołującej u nich przewlekłe nasilenie duszności i zaostrzenie choroby podstawowej, związane z nasileniem zmian obturacyjnych niezależnym od infekcji.

### **III. Opis programu**

Program polega na podawaniu wziewnie tobramycyny pacjentom w wieku powyżej 6 lat z mukowiscydozą leczonym z powodu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez pałeczkę ropy błękitnej (*Pseudomonas aeruginosa*).

#### **1. Substancja czynna finansowana w ramach programu: tobramycyna.**

##### *Opis działania leku*

Tobramycyna jest antybiotykiem aminoglikozydowym wytwarzanym przez *Streptomyces tenebrarius*. Działa głównie przez zaburzanie syntezy białka prowadząc do zmian przepuszczalności błony komórkowej, postępującego zniszczenia otoczki komórki i wreszcie do

śmierci komórki. Tobramycyna ma działanie bakteriobójcze w stężeniach równych lub nieznacznie przewyższających stężenia hamujące wzrost.

## **2. Kryteria włączenia do programu,**

- a) wiek od 6 lat
- b) udokumentowane przewlekłe zakażenie płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa*,
- c) oporność na kolistynę lub udokumentowana nietolerancja kolistyny (nietolerancję kolistyny można wykazać poprzez spadek FEV1 lub FVC po rozpoczęciu leczenia kolistyną podawaną wziewnie lub dodatni wynik testu degranulacji bazofila z kolistyną).

## **3. Schemat podawania leku:**

Dawka tobramycyny dla dorosłego i dzieci w wieku od 6 lat to zawartość jednego pojemnika (300 mg) dwa razy na dobę (rano i wieczorem) przez 28 dni. Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami powinien wynosić 12 godzin. Po 28 dniach leczenia tobramycyną preparat należy odstawić na okres następnych 28 dni. Należy przestrzegać 28-dniowych naprzemiennych cykli aktywnego leczenia z 28-dniową przerwą w leczeniu (28 dni leczenia na przemian z 28-dniowymi przerwami w podawaniu leku).

Określenie czasu leczenia w programie:

Leczenie należy kontynuować cyklicznie dopóki świadczeniobiorca odnosi korzyści z włączenia tobramycyny do schematu leczenia.

## **4. Monitorowanie programu**

Na monitorowanie programu składa się:

### **a) monitorowanie leczenia.**

W celu przeprowadzenia kwalifikacji pacjenta do udziału w programie i monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać w wyznaczonych terminach badania, których lista i harmonogram wykonania zawiera załącznik nr 1 do programu.

Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.

**b) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych ujętych w załączniku nr 4 do umowy**

**c) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze** dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej za przez oddziały wojewódzkie NFZ nie rzadziej niż co 3 miesiące, przy kwalifikacji oraz na zakończenie leczenia.

**5. Kryteria wyłączenia z programu:**

- nadwrażliwość na tobramycynę, inny aminoglikozyd czy substancję pomocniczą.,
- upośledzenie słuchu (z dużą ostrożnością należy rozważyć stosowanie leku u świadczeniobiorcy przyjmującego inne leki ototoksyczne),
- uszkodzenie nerek (stężenie kreatyniny w surowicy nie mniejsze niż 2mg/dl lub mocznika nie mniejsze niż 40mg/dl),
- krwioplucie nie mniejsze niż 60 cm<sup>3</sup> na dobę w okresie 30 dni przed pierwszym podaniem tobramycyny,
- stwierdzenie ropnia płuca w RTG klatki piersiowej.

**6. Wymagania wobec świadczeniodawców udzielających świadczeń w ramach programu terapeutycznego, ujęto w załączniku nr 3 do Zarządzenia.**

*Bibliografia: „Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy” Stanowisko Polskiej Grupy Roboczej Mukowiscydozy, Karpacz – Warszawa, maj – październik 2002, Wydanie II, [www.ptm.ump.edu.pl](http://www.ptm.ump.edu.pl)*

**Załącznik nr 1 do programu**

**Leczenie zakażeń płuc *P. aeruginosa* w przypadku nieskuteczności/nietolerancji kolistyny u pacjentów z mukowiscydozą**

<b>Kwalifikacja pacjenta do udziału w programie</b>	<b>Badania laboratoryjne</b>	<b>Badania inne</b>	<b>Uwagi</b>
	1. stężenie kreatyniny 2. stężenie mocznika 3. test degranulacji bazofilów (opcjonalnie)	1. badanie mikrobiologiczne potwierdzające oporność <i>P. aeruginosa</i> na kolistynę oraz potwierdzające wrażliwość drobnoustroju na tobramycynę 2. RTG klatki piersiowej 3. badanie spirometryczne przed i po podaniu kolistyny (2 mln. j.) w celu potwierdzenia nietolerancji leku 4. audiometria	

<b>Monitorowanie leczenia / termin wykonania badań</b>	<b>Badania laboratoryjne</b>	<b>Badania inne</b>	<b>Uwagi</b>
Badanie przeprowadzane po 2, 3, 5 i 6 cyklu leczenia		1. badanie mikrobiologiczne 2. badanie spirometryczne*	* badanie spirometryczne należy dodatkowo wykonać w 2 i 4 tygodniu terapii
Badanie przeprowadzanie w 48 tygodniu leczenia (po zakończeniu 6 cykli leczenia)	1. stężenie kreatyniny 2. stężenie mocznika	1. badanie mikrobiologiczne 2. badanie spirometryczne 3. badanie słuchu - audiometria	