



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum
we wskazaniach:
zakażenia u pacjentów po przeszczepie szpiku –
profilaktyka,
zakażenie Pneumocystis jirovecii u pacjentów
z niedoborami odporności – profilaktyka

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Aneks do raportu nr: BOR.434.13.2016
Raport nr: OT.4321.10.2019

Data ukończenia: 10 kwietnia 2019 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	13
3.1. Zakażenia u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka; zakażenie <i>Pneumocystis jirovecii</i> u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka	13
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	13
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy	13
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej	14
3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	17
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	17
4. Źródła	19
5. Załączniki	22
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	22
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	22

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr BOR.434.13.2016, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 150/2016 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne sulfamethoxazolium + trimethoprimum we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: zakażenia u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka, zakażenie *Pneumocystis jirovecii* u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

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

Zgodnie z Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r. we wskazaniach pozarejestacyjnych „zakażenia u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka”, „zakażenie *Pneumocystis jirovecii* u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka” refundowane są obecnie następujące produkty lecznicze:

- Bactrim (syrop 200+40 mg/5 ml),
- Biseptol (zawiesina doustna 200+40 mg/5 ml),
- Biseptol 120, 480 i 960 (tabl. 100+20 mg; tabl. 400+80 mg – dwa produkty; tabl. 800+160 mg).

Ponadto produkty lecznicze Bactrim, Biseptol oraz Biseptol 120, 480 i 960 objęte są refundacją we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniu pozarejestacyjnym „zakażenia u pacjentów leczonych cyklofosfamidem – profilaktyka”. Do wskazań rejestacyjnych powyższych leków należą:

- w przypadku produktu Bactrim (syrop):
 - zakażenie dróg oddechowych - w przypadku zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli;
 - zapalenie ucha środkowego;
 - zakażenie przewodu pokarmowego, w tym dur brzuszny i biegunki podróżnych;
 - leczenie i profilaktyka (pierwotna i wtórna) zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* u dorosłych i dzieci, w szczególności u osób z ciężkimi zaburzeniami odporności;
 - zakażenie układu moczowego i wrzód miękkiej;
- w przypadku produktu Biseptol (zawiesina doustna):
 - zakażenia dróg oddechowych – nagłe zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, jeśli są powody przemawiające za zastosowaniem sulfametoksazolu i trimetoprimu zamiast jednoskładnikowego antybiotyku;
 - zapalenie zatok, ostre zapalenie ucha środkowego – wyłącznie po badaniu bakteriologicznym;
 - ostre i przewlekłe zakażenia układu moczowego i gruczołu krokowego;
 - zakażenia przenoszone drogą płciową: wrzód miękkiej;
 - zakażenie przewodu pokarmowego: dur brzuszny i paradury, czerwonka bakteryjna, cholera (jako leczenie wspomagające obok uzupełniania płynów i elektrolitów), biegunka podróżnych wywołana przez enterotoksyczne szczepy *E.coli*;
 - inne zakażenia bakteryjne (leczenie możliwe w połączeniu z innymi antybiotykami), na przykład nokardioza;
- w przypadku produktu Biseptol (tabletki):
 - zakażenia dróg moczowych powodowane przez wrażliwe szczepy *E.coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis* i *Proteus vulgaris*;
 - ostre zapalenie ucha środkowego, powodowane przez wrażliwe szczepy *Str. pneumoniae* i *H. influenzae*, jeśli w opinii lekarza stosowanie kotrimoksazolu jest bardziej celowe niż podanie pojedynczego antybiotyku;

- zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, powodowane przez wrażliwe szczepy *Streptococcus pneumoniae* lub *H. influenzae*, jeśli w opinii lekarza zastosowanie leku złożonego jest korzystniejsze od monoterapii;
- zakażenie przewodu pokarmowego pałeczkami *Shigella*;
- mikrobiologicznie potwierdzone zapalenie płuc powodowane przez *Pneumocystis jirovecii* i zapobieganie zakażeniom tym drobnoustrojem u pacjentów ze zmniejszoną odpornością (np. AIDS);
- biegunka podróżnych u dorosłych wywołana przez enteropatogenne szczepy *E. coli*.

Jak wskazano powyżej produkty lecznicze Biseptol 120, 480 i 960 są zarejestrowane w zapobieganiu zakażeniom *Pneumocystis jirovecii* u pacjentów ze zmniejszoną odpornością, natomiast produkt leczniczy Bactrim (syrop) w profilaktyce (pierwotnej i wtórnej) zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* u dorosłych i dzieci, w szczególności u osób z ciężkimi zaburzeniami odporności. Zgodnie z informacją zamieszczoną w zaleceniach PTN 2018, najczęściej występującą postacią zakażenia *Pneumocystis jirovecii* jest śródmiąższowe zapalenie płuc, a manifestacje pozapłucne należą do bardzo rzadkich. Można więc uznać, że oba powyższe wskazania są tożsame z jednym ze wskazań stanowiących temat niniejszego opracowania – zakażenie *Pneumocystis jirovecii* u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka. Jednocześnie należy zauważyć, że produkt Biseptol (zawiesina doustna) nie jest zarejestrowany w tym wskazaniu. W związku z tym, w ramach niniejszego opracowania profilaktykę zakażeń *Pneumocystis jirovecii*, w tym zapalenia płuc wywołanego tym drobnoustrojem rozpatrywano jako wskazanie pozarejestacyjne stanowiące przedmiot oceny.

Na stronie URPL nie odnaleziono daty rejestracji produktów Bactrim (syrop) oraz Biseptol 120, Biseptol 480 i Biseptol 960 w profilaktyce zakażeń/zapalenia płuc wywołanego *Pneumocystis jirovecii*. Ponadto nie odnaleziono informacji na podstawie jakich dowodów powyższe leki zostały zarejestrowane w ww. wskazaniach.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 02.04.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji dotyczących wytycznych praktyki klinicznej w ocenianych wskazaniach względem wytycznych uwzględnionych w raporcie BOR.434.13-2016 z 2016 roku (przyjęto datę odcięcia 01.01.2016 r.).

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Onkologiczne (<https://pto.med.pl/>);
 - Polska Unia Onkologii (<http://www.puo.pl/>);
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<https://www.ptok.pl/>);
 - Polskie Towarzystwo Naukowe (www.ptnaids.pl);
- europejskie i/lub międzynarodowe:
 - National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/guidance/>);
 - National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (www.guideline.gov);
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (http://www.sign.ac.uk);
 - Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
 - New Zealand Guidelines Group (<http://www.health.govt.nz/>);
 - Tripdatabase (https://www.tripdatabase.com);
 - American Society of Clinical Oncology (<https://www.asco.org/>);
 - Radiation Therapy Oncology Group (<https://www.rtog.org/>);
 - National Cancer Institute (<https://www.cancer.gov/>);
 - Eurocare (<http://www.eurocare.it/>);
 - European Network for Information on Cancer (<https://www.enccr.eu/>);
 - National Comprehensive Cancer Network (<https://www.nccn.org/>);
 - European Society for Medical Oncology (ESMO) (www.esmo.org).

Korzystano również z wyszukiwarki Google (<https://www.google.com/>) oraz referencji doniesień odnalezionych w ramach wyszukiwania badań pierwotnych, wtórnych oraz wytycznych praktyki klinicznej. W przypadku odnalezienia kilku publikacji wytycznych tej samej organizacji dla tego samego tematu do niniejszego opracowania włączano najnowszą publikację.

W wyniku wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: zakażenie *Pneumocystis jirovecii* u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka, odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne: 1 polskie – Polskiego Towarzystwa Naukowego (PTN 2018) oraz 2 zagraniczne – Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America (CDCP 2019) i European AIDS Clinical Society (EACS 2018).

Wszystkie spośród odnalezionych wytycznych wskazują, iż rozpoczęcie profilaktyki zapalenia płuc wywołanego *Pneumocystis jirovecii* (pneumocytozy, ang. pneumocystis pneumonia, PCP) u młodzieży i dorosłych zakażonym wirusem HIV zależy od stężenia (lub prognozy procentowego) limfocytów CD4, natomiast u dzieci niezależnie od tego stężenia. Zidentyfikowane w ramach wyszukiwania wytyczne rekomendują stosowanie sulfametoksazolu z trimetoprimem (SMX-TMP) w profilaktyce pierwotnej i wtórnej pneumocytozy. Zalecane są trzy schematy dawkowania SMX-TMP: tabletki o podwójnej mocy (800 mg dla SMX, 160 mg dla TMP) raz na dobę przez 3 dni w tygodniu lub codziennie albo tabletki o pojedynczej mocy (400 mg dla SMX, 80 mg dla TMP) codziennie raz na dobę. U dzieci stosuje się TMP/SMX przez 3 kolejne dni tygodnia w dawce SMX 750 mg/m²/dobę i TMP 150 mg/m²/dobę, w 2 dawkach podzielonych. Wytyczne CDCP 2019 wskazują ponadto, iż terapia SMX-TMP w dawce o podwójnej mocy stosowana raz dziennie zapewni ochronę zarówno przed toksoplazmozą jak i przed wieloma zakażeniami bakteryjnymi układu oddechowego.

Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują, że w przypadku nietolerancji na którykolwiek ze składników terapii SMX-TMP można zastosować: dapsonę, atawakwon, penatmidynę w areozolu lub skojarzenia: dapsonę+pirymetamina+leukoworyna, atowakwon+leukoworyna z lub bez pirymetaminy lub klindamycyna+prymachina (zalecane przez wytyczne PTN 2018 i CDCP 2019 w szczególnych przypadkach).

W wyniku wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: zakażenia u pacjentów po przeszczepieniu szpiku – profilaktyka, odnaleziono 3 zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej: FHCRC 2019, Ullmann 2016 i ECIL 2016 (wytyczne dotyczące również profilaktyki infekcji u chorych na nowotwory hematologiczne).

Wytyczne FHCRC 2019 rekomendują stosowanie SMX-TMP u pacjentów po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, ang. hematopoietic stem cell transplantation) w ramach I rzutu profilaktyki PCP oraz profilaktyki zakażeń bakteriami otoczkowymi. W wytycznych Ullmann 2016 stosowanie SMX-TMP jest zalecane u pacjentów po allo-HSCT w ramach profilaktyki PCP oraz toksoplazmozy. Natomiast wytyczne ECIL 2016 rekomendują stosowanie SMX-TMP w ramach I linii profilaktyki PCP u dzieci i dorosłych m.in.: po HSCT lub chorujących na ostrą białaczkę limfoblastyczną. Jako alternatywę dla SMX-TMP w II linii profilaktyki wytyczne wskazują: dapsonę, atowakwon, dożylną pentamidynę lub penicylinę w przypadku profilaktyki zakażeń bakteriami otoczkowymi.

Wszystkie odnalezione wytyczne odnoszą się jedynie do SMX-TMP w postaci tabletek, bądź przedstawiają zalecane dawkowanie w postaci mg leku na kg masy ciała nie odnosząc się bezpośrednio do postaci leku.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Zakażenie <i>Pneumocystis jirovecii</i> u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka	
<p>Polskie Towarzystwo Naukowe (PTN) - AIDS, 2018 polskie</p>	<p>Wytyczne dotyczą zasad opieki nad osobami zakażonymi wirusem niedoboru odporności (HIV, ang. human immunodeficiency virus)</p> <p>Profilaktykę pneumocystozy (PCP, ang. <i>Pneumocystis pneumonia</i>, zapalenie płuc wywołane zakażeniem <i>Pneumocystis jirovecii</i>) rozpoczyna się u wszystkich niemowląt wysokiego ryzyka transmisji wertykalnej od 5. tygodnia życia. Należy ją stosować do czasu wykluczenia zakażenia.</p> <p>U dziecka z potwierdzonym zakażeniem HIV profilaktykę PCP stosuje się przez cały pierwszy rok życia, niezależnie od wartości limfocytów CD4. Profilaktyka pierwotna PCP dotyczy wszystkich dzieci >1. roku życia z głębokim niedoborem odporności. Odstawienie profilaktyki pierwotnej jest możliwe po co najmniej 6-miesięcznym leczeniu kombinowaną terapią antyretrowirusową cART (ang. combined antiretroviral therapy), po rekonstrukcji immunologicznej, gdy pacjent jest stabilny i ma prawidłowy poziom CD4 w 2 kolejnych badaniach (minimum przez 6 miesięcy).</p> <p>Zaleca się zastosowanie profilaktyki pierwotnej u wszystkich pacjentów z liczbą limfocytów CD4 <200 komórek/μl lub odsetkiem limfocytów CD4 <14%, nawracającą grzybicą jamy ustnej i gardła, innymi zakażeniami oportunistycznymi wskazującymi na AIDS oraz w przypadku braku możliwości regularnego monitorowania co 1-3 miesiące liczby CD4, gdy wynosi ona 200-250 komórek/μl.</p> <p>Profilaktyka wtórna dotyczy pacjentów po przebytej PCP. Skuteczna terapia lekami antyretrowirusowymi pozwala na odstawienie profilaktyki PCP u pacjentów stabilnych przez 6 miesięcy z nieoznaczalną wiramią i bez głębokiego niedoboru odporności.</p> <p>W profilaktyce pierwotnej i wtórnej stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trimetoprim-Sulfametoksazol (TMP-SMX) 960 mg 1 x na dobę – preferowany schemat profilaktyczny, profilaktyka toksoplazmozy i niektórych bakteryjnych zapaleń płuc, • Trimetoprim-Sulfametoksazol (TMP-SMX) 480 mg 1 x na dobę, • Trimetoprim-Sulfametoksazol (TMP-SMX) 960 mg 1 tabletkę 3 x w tygodniu. <p>Alternatywnie można stosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dapsonę 50 mg 1x na dobę + Pirymetamina 50 mg 1x w tygodniu + Lecoworyna 30 mg 1x w tygodniu, • Dapsonę 100 mg 1 x na dobę, • Atowakwon 750 mg 2 x na dobę, • Pentamidyna 300 mg 1x w miesiącu, • Klindamycyna 600-900 mg 4-3 x na dobę + Prymachina 15-30 mg/dobę. <p>U dzieci w profilaktyce pierwotnej i wtórnej stosuje się kotrimoksazol (Trimetoprim-Sulfametoksazol, TMP/SMX) doustnie przez 3 kolejne dni tygodnia w dawce TMP 150 mg/m²/dobę-SMX 750 mg/m²/dobę, w 2 dawkach podzielonych. W przypadku uczulenia na kotrimoksazol alternatywnie można stosować dapsonę (u dzieci \geq 1 miesiąca życia) 2 mg/kg/1x dziennie (max. 100 mg), lub 4 mg/kg 1x w tygodniu (max. 200 mg). W dalszej kolejności: atowakwon i pentamidyna (w nebulizacji dla dzieci starszych).</p> <p>Stosowanie profilaktyki można zakończyć, gdy liczba limfocytów CD4 >200 komórek/μl utrzymuje się przez 3 miesiące. Wskazane jest ponowne zastosowanie profilaktyki w przypadku spadku liczby limfocytów CD4 <200 komórek/μl.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje						
	<p>Można również rozważyć zakończenie profilaktyki pierwotnej u pacjentów z liczbą limfocytów CD4 w przedziale 100-200 komórek/μl pod warunkiem skutecznie prowadzonej terapii z nieoznaczalną wiramią w okresie 6 miesięcy. Powtórne wystąpienie pneumocystozowego zapalenia płuc u pacjenta z liczbą limfocytów CD4 > 200 komórek/μl stanowi wskazanie do zastosowania profilaktyki do końca życia, chociaż dane dotyczące celowości takiego postępowania są ograniczone.</p> <p><i>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</i> brak informacji.</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> brak informacji.</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> brak informacji.</p>						
<p>Centers for Disease Control and Prevention (CDCP), National Institutes of Health, HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, 2019 amerykańskie</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia oraz zapobiegania infekcjom oportunistycznym u młodzieży i dorosłych zakażonych wirusem niedoboru odporności (HIV)</p> <p>Grzyby <i>Pneumocystis irovecii</i> mogą zostać oznaczone ilościowo w powietrzu w pobliżu pacjentów z zapaleniem płuc wywołanym tym drobnoustrojem (PCP, ang. pneumocystis pneumonia). Choć odkrycie to silnie sugeruje korzystny wpływ izolowania pacjentów z PCP od pacjentów z wysokim ryzykiem zachorowania na PCP, to jednak brak jest wystarczających dowodów, aby wprowadzić izolację tych pacjentów jako standardową praktykę w celu zapobiegania PCP (IIIC).</p> <p>➤ Profilaktyka pierwotna</p> <p>Młodzież i dorośli z HIV, łącznie z kobietami w ciąży oraz pacjentami poddawani terapii antyretrowirusowej (ART) z wartością limfocytów CD4 wynoszącą <200 komórek/mm³ powinni otrzymać chemoprofilaktykę przeciwko PCP (AI). Chemoprofilaktykę powinno się rozważyć również u pacjentów z wynikiem limfocytów CD4 poniżej 14% (BII). Jeżeli istnieje konieczność przerwania ART, a częste monitorowanie (np. co 3 miesiące) CD4 jest niemożliwe, niektórzy eksperci zalecają chemoprofilaktykę PCP przy wyniku CD4 \geq200 komórek/mm³ ale poniżej 250 komórek/mm³ (BII). Pacjenci otrzymujący pirymetaminę z sulfadiazyną w leczeniu lub tłumieniu toksoplazmozy nie wymagają dodatkowej profilaktyki PCP (AII).</p> <p>Sulfametoksazol z trimetoprimem (SMX-TMP) jest zalecany w profilaktyce PCP (AI). Preferowany schemat leczenia to jedna tabletkę SMX-TMP dziennie o podwójnej mocy (DS, ang. double-strength) (AI), chociaż jedna tabletkę dziennie o pojedynczej mocy (SS, ang. single-strength) jest również skuteczna i może być lepiej tolerowana niż tabletkę o podwójnej mocy (AI). Skuteczny jest również schemat dawkowania: jedna tabletkę dziennie SMX-TMP o podwójnej mocy (DS) trzy razy w tygodniu (BI).</p> <p>Tabletkę SMX-TMP DS stosowana raz dziennie zapewnia ochronę zarówno przed toksoplazmą jak i przed wieloma zakażeniami bakteryjnymi układu oddechowego. Mniejsze dawki SMX-TMP prawdopodobnie również zapewniają taką ochronę, ale dane na ten temat są niedostępne. Chemoprofilaktyka SMX-TMP powinna być kontynuowana, jeśli to możliwe, u pacjentów u których nie wystąpiły działania niepożądane niezagrożające życiu. U pacjentów, u których przerwano terapię TMP-SMX z powodu łagodnych działań niepożądanych należy rozważyć ponowne rozpoczęcie terapii po ustąpieniu objawów (AII). Terapia SMX-TMP powinna być przerwana (bez możliwości jej ponowienia) u pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane zagrażające życiu takie jak zespół Stevens-Johnson lub toksyczna martwica naskórka (AIII). Pacjenci, którzy doświadczyli działań niepożądanych takich jak: gorączka, wysypka, mogą lepiej tolerować terapię SMX-TMP w schemacie stopniowego zwiększania dawki (BI) lub jeżeli terapia podawana jest w mniejszej dawce lub z mniejszą częstością (CIII). Aż 70% pacjentów może lepiej tolerować wyżej opisane schematy wznowienia terapii.</p> <p>Dla pacjentów, którzy nie tolerują terapii SMX-TMP alternatywne metody profilaktyki to: dapsone (BI), dapsone+pirymetamina+leukoworyna (BI), pentamidynę w aerozolu podawaną przez nebulizator „Respigard II” i atowakwon (BI). Atowakwon jest równie skuteczny jak pentamidyna w aerozolu lub dapsone, ale znacznie droższy od innych schematów leczenia. W przypadku pacjentów seropozytywnych względem <i>Toxoplasma gondii</i>, którzy nie tolerują SMX-TMP rekomendowana jest alternatywna metoda profilaktyki PCP i toksoplazmozy tj. dapsone+pirymetamina+leukoworyna (BI) lub atowakwon z lub bez pirymetaminy plus leukoworyną (CIII).</p> <p>Poniższe schematy nie mogą być zalecane jako alternatywa dla SMX-TMP, ponieważ dane dotyczące ich skuteczności w profilaktyce PCP są niewystarczające:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pentamidyna w aerozolu podawana z urządzenia do atomizacji innego niż nebulizator Respigard II, • Okresowo podawana pozajelitowo pentamidyna, • Doustna klindamycyna+prymachina. <p>Lekarze mogą jednak rozważyć użycie ww. środków w sytuacjach, w których SMX-TMP lub zalecane alternatywne schematy profilaktyczne nie mogą być podawane lub nie są tolerowane (CIII).</p> <p>➤ Profilaktyka wtórna</p> <p>Wtórna profilaktyka PCP z zastosowaniem SMX-TMP powinna być rozpoczęta natychmiast po zakończeniu leczenia PCP i stosowana do czasu aż w wyniku stosowania ART odtworzona zostanie odporność pacjenta (AI). Dla pacjentów, którzy nie tolerują SMX-TMP alternatywami są dapsone, dapsone+pirymetamina+leukoworyna, atowakwon i pentamidyna w aerozolu.</p> <p>Zalecenia dla kobiet w ciąży</p> <p>Zalecenia terapeutyczne PCP dla kobiet w ciąży są takie same jak dla kobiet nie będących w ciąży. W pierwszej kolejności zalecana jest terapia SMX-TMP, choć inne terapie również mogą być zastosowane w przypadku braku tolerancji lub braku odpowiedzi na terapię SMX-TMP (AI).</p> <p><i>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</i></p> <table border="0"> <tr> <td data-bbox="405 1921 766 1951">Siła rekomendacji</td> <td data-bbox="826 1921 1011 1951">Jakość dowodów</td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1957 766 1986">A – Silna rekomendacja</td> <td data-bbox="826 1957 1461 2009">I – jedno (lub więcej) badanie randomizowane z wynikami klinicznymi i zwalidowanymi punktami laboratoryjnymi</td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 2016 766 2045">B – Umiarkowana siła rekomendacji</td> <td data-bbox="826 2016 1461 2045">II – jedno (lub więcej) dobrze zaprojektowane,</td> </tr> </table>	Siła rekomendacji	Jakość dowodów	A – Silna rekomendacja	I – jedno (lub więcej) badanie randomizowane z wynikami klinicznymi i zwalidowanymi punktami laboratoryjnymi	B – Umiarkowana siła rekomendacji	II – jedno (lub więcej) dobrze zaprojektowane,
Siła rekomendacji	Jakość dowodów						
A – Silna rekomendacja	I – jedno (lub więcej) badanie randomizowane z wynikami klinicznymi i zwalidowanymi punktami laboratoryjnymi						
B – Umiarkowana siła rekomendacji	II – jedno (lub więcej) dobrze zaprojektowane,						

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																												
	<p><i>nierandomizowane badanie kliniczne, lub kohortowe badania obserwacyjne, z długoterminowymi wynikami dla klinicznych punktów końcowych</i></p> <p><i>C – Opcjonalna rekomendacja III – Opinia eksperta</i></p> <p><i>Konflikt interesów: Wszyscy członkowie panelu złożyli pisemne oświadczenie finansowe (pełna lista konfliktów jest dostępna w Appendix C wytycznych); część autorów miało konflikt interesów</i></p> <p><i>Źródło finansowania: The Office of AIDS Research, the National Institutes of Health</i></p>																												
<p>European AIDS Clinical Society (EACS), 2018 europejskie</p>	<p>Wytyczne dotyczą opieki medycznej nad pacjentami zakażonymi wirusem HIV, w tym zaleceń dotyczących monitorowania, diagnostyki i leczenia chorób współistniejących, zakażeń i chorób oportunistycznych</p> <ul style="list-style-type: none"> Profilaktyka pierwotna i wtórna zapalenia płuc wywołanego zakażeniem <i>Pneumocystis jirovecii</i> <p>Leczenie należy rozpocząć m.in.: jeżeli stężenie CD4 <200 komórek/μl lub procentowo <14%. Leczenie należy zakończyć w przypadku profilaktyki pierwotnej m.in. gdy stężenie CD4 >200 komórek/μl przez 3 miesiące; w przypadku profilaktyki wtórnej gdy stężenie CD4 <200 komórek/μl i nie stwierdzono obciążenia wirusem HIV przez 3 miesiące.</p> <table border="1" data-bbox="400 678 1460 1467"> <thead> <tr> <th data-bbox="400 678 587 734">Serologia dla toksoplazmozy</th> <th data-bbox="587 678 667 734">Lek</th> <th data-bbox="667 678 1257 734">Dawka</th> <th data-bbox="1257 678 1460 734">Komentarz</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="400 734 587 958">Pozytywna lub negatywna</td> <td data-bbox="587 734 667 958">SMX-TMP</td> <td data-bbox="667 734 1257 958"> <ul style="list-style-type: none"> 1 tabletka o podwójnej mocy (DS, 800/160 mg), doustnie, 3 razy w tygodniu lub 1 tabletka o pojedynczej mocy (SS, 400/80 mg), doustnie, 1 raz dziennie lub 1 tabletka DS, doustnie, 1 raz dziennie </td> <td data-bbox="1257 734 1460 958">-</td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 958 587 1093">Negatywna</td> <td data-bbox="587 958 667 1093">pentamidyna</td> <td data-bbox="667 958 1257 1093">300 mg w roztworze 6 ml, 1 inhalacja na miesiąc</td> <td data-bbox="1257 958 1460 1093">Nie zapobiega rzadkim pozapłucnym manifestacjom <i>P. jirovecii</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 1093 587 1160">Negatywna</td> <td data-bbox="587 1093 667 1160">dapsone</td> <td data-bbox="667 1093 1257 1160">100 mg, doustnie, 1 raz dziennie</td> <td data-bbox="1257 1093 1460 1160">Ocena pod kątem niedoboru G6PD</td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 1160 587 1227">Negatywna</td> <td data-bbox="587 1160 667 1227">atowakwon w postaci zawiesiny</td> <td data-bbox="667 1160 1257 1227">1500 mg, doustnie, 1 raz dziennie w trakcie posiłku</td> <td data-bbox="1257 1160 1460 1227"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 1227 587 1339">Pozytywna</td> <td data-bbox="587 1227 667 1339">dapsone +pirymetamina +leukoworyna</td> <td data-bbox="667 1227 1257 1339">200 mg, doustnie, 1 raz w tygodniu 75 mg, doustnie, 1 raz w tygodniu 25-30 mg, doustnie, 1 raz w tygodniu</td> <td data-bbox="1257 1227 1460 1339">Ocena pod kątem niedoboru G6PD</td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 1339 587 1467">Pozytywna</td> <td data-bbox="587 1339 667 1467">atowakwon w postaci zawiesiny +/-pirymetamina +leukoworyna</td> <td data-bbox="667 1339 1257 1467">1500 mg, doustnie, 1 raz dziennie w trakcie posiłku 75 mg, doustnie, 1 raz w tygodniu 25-30 mg, doustnie, 1 raz w tygodniu</td> <td data-bbox="1257 1339 1460 1467">- - -</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Siła rekomendacji i jakość dowodów: brak informacji.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p>	Serologia dla toksoplazmozy	Lek	Dawka	Komentarz	Pozytywna lub negatywna	SMX-TMP	<ul style="list-style-type: none"> 1 tabletka o podwójnej mocy (DS, 800/160 mg), doustnie, 3 razy w tygodniu lub 1 tabletka o pojedynczej mocy (SS, 400/80 mg), doustnie, 1 raz dziennie lub 1 tabletka DS, doustnie, 1 raz dziennie 	-	Negatywna	pentamidyna	300 mg w roztworze 6 ml, 1 inhalacja na miesiąc	Nie zapobiega rzadkim pozapłucnym manifestacjom <i>P. jirovecii</i>	Negatywna	dapsone	100 mg, doustnie, 1 raz dziennie	Ocena pod kątem niedoboru G6PD	Negatywna	atowakwon w postaci zawiesiny	1500 mg, doustnie, 1 raz dziennie w trakcie posiłku		Pozytywna	dapsone +pirymetamina +leukoworyna	200 mg, doustnie, 1 raz w tygodniu 75 mg, doustnie, 1 raz w tygodniu 25-30 mg, doustnie, 1 raz w tygodniu	Ocena pod kątem niedoboru G6PD	Pozytywna	atowakwon w postaci zawiesiny +/-pirymetamina +leukoworyna	1500 mg, doustnie, 1 raz dziennie w trakcie posiłku 75 mg, doustnie, 1 raz w tygodniu 25-30 mg, doustnie, 1 raz w tygodniu	- - -
Serologia dla toksoplazmozy	Lek	Dawka	Komentarz																										
Pozytywna lub negatywna	SMX-TMP	<ul style="list-style-type: none"> 1 tabletka o podwójnej mocy (DS, 800/160 mg), doustnie, 3 razy w tygodniu lub 1 tabletka o pojedynczej mocy (SS, 400/80 mg), doustnie, 1 raz dziennie lub 1 tabletka DS, doustnie, 1 raz dziennie 	-																										
Negatywna	pentamidyna	300 mg w roztworze 6 ml, 1 inhalacja na miesiąc	Nie zapobiega rzadkim pozapłucnym manifestacjom <i>P. jirovecii</i>																										
Negatywna	dapsone	100 mg, doustnie, 1 raz dziennie	Ocena pod kątem niedoboru G6PD																										
Negatywna	atowakwon w postaci zawiesiny	1500 mg, doustnie, 1 raz dziennie w trakcie posiłku																											
Pozytywna	dapsone +pirymetamina +leukoworyna	200 mg, doustnie, 1 raz w tygodniu 75 mg, doustnie, 1 raz w tygodniu 25-30 mg, doustnie, 1 raz w tygodniu	Ocena pod kątem niedoboru G6PD																										
Pozytywna	atowakwon w postaci zawiesiny +/-pirymetamina +leukoworyna	1500 mg, doustnie, 1 raz dziennie w trakcie posiłku 75 mg, doustnie, 1 raz w tygodniu 25-30 mg, doustnie, 1 raz w tygodniu	- - -																										
Zakażenia u pacjentów po przeszczepieniu szpiku – profilaktyka																													
<p>Fred Hutchinson Cancer Research Center (FHCRC)/ Seattle Cancer Care Alliance, 2019 amerykańskie</p>	<p>Wytyczne dotyczą opieki medycznej nad pacjentami po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych</p> <p>Wszyscy biorcy przeszczepu mają spadek odporności, w szczególności w pierwszych 6-12 miesiącach po transplantacji. Bakteryjne, grzybicze oraz wirusowe infekcje występują najczęściej w tym okresie. Po około roku od przeszczepu u większości pacjentów następuje regeneracja układu immunologicznego.</p> <p>Zapalenie płuc wywołane <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP)</p> <p>Wszyscy pacjenci powinni otrzymywać leki profilaktycznie przeciwko PCP przez co najmniej 6 miesięcy po przeszczepie. Preferowanym lekiem jest sulfametoksazol z trimetoprimem (SMX-TMP) podawany w następujący sposób:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dorośli: jedna tabletka o podwójnej mocy (DS), doustnie, dwa razy dziennie, przez dwa kolejne dni w tygodniu; Dzieci ≥ 20 kg: jedna tabletka o pojedynczej mocy (SS), doustnie, dwa razy dziennie, przez dwa kolejne dni w tygodniu; Dzieci ≤ 20 kg: 5 mg/kg/dzień TMP w dwóch dawkach podzielonych, przez dwa kolejne dni w tygodniu. 																												

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Pacjenci uczuleni na sulfametaksazol powinni być odczulani jeśli jest to możliwe. Jeżeli odczulanie nie jest możliwe, należy podać dapsone doustnie w dawce 50 mg dwa razy dziennie dla pacjentów dorosłych i 1 mg/kg/dzień w dwóch dawkach podzielonych (do 100 mg/dobę) dla dzieci. Przed rozpoczęciem terapii z zastosowaniem dapsone należy wykluczyć niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD).</p> <p>Pacjentom, którzy nie tolerują leku Bactrim (SMX-TMP) a bo dapsone, można podać atowakwon lub dożylnie pentamidynę w następujących dawkach:</p> <p>Atowakwon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dorośli i pacjenci pediatryczni >50kg: 1500 mg, doustna zawiesina, raz dziennie, razem z posiłkiem; • Pacjenci pediatryczni ≤50 kg: 30 mg/kg, raz dziennie, razem z posiłkiem. <p>Pentamidyna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci pediatryczni <24. miesiąca: 4 mg/kg/dobę (maksymalna dawka 300 mg), dożylnie przez 90 minut co dwa tygodnie; • Pacjenci pediatryczni ≥2 lat: 4 mg/kg/dobę (maksymalna dawka 300 mg), dożylnie przez 90 minut co cztery tygodnie, • Dorośli: 300 mg, dożylnie przez 90 minut, co cztery tygodnie. <p><u>Bakterie otoczkowe</u></p> <p>Rodzaje: <i>Streptococcus pneumoniae</i> (dwoinka zapalenia płuc), <i>Haemophilus influenzae</i> (paleczka hemofilna) i <i>Neisseria meningitidis</i> (dwoinka zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych).</p> <p>Pacjenci z przewlekłą chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD, ang. graft-versus-host disease) są wysoce podatni na nawracające infekcje bakteryjne szczególnie bakteriami otoczkowymi. Zalecana jest u tych pacjentów długoterminowa chemoprofilaktyka. Ze względu na pojawienie się oporności na penicylinę (i jednoczesną potrzebę profilaktyki PCP u tych pacjentów), sulfametoksazol z trimetoprimem (TMP-SMX) jest zalecany jako lek pierwszego rzutu w ramach chemoprofilaktyki infekcji bakteriami otoczkowymi. Jeśli SMX-TMP jest nietolerowany, zalecany jest dapsone.</p> <p>Profilaktyka względem zakażeń bakteriami otoczkowymi powinna być rozważona również u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bez choroby GVHD, ale otrzymujących glikokortykosteroidy lub inne leki immunosupresyjne; • Ze stałymi lub nawracającymi manifestacjami przewlekłej choroby GVHD, ale nieprzyjmujących leków immunosupresyjnych; • Leczonych w przypadku nawrotu lub progresywnej choroby nowotworowej po transplantacji; • W wieku powyżej 65 lat po allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. <p>SMX-TMS DS w pojedynczym podaniu dziennie jest odpowiednia aby zapobiegać zarówno PCP jak i zakażeniom bakteriami otoczkowymi u dorosłych.</p> <p>W przypadku alergii na sulfonamidy, w profilaktyce zakażeń bakteriami otoczkowymi zaleca się stosowanie penicyliny VK. U pacjentów przyjmujących penicylinę VK zamiast SMX-TMP wymagane jest podanie dodatkowej profilaktyki przeciwko PCP.</p> <p>Dawkowanie penicyliny VK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dorośli i dzieci ≥60 kg: 750 mg, doustnie, dwa razy dziennie; • Dorośli <60 kg i dzieci (40-60 kg): 500 mg, doustnie, dwa razy dziennie; • Dzieci 20-40 kg: 250 mg, doustnie, dwa razy dziennie; • Dzieci <20 kg: 125 mg, doustnie, dwa razy dziennie (lub 50 mg/kg/dzień) <p><u>Profilaktyka przeciw infekcjom grzybiczym</u></p> <p>Standardem postępowania w profilaktyce zakażeń grzybiczych jest podawanie flukonazolu (400 mg/dobę) do 75. dnia po allogenicznym przeszczepieniu szpiku lub autologicznym przeszczepieniu komórek CD34 lub do ustąpienia zapalenia śluzówki po autologicznym przeszczepieniu komórek bez wcześniejszej selekcji. Wykazano, iż powyższa terapia zapobiega występowaniu kandydemii i śmierci wywołanej kandydemią. Flukonazon nie zapobiega infekcjom wywołanym grzybem <i>Aspergillus</i> i innymi gatunkami pleśni.</p> <p><u>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</u> brak informacji.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</p>
<p>Ullmann 2016 (Infectious Diseases Working Party of the German Society for Hematology and Medical Oncology, German Working Group for Blood and Marrow Transplantation) niemieckie</p>	<p>Wytyczne dotyczą zapobiegania infekcjom u pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych (allo-HSCT)</p> <p>➤ <u>Profilaktyka infekcji bakteryjnych</u></p> <p>Autorzy wytycznych rekomendują procedurę przesiewową w kierunku bakterii wieloopornych, zwłaszcza w przypadku ośrodków o wysokim stopniu występowania tych drobnoustrojów (BII). W ośrodkach o niskim odsetku wieloopornych bakterii Gram ujemnych, profilaktyka przeciwbakteryjna pozostaje odpowiednim środkiem do zapobiegania wystąpienia posocznicy wywołanej bakteriami Gram ujemnymi podczas neutropenii (Allr). Selekcja antybiotyków powinna opierać się na lokalnych wzorcach oporności na antybiotyk. U pacjentów z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD), stosujących terapię immunosupresyjną profilaktyka antybiotykami skierowana przeciwko bakteriom tj. <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Haemophilus influenzae</i> może okazać się przydatna aż do zastosowania szczepień (BIII). U pacjentów bez przewlekłej choroby GVHD nie zaleca się ogólnoustrojowej profilaktyki antybiotykowej po odtworzeniu neutrofilii (DIII).</p> <p>➤ <u>Profilaktyka PCP (<i>Pneumocystis pneumonia</i>)</u></p> <p>Profilaktyka przeciw PCP jest zalecana przez co najmniej 6 pierwszych miesięcy po przeszczepie (All). Wszyscy pacjenci przyjmujący leczenie immunosupresyjne lub mający chorobę GVHD powinni przyjmować profilaktykę PCP. Profilaktyka może zostać przerwana, jeżeli zakończona jest terapia immunosupresyjna lub</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje							
	nie ma oznak GVHD (zakładając, że stężenie limfocytów CD4 $\geq 200\mu\text{L}$) (BII ₁).							
	Leczeniem z wyboru jest terapia skojarzona sulfametoksazolem (400 mg) i trimetoprimem (80 mg) raz dziennie przez 3 dni w tygodniu (AII₁). W przypadku nietolerancji SMX-TMP należy podać pentamidyne w areozolu (300 mg) co 4 tygodnie (BII ₁) lub atawakwon (750 lub 1500 mg dziennie) (BII ₁). Dapsone nie jest rekomendowany (DII ₁)							
	➤ <u>Profilaktyka przeciwgrzybicza po allo-HSCT</u>							
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="389 412 638 524">Cel</th> <th data-bbox="638 412 925 524">Interwencja</th> <th data-bbox="925 412 1133 524">Siła rekomendacji i jakość dowodów</th> <th data-bbox="1133 412 1477 524">Komentarz</th> </tr> </thead> </table>				Cel	Interwencja	Siła rekomendacji i jakość dowodów	Komentarz
	Cel	Interwencja	Siła rekomendacji i jakość dowodów	Komentarz				
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="389 524 638 613"></td> <td data-bbox="638 524 925 613">Worykonazaol, 200 mg, 2 razy dziennie, doustnie lub dożylnie</td> <td data-bbox="925 524 1133 613">C I</td> <td data-bbox="1133 524 1477 613">Brak różnic w porównaniu z flukonazolem</td> </tr> </table>					Worykonazaol, 200 mg, 2 razy dziennie, doustnie lub dożylnie	C I	Brak różnic w porównaniu z flukonazolem
		Worykonazaol, 200 mg, 2 razy dziennie, doustnie lub dożylnie	C I	Brak różnic w porównaniu z flukonazolem				
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="389 613 638 703">Zapobieganie infekcjom pleśnią, bez GVHD, 1-100 dni</td> <td data-bbox="638 613 925 703">Posakonazol zawiesina, 200 mg, 3 razy dziennie</td> <td data-bbox="925 613 1133 703">BII₁</td> <td data-bbox="1133 613 1477 703">Poprawa OS w AML/MDS podczas neutropenii, 300 mg, raz dziennie, wykazano lepszą biodostępność</td> </tr> </table>				Zapobieganie infekcjom pleśnią, bez GVHD, 1-100 dni	Posakonazol zawiesina, 200 mg, 3 razy dziennie	BII ₁	Poprawa OS w AML/MDS podczas neutropenii, 300 mg, raz dziennie, wykazano lepszą biodostępność
	Zapobieganie infekcjom pleśnią, bez GVHD, 1-100 dni	Posakonazol zawiesina, 200 mg, 3 razy dziennie	BII ₁	Poprawa OS w AML/MDS podczas neutropenii, 300 mg, raz dziennie, wykazano lepszą biodostępność				
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="389 703 638 757"></td> <td data-bbox="638 703 925 757">Mikafungina, 50 mg dziennie</td> <td data-bbox="925 703 1133 757">CI</td> <td data-bbox="1133 703 1477 757">Tyko w trakcie neutropenii</td> </tr> </table>					Mikafungina, 50 mg dziennie	CI	Tyko w trakcie neutropenii
		Mikafungina, 50 mg dziennie	CI	Tyko w trakcie neutropenii				
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="389 757 638 869"></td> <td data-bbox="638 757 925 869">Intrakonazol zawiesina, 2,5-7,5 mg/kg lub kapsułki</td> <td data-bbox="925 757 1133 869">CI</td> <td data-bbox="1133 757 1477 869">Podawane do 180. dnia jeżeli GVHD zostało zdiagnozowane, wyższa toksyczność w porównaniu z flukonazolem,</td> </tr> </table>					Intrakonazol zawiesina, 2,5-7,5 mg/kg lub kapsułki	CI	Podawane do 180. dnia jeżeli GVHD zostało zdiagnozowane, wyższa toksyczność w porównaniu z flukonazolem,
		Intrakonazol zawiesina, 2,5-7,5 mg/kg lub kapsułki	CI	Podawane do 180. dnia jeżeli GVHD zostało zdiagnozowane, wyższa toksyczność w porównaniu z flukonazolem,				
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="389 869 638 922"></td> <td data-bbox="638 869 925 922">Flukonazol 400 mg/dziennie</td> <td data-bbox="925 869 1133 922">AI</td> <td data-bbox="1133 869 1477 922">Poprawa przeżycia</td> </tr> </table>					Flukonazol 400 mg/dziennie	AI	Poprawa przeżycia
		Flukonazol 400 mg/dziennie	AI	Poprawa przeżycia				
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="389 922 638 1012"></td> <td data-bbox="638 922 925 1012">Worykonazaol, 200 mg, 2 razy dziennie, doustnie lub dożylnie</td> <td data-bbox="925 922 1133 1012">BII₁</td> <td data-bbox="1133 922 1477 1012">Również aktywne przeciwko pleśni, brak różnic w badaniu w porównaniu z flukonazolem</td> </tr> </table>					Worykonazaol, 200 mg, 2 razy dziennie, doustnie lub dożylnie	BII ₁	Również aktywne przeciwko pleśni, brak różnic w badaniu w porównaniu z flukonazolem
		Worykonazaol, 200 mg, 2 razy dziennie, doustnie lub dożylnie	BII ₁	Również aktywne przeciwko pleśni, brak różnic w badaniu w porównaniu z flukonazolem				
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="389 1012 638 1102">Zapobieganie inwazyjnym <i>Candida</i> u pacjentów bez GVHD, 1-100 dni</td> <td data-bbox="638 1012 925 1102">Posakonazol zawiesina, 200 mg, 3 razy dziennie</td> <td data-bbox="925 1012 1133 1102">BII₁</td> <td data-bbox="1133 1012 1477 1102">Również aktywne przeciwko pleśni, 300 mg, raz dziennie, wykazano lepszą biodostępność</td> </tr> </table>				Zapobieganie inwazyjnym <i>Candida</i> u pacjentów bez GVHD, 1-100 dni	Posakonazol zawiesina, 200 mg, 3 razy dziennie	BII ₁	Również aktywne przeciwko pleśni, 300 mg, raz dziennie, wykazano lepszą biodostępność
	Zapobieganie inwazyjnym <i>Candida</i> u pacjentów bez GVHD, 1-100 dni	Posakonazol zawiesina, 200 mg, 3 razy dziennie	BII ₁	Również aktywne przeciwko pleśni, 300 mg, raz dziennie, wykazano lepszą biodostępność				
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="389 1102 638 1155"></td> <td data-bbox="638 1102 925 1155">Mikafungina, 50 mg dziennie</td> <td data-bbox="925 1102 1133 1155">BII₁</td> <td data-bbox="1133 1102 1477 1155">Również aktywne przeciwko pleśni, tylko w trakcie neutropenii</td> </tr> </table>					Mikafungina, 50 mg dziennie	BII ₁	Również aktywne przeciwko pleśni, tylko w trakcie neutropenii
		Mikafungina, 50 mg dziennie	BII ₁	Również aktywne przeciwko pleśni, tylko w trakcie neutropenii				
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="389 1155 638 1245"></td> <td data-bbox="638 1155 925 1245">Intrakonazol zawiesina, 2,5-7,5 mg/kg lub kapsułki</td> <td data-bbox="925 1155 1133 1245">CI</td> <td data-bbox="1133 1155 1477 1245">j.w.</td> </tr> </table>					Intrakonazol zawiesina, 2,5-7,5 mg/kg lub kapsułki	CI	j.w.
	Intrakonazol zawiesina, 2,5-7,5 mg/kg lub kapsułki	CI	j.w.					
<table border="1"> <tr> <td data-bbox="389 1245 638 1357">Zapobieganie inwazyjnej Aspergiliozie podczas GVHD</td> <td data-bbox="638 1245 925 1357">Posakonazol zawiesina, 200 mg, 3 razy dziennie</td> <td data-bbox="925 1245 1133 1357">AI</td> <td data-bbox="1133 1245 1477 1357">Poprawa przeżycia, 300 mg, raz dziennie, wykazano lepszą biodostępność</td> </tr> </table>				Zapobieganie inwazyjnej Aspergiliozie podczas GVHD	Posakonazol zawiesina, 200 mg, 3 razy dziennie	AI	Poprawa przeżycia, 300 mg, raz dziennie, wykazano lepszą biodostępność	
Zapobieganie inwazyjnej Aspergiliozie podczas GVHD	Posakonazol zawiesina, 200 mg, 3 razy dziennie	AI	Poprawa przeżycia, 300 mg, raz dziennie, wykazano lepszą biodostępność					
<table border="1"> <tr> <td data-bbox="389 1357 638 1447">Zapobieganie nawrotom chorób grzybiczych</td> <td data-bbox="638 1357 925 1447">Worykonazaol 200 mg, 2 razy dziennie, doustnie lub dożylnie</td> <td data-bbox="925 1357 1133 1447">BII</td> <td data-bbox="1133 1357 1477 1447">-</td> </tr> </table>				Zapobieganie nawrotom chorób grzybiczych	Worykonazaol 200 mg, 2 razy dziennie, doustnie lub dożylnie	BII	-	
Zapobieganie nawrotom chorób grzybiczych	Worykonazaol 200 mg, 2 razy dziennie, doustnie lub dożylnie	BII	-					
<table border="1"> <tr> <td data-bbox="389 1447 638 1536"></td> <td data-bbox="638 1447 925 1536">Kaspofungina, pozakonazol 200 mg, 3 razy dziennie</td> <td data-bbox="925 1447 1133 1536">BIII</td> <td data-bbox="1133 1447 1477 1536">-</td> </tr> </table>					Kaspofungina, pozakonazol 200 mg, 3 razy dziennie	BIII	-	
	Kaspofungina, pozakonazol 200 mg, 3 razy dziennie	BIII	-					
<table border="1"> <tr> <td data-bbox="389 1536 638 1648">Zapobieganie chorobom grzybiczym**</td> <td data-bbox="638 1536 925 1648">Deoksyholan amfoterycyny B</td> <td data-bbox="925 1536 1133 1648">DII</td> <td data-bbox="1133 1536 1477 1648">Niedopuszczalna toksyczność</td> </tr> </table>				Zapobieganie chorobom grzybiczym**	Deoksyholan amfoterycyny B	DII	Niedopuszczalna toksyczność	
Zapobieganie chorobom grzybiczym**	Deoksyholan amfoterycyny B	DII	Niedopuszczalna toksyczność					
➤ <u>Profilaktyka przeciw toksoplazmozie</u>								
Profilaktyka PCP poprzez podanie SMX-TMP jest również skuteczna w zapobieganiu toksoplazmozie. W przypadku wtórnej profilaktyki, po zakończeniu leczenia toksoplazmozy należy stosować profilaktykę przez co najmniej 3 miesiące (AII ₁).								
Wytyczne zawierają również zalecenia odnośnie profilaktyki przeciwwirusowej.								
<u>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</u>								
<i>Siła rekomendacji</i>								
A <i>AGIHO silnie popiera rekomendację</i>								
B <i>AGIHO umiarkowanie popiera rekomendację</i>								
C <i>AGIHO marginalnie popiera rekomendację</i>								
D <i>AGIHO popiera rekomendację przeciwko użyciu</i>								
<i>Jakość dowodów</i>								

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>I Dowody z co najmniej 1 dobrze zaprojektowanego RCT</p> <p>II Dowody z co najmniej 1 dobrze zaprojektowanego nierandomizowanego badania klinicznego; badania kohortowego lub z badanie kliniczno-kontrolnego (preferowane a >1 ośrodka); dowody z analizy typu multiple time series lub dramatycznych wyników eksperymentów niekontrolowanych</p> <p>II Dowody z opinii zaufanych autorów, ekspertów, oparte na praktyce klinicznej, opisy przypadków</p> <p>t – dowody przeniesione np.: z wyników dla innej kohorty pacjentów</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: Autorzy zgłosili potencjalne konflikty interesów</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: DGHO (German Society for Hematology and Medical Oncology)</p>
Zakażenie Pneumocystis jirovecii u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka i Zakażenia u pacjentów po przeszczepieniu szpiku – profilaktyka	
<p>European Conference on Infections in Leukemia (ECIL), 2016 europejskie</p>	<p>Wytyczne dotyczące profilaktyki zapalenia płuc wywołanego <i>Pneumocystis jirovecii</i> wśród chorych na nowotwory hematologiczne i biorców przeszczepów komórek macierzystych</p> <p><u>Dorośli</u></p> <p>Wskazania do profilaktyki zapalenia płuc wywołanego <i>Pneumocystis jirovecii</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • główne: ostra białaczka limfoblastyczna (ALL – ang. acute lymphoblastic leukemia); allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; terapia przy wykorzystaniu: alemtuzumabu, fludarabiny/cyklofosfamidu/rytuksymabu, steroidów (prednizon w dawce > 20 mg/dziennie przez 4 tyg.); • opcjonalne: terapia chłoniaka za pomocą schematu R-CHOP14 lub spotęgowanego schematu BEACOPP, terapia analogami nukleozydów (fludarabiną, kładrybiną, mykofenolanem mofetylu), radioterapia guzów mózgu/przerzutów w połączeniu z wysokimi dawkami steroidów. <p>Postępowanie I linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trimetoprim + sulfametoksazol – wykazuje przewagę nad wszystkimi innymi interwencjami (poziom A-II). Dawkowanie: jedna tabletkę o pojedynczej mocy (SS) – trimetoprim 80 mg + sulfametoksazol 400 mg lub jedna tabletkę podwójnej mocy (DS) – trimetoprim 160 mg + sulfametoksazol 800 mg – podanie raz dziennie lub trzy razy w tygodniu (poziom B-II). <p>Postępowanie w II linii (jedynie w przypadku nietolerancji lub poważnych działań niepożądanych w wyniku stosowania trimetoprimu w skojarzeniu z sulfametoksazolem):</p> <ul style="list-style-type: none"> • dapson (poziom A-II). Dawkowanie: 50 mg/2x dziennie (poziom B-II); • atowakwon (poziom B-II). Dawkowanie: 1500 mg/dziennie (poziom B-II); • pentamidyna – podanie wziewne (A-II). Dawkowanie: 300 mg – podanie 1x w miesiącu (B-II); • pentamidyna – podanie dożylnie (brak danych). <p><u>Dzieci:</u></p> <p>Wskazania do profilaktyki zapalenia płuc wywołanego <i>Pneumocystis jirovecii</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • główne: ALL, allogeniczny HSCT, terapia alemtuzumabem, ciężki złożony niedobór odporności (SCID – ang. severe combined immunodeficiency), zespół Wiskott-Aldrich (WAS – ang. Wiskott-Aldrich syndrome), agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X, złożone niedobory odporności związane z niedoborem antygenów HLA klasy II, steroidoterapia w dawce > 0,4 mg/kg lub 16 mg/dziennie przez okres ≥ 1 mies. • opcjonalne: ostra białaczka szpikowa (AML – ang. acute myeloid leukemia), guzy lite. <p>Postępowanie I linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trimetoprim + sulfametoksazol – wykazuje przewagę nad wszystkimi innymi interwencjami (poziom A-I). Dawkowanie: trimetoprim 150 mg + sulfametoksazol 750 mg/m² w jednej/dwóch dawkach dziennie lub 2/3x w tygodniu (poziom A-I), dla podania tej samej dawki 1x w tygodniu poziom rekomendacji wynosi B-II. <p>Postępowanie w II linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dapson (C-II). Dawkowanie: 2-4 mg/kg/dziennie (brak poziomu rekomendacji), • atowakwon (B-II). Dawkowanie: 4-24 mies. ż.: 45 mg/kg/dziennie; > 24 mies. ż.: 30 mg/kg/dziennie (brak poziomu rekomendacji), • pentamidyna – podanie wziewne (poziom B-II). Dawkowanie: 300 mg – podanie 1x w miesiącu, > 5 r.ż. (brak poziomu rekomendacji), • pentamidyna – podanie dożylnie (poziom C-II). Dawkowanie: 4 mg/kg co 4 tyg. (brak poziomu rekomendacji). <p><u>Konflikt interesów</u>: jeden autor zgłosił konflikt interesów (otrzymanie honorarium od Myconostica).</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: Astellas Pharma, Gilead Sciences, Merck, Pfizer.</p> <p><u>Poziom rekomendacji</u>:</p> <p><u>Jakość dowodów</u></p> <p>I dowody z ≥ 1 poprawnie zaprojektowanego randomizowanego badania kontrolowanego oparte na</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>wynikach pierwszorzędowego punktu końcowego</p> <p>II dowody z ≥ 1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego (w tym oparte o wyniki drugorzędowych punktów końcowych) bez randomizacji; dowody z badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych (preferowane badania przeprowadzone w > 1 ośrodku); dowody z analizy typu multiple time series; znaczące wyniki badań niekontrolowanych</p> <p>III dowody na podstawie opinii poważanych autorytetów, praktyki klinicznej, opisów przypadków, raportów komitetów eksperckich</p> <p><i>Siła rekomendacji</i></p> <p>A ECIL silnie popiera rekomendację za stosowaniem danej interwencji</p> <p>B ECIL umiarkowanie popiera rekomendację za stosowaniem danej interwencji</p> <p>C ECIL w niewielkim stopniu popiera rekomendację za stosowaniem danej interwencji</p> <p>D ECIL popiera rekomendację przeciwko stosowaniu danej interwencji</p>

Skróty: ALL – ostra białaczka limfoblastyczna (ang. acute lymphoblastic leukemia); BEACOPP – bleomycyna, etopozyd, chlorowodorek doksorubicyny, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon; HSCT – ang. hematological stem cell transplantation; R-CHOP14 – cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i rytuksymab – podanie co 14 dni; SCID – ciężki złożony niedobór odporności (ang. severe combined immunodeficiency); WAS – ang. Wiskott-Aldrich syndrome; allo-HSCT- (ang. allogenic hematopoietic stem cell transplantation) alloogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; AML – ostra białaczka szpikowa (ang. acute myeloid Leukemia); ART– terapia antyretrowirusowa (ang. antiretroviral therapy); G6PD - dehydrogenaza glukozy-6-fosforanowa; GVHD – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. Graft versus Host Disease); HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus), MDS - zespoły mielodysplastyczne, PCP – (ang. Pneumocystis pneumonia), zapalenie płuc wywołane Pneumocystis jirovecii, SMX-TMP (ang. sulfamethoxazole- trimethoprim) sulfametoksazol z trimetoprimem

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Zakażenia u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka; zakażenie *Pneumocystis jirovecii* u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających sulfamethoxazolum + trimethoprimum w leczeniu zakażenia u pacjentów po przeszczepieniu szpiku – profilaktyka oraz zakażenia *Pneumocystis jirovecii* u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 1 kwietnia 2019 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 16 marca 2016 r.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci po przeszczepieniu szpiku wymagający profilaktyki zakażeń oraz pacjenci z niedoborami odporności wymagający profilaktyki zakażeń *Pneumocystis jirovecii*.

Interwencja: sulfametoksazol w skojarzeniu z trimetoprimem (kotrimoksazol).

Komparator: bez ograniczeń (zgodnie z raportem nr BOR.434.13.2016).

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sulfametoksazolu w skojarzeniu z trimetoprimem w ramach profilaktyki zakażeń w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez. Nie kwalifikowano badań z poziomów wiarygodności niższych niż przeglądy systematyczne, gdyż w ramach raportu nr BOR.434.13.2016 przedstawiono wyniki 3 przeglądów literatury.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono i włączono do analizy klinicznej jedno badanie wtórne Huang 2017, w którym przedstawiono wyniki przeprowadzonego przeglądu literatury dotyczącego leczenia i profilaktyki zapalenia płuc wywołanego *Pneumocystis jirovecii* u pacjentów zakażonych wirusem HIV. Charakterystykę przeglądu Huang 2017 przedstawiono w Tabeli 2. Nie odnaleziono dowodów dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kotrimoksazolu w obrębie pozostałej ocenianej populacji, tj. pacjentów po przeszczepieniu szpiku wymagających profilaktyki zakażeń oraz chorych z niedoborami odporności innymi niż zakażenie wirusem HIV wymagających profilaktyki zakażeń *Pneumocystis jirovecii*.

Tabela 2. Metodyka przeglądów literatury dotyczących zastosowania sulfametoksazolu i trimetoprimu w zapobieganiu zakażeń

Źródło	Metodyka
<p>Huang 2017</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> grant z Ministerstwa Nauki i Technologii, Tajwan (grant nr 103-2314-B-0020176-MY3)</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> CC Huang przedstawił konflikt interesów wynikających z otrzymanego wsparcia od firm: Janssen, AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Merck,</p>	<p>Metodyka: przegląd literatury – analiza jakościowa.</p> <p>Cel opracowania: Podsumowanie metod diagnostyki, metod leczenia oraz profilaktyki zapalenia płuc spowodowanego przez grzyba <i>Pneumocystis jirovecii</i> (pneumocystoza) u pacjentów zakażonych wirusem HIV.</p> <p>Przeszukane bazy: MEDLINE (PubMed);okres objęty wyszukiwaniem – od 1981 do marca 2017 r.</p> <p>Kryteria selekcji: publikacje anglojęzyczne</p> <p>Liczba włączonych badań dotyczących profilaktyki zapalenia płuc wywołanego <i>Pneumocystis</i> u pacjentów zakażonych wirusem HIV (szczegóły w Tabeli 3):</p>

Źródło	Metodyka
ViiV, honorariów dla prelegentów od Gilead Sciences i udziału w zespole doradczym dla firm: Gilead Sciences, ViiV, AbbVie and Janssen. Pozostali autorzy nie mieli konfliktu interesów.	<ul style="list-style-type: none"> Porównania dwóch terapii: trimetoprim+sulfametoksazol – 4 badania (3 RCT i 1 prospektywne), dapson – 10 badań (8 RCT, 1 prospektywne, 1 retrospektywne), atowakwon – 2 badania (2 RCT), pentamidyna – 6 badań (3 RCT, 3 retrospektywne); Porównania trzech terapii: 4 badania (3 RCT i 1 retrospektywne)

HIV – ludzki wirus niedoboru odporności, ludzki wirus upośledzenia odporności (z ang. human immunodeficiency virus), RCT – randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial)

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Badanie wtórne Huang 2017

Wg autorów badania terapia skojarzona trimetoprimem i sulfametoksazolem (TMP-SMX) jest terapią preferowaną w zapobieganiu zapaleniom płuc wywołanym infekcją *Pneumocystis* i może jednocześnie zapewnić ochronę przeciwko toksoplazmozie i wielu infekcjom bakteryjnym.

- Metaanaliza danych dla 6583 pacjentów wskazała na przewagę terapii sulfametoksazolem i trimetoprimem nad alternatywnymi terapiami pod względem zapobiegania zapaleniom płuc wywołanym *Pneumocystis* (Ioannidis 1996).
- W badaniu wielośrodkowym (Schneider 1995) u żadnego z 260 pacjentów zakażonych wirusem HIV stosujących jedną tabletkę dziennie o podwójnej mocy (ang. double-strength, DS; TMP-SMX 160 mg/800 mg) lub o pojedynczej mocy (ang. single-strength, SS; TMP-SMX 80 mg/400 mg) nie rozwinęło się zapalenie płuc wywołane *Pneumocystis*, ale działania niepożądane występowały dużo częściej w grupie stosujących DS.
- W badaniu (El-Sadr 1999), w którym porównano skuteczność tabletki DS TMP-SMX przyjmowanej raz dziennie lub 3 razy w tygodniu w profilaktyce zapalenia płuc wywołanego *Pneumocystis* stosowanej u 2625 pacjentów zakażonych wirusem HIV, wyniki skuteczności dla punktów końcowych: zapalenie płuc wywołane *Pneumocystis*, zgony, bakteryjne zapalenie płuc wskazywały na przewagę dziennej dawki DS TMP-SMX, jednakże częstość występowania nietolerancji leczenia była również wyższa w tej grupie.

W przypadku pacjentów nietolerujących terapii trimetoprimem i sulfametoksazolem alternatywnymi formami terapii są: dapson, atowakwon, pentamidyna w aerozolu i terapia skojarzona dapsonem, pirymetaminą i kwasem foliowym (leukoworyna).

Wyniki badań pierwotnych odnalezionych w ramach przeglądu Huang 2017 dotyczących profilaktyki zapalenia płuc wywołanego infekcją *Pneumocystis* u pacjentów zakażonych wirusem HIV przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Wyniki badań pierwotnych odnalezionych w ramach przeglądu Huang 2017

Kod badania	Dawkowanie	Typ badania	Liczba pacjentów w badaniu	Wyniki	Komentarz autorów przeglądu Huang 2017
Trimetoprim i sulfametoksazol (TMP-SMX)					
Fischl 1988	TMP-SMX DS 2 x dziennie vs brak profilaktyki	RCT	30:30	Zapalenie płuc wywołane <i>Pneumocystis</i> : 0 w grupie TMP-SMX vs 16 w grupie braku profilaktyki	<ul style="list-style-type: none"> pierwotna profilaktyka, toksoplazmoza: 1 przypadek w grupie TMP-SMX
Schneider 1995	TMP-SMX SS 1 x dziennie vs DS 1 x dziennie	RCT	260	Nie stwierdzono przypadków zapalenia płuc wywołanych <i>Pneumocystis</i> .	pierwotna profilaktyka
El-Sadr 1999	TMP-SMX DS 1 x dziennie vs 3 x w tygodniu	RCT	2625	Częstość występowania zapalenia płuc wywołanego <i>Pneumocystis</i> : 1 x dziennie vs 3 x dziennie; 3,5 vs 4,1 na 100 osobołat (RR=0,82; p=0,16)	<ul style="list-style-type: none"> profilaktyka pierwotna i wtórna; toksoplazmoza: 1,8/100 osobołat w każdej grupie
Stein 1991	TMP-SMX DS 3 x w tygodniu	Prospektywne	104	Częstość występowania zapalenie płuc wywołanego <i>Pneumocystis</i> : <ul style="list-style-type: none"> 2,9% lub 1/413 osobomiesięcy w grupie profilaktyki pierwotnej; 7,4% lub 1/167 osobomiesięcy w grupie profilaktyki wtórnej 	profilaktyka pierwotna i wtórna

Kod badania	Dawkowanie	Typ badania	Liczba pacjentów w badaniu	Wyniki	Komentarz autorów przeglądu Huang 2017
Dapsone					
Kemper 1990	Dapsone 50 lub 100 mg/dzień	Retro-spektywne	30	Nawrót u jednego pacjenta stosującego dawkę 50 mg/dobę	profilaktyka pierwotna i wtórna
Cruciani 1996	Dapsone 100 mg 2 x w tygodniu	Prospektywne	55	Roczna częstość występowania zapalenia płuc wywołanego Pneumocystis: 6,79%	profilaktyka pierwotna
Blum 1992	Dapsone 100 mg vs TMP-SMX DS 1 x dziennie	RCT	47:39	Częstość występowania zapalenia płuc wywołanego Pneumocystis: dapsone 1/862 osobomiesięcy vs TMP-SMX 1/776 osobomiesięcy	profilaktyka pierwotna
Podzamczar 1993	Dapsone+pirymetamina 100/25 mg tygodniowo vs TMP-SMX DS. 3 x w tygodniu	RCT	166	Częstość występowania zapalenia płuc wywołanego Pneumocystis: dapsone+pirymetamina 13/85 (15,2%) vs TMP-SMX 3/81 (3,7%) (p=0,01)	<ul style="list-style-type: none"> profilaktyka pierwotna toksoplazmoza (3 w grupie dapsone+pirymetamina; 2 w grupie TMP-SMX (brak IS różnicy)
Podzamczar 1995	Dapsone+pirymetamina 100/50 mg 2 x w tygodniu vs TMP-SMX DS. 3 x w tygodniu	RCT	230	Częstość występowania zapalenia płuc wywołanego Pneumocystis: dapsone+pirymetamina 6/96 (6,3%) vs TMP-SMX 0/104 (0%) (p<0,0001)	<ul style="list-style-type: none"> profilaktyka pierwotna toksoplazmoza (2 w grupie dapsone+pirymetamina; 1 w grupie TMP-SMX (brak IS różnicy)
Slavin 1992	Dapsone 100 mg 2 x w tygodniu vs pentamidyna w aerozolu 400 mg miesięcznie	RCT	50:46	Częstość występowania zapalenia płuc wywołanego Pneumocystis: dapsone 9/50 (18%) vs pentamidyna 8/46 (17%)	profilaktyka pierwotna i wtórna
Torres 1993	Dapsone 100 mg 2 x w tygodniu vs pentamidyna w aerozolu 100 mg co 2 tygodnie	RCT	278	Częstość występowania zapalenia płuc wywołanego Pneumocystis: dapsone 15 (18%) vs pentamidyna 15 (14%) (p=0,4)	<ul style="list-style-type: none"> profilaktyka pierwotna toksoplazmatyczne zapalenie mózgu: 0 w grupie dapsone, 6 w grupie pentamidyny (p=0,01)
Salmon-Ceron 1995	Dapsone 50 mg/dzień vs pentamidyna w aerozolu 300 mg miesięcznie	RCT	196	Śmiertelność po 18 miesiącach: dapsone 53,1% vs pentamidyna 24,6% (p<0,003)	profilaktyka wtórna
Girard 1993	Dapsone 50 mg/dzień + pirymetamina 50 mg/tydzień vs pentamidyna w aerozolu 300 mg miesięcznie	RCT	173:176	Częstość występowania zapalenia płuc wywołanego Pneumocystis: 10 przypadków w każdej grupie (p=0,79)	<ul style="list-style-type: none"> profilaktyka pierwotna toksoplazmoza: grupa dapsone-pirymetamina 19/173; grupa pentamidyny 32/176 (p=0,02)
Opravil 1995	Dapsone-pirymetamina 200/75 mg tygodniowo vs pentamidyna w aerozolu miesięcznie	RCT	533	Częstość występowania zapalenia płuc wywołanego Pneumocystis: 12 przypadków w grupie dapsone-pirymetamina vs 13 w grupie pirymetaminy	<ul style="list-style-type: none"> profilaktyka pierwotna toksoplazmatyczne zapalenie mózgu: 14 w grupie dapsone-pirymetamina; 20 w grupie pirymetaminy (p=0,1)
Atowakwon					
El-Sadr 1998	Atowakwon 1500 mg vs dapsone 100 mg	RCT	536 : 521	Atowakwon 15,7 przypadków na 100 osobołat vs dapsone 18,4 przypadki na 100 osobołat (RR=0,85; p=0,20)	<ul style="list-style-type: none"> profilaktyka pierwotna i wtórna toksoplazmoza: 4 przypadki w grupie atowakwonu, 3 przypadki w grupie dapsoneu (RR=1,18; p=0,83)

Kod badania	Dawkowanie	Typ badania	Liczba pacjentów w badaniu	Wyniki	Komentarz autorów przeglądu Huang 2017
Chan 1999	Atowakwon 750 mg/dzień, 1500 mg/dzień vs pentamidyna w aerozolu 300 mg miesięcznie	RCT	188, 175, 186	Częstość występowania zapalenia płuc wywołanego Pneumocystis: odpowiednio 26%, 22% i 17% (brak IS różnic)	<ul style="list-style-type: none"> profilaktyka pierwotna i wtórna mediana obserwacji 11,3 miesiąca
Pentamidyna					
Pretet 1993	Pentamidyna w aerozolu	Retro-spektywne	232	Częstość występowania zapalenia płuc wywołanego Pneumocystis: 11 pacjentów (4,7%)	<ul style="list-style-type: none"> profilaktyka pierwotna średnia długość obserwacji 15,9 miesiąca
Konishi 2003	Pentamidyna w aerozolu 300 mg miesięcznie	Retro-spektywne	29	Częstość występowania zapalenia płuc wywołanego Pneumocystis: 2/16 (12,5%) w ramach profilaktyki pierwotnej, 4/13 (30,8%) w ramach profilaktyki wtórnej	profilaktyka pierwotna i wtórna
Jensen 1993	Pentamidyna w aerozolu 60 mg 2 x w tygodniu vs brak profilaktyki	RCT	209	Skumulowana zapadalność na zapalenie płuc wywołane Pneumocystis w ciągu 18 miesięcy: 13% w grupie pentamidyny i 30% w grupie kontrolnej (p=0,002)	profilaktyka pierwotna
Lidman 1993	Pentamidyna w aerozolu 60 mg 2 x w tygodniu vs dożylna pentamidyna 200-300 mg 2 x tygodniowo	Retro-spektywne	78:42	Współczynniki przeżyć bez zapalenia płuc wywołanego Pneumocystis po 12 miesiącach: odpowiednio 0,83 vs 0,77	profilaktyka wtórna
May 1994	Pentamidyna w aerozolu 300 mg miesięcznie vs TMP-SMX SS dziennie	RCT	214	Roczna częstość występowania zapalenia płuc wywołanego Pneumocystis: 3,1% w grupie pentamidyny vs 1,3% w grupie TMP-SMX (p>0,05)	<ul style="list-style-type: none"> profilaktyka pierwotna 19 epizodów toksoplazmozy mózgu: 18 w grupie pentamidyny, 1 w grupie TMP-SMX
Hardy 1992	Pentamidyna w aerozolu 300 mg miesięcznie vs TMP-SMX DS dziennie	RCT	310	Częstość nawrotów po 18 miesiącach: 27,6% w grupie pentamidyny vs 11,4% w grupie TMP-SMX (p<0,001)	<ul style="list-style-type: none"> profilaktyka wtórna toksoplazmoza: 6 w grupie pentamidyny, 4 w grupie TMP-SMX infekcje bakteryjne: 38 w grupie pentamidyny, 19 w grupie TMP-SMX (p=0,017)
Porównanie 3 preparatów przeciwko Pneumocystis					
Mallolas 1993	TMP-SMX vs pentamidyna w aerozolu vs dapsone-pirymetamina	RCT	331	Częstość występowania zapalenia płuc wywołanego Pneumocystis: 3% w grupie TMP-SMX, 5,6% w grupie pentamidyny i 8,3% w grupie dapsone-pirymetamina (p>0,05)	<ul style="list-style-type: none"> profilaktyka pierwotna żadna z terapii nie zapobiegała epizodom toksoplazmozy
Antinori 1995	TMP-SMX vs pentamidyna w aerozolu vs dapsone-pirymetamina	RCT	197	Częstość występowania zapalenia płuc wywołanego Pneumocystis: 2,0 na 100 pacjentolat w grupie TMP-SMX, 10,2 w grupie pentamidyny i 32,1 w grupie dapsone-pirymetamina (RR dla dapsone-pirymetamina vs TMP-SMX = 17,5; p=0,007)	<ul style="list-style-type: none"> profilaktyka pierwotna toksoplazmatyczne zapalenie mózgu: 8,9 na 100 pacjentolat w grupie TMP-SMX, 25,6 na 100 pacjentolat w grupie pentamidyny i 9,4 na 100 pacjentolat w grupie dapsone-pirymetamina
Bozzette 1995	TMP-SMX vs pentamidyna w aerozolu vs dapsone	RCT	843	Oszacowane 36-miesięczne skumulowane ryzyko wystąpienia zapalenia płuc wywołanego Pneumocystis: 18% w grupie TMP-SMX, 21% w grupie pentamidyny i 17% w grupie dapsonu (p=0,22)	<ul style="list-style-type: none"> profilaktyka pierwotna, 24 epizody toksoplazmozy: 9 w grupie TMP-SMX, 9 w grupie pentamidyny, 6 w grupie dapsonu

Kod badania	Dawkowanie	Typ badania	Liczba pacjentów w badaniu	Wyniki	Komentarz autorów przeglądu Huang 2017
Warnock 1996	TMP-SMX vs pentamidyna w aerozolu vs dapsonu	Retro-spektywne	200	1 na 1110 pacjentomiesięcy w grupie TMP-SMX, 6 na 418 pacjentomiesięcy w grupie dapsonu, 3 na 164 pacjentomiesięcy w grupie pentamidyny	<ul style="list-style-type: none"> profilaktyka pierwotna i wtórna

DS – podwójna moc (ang. double-strength); RCT – randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial), RR – ryzyko względne (ang. relative risk); SS – pojedyncza moc (ang. single-strength); TMP-SMX – trimetoprim + sulfametoksazol

3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W ramach przeglądu Huang 2017 przedstawiono oprócz badań przedstawiających skuteczność profilaktyki PCP również badania przedstawiające częstość występowania działań niepożądanych leków stosowanych w leczeniu zakażenia *Pneumocystis jirovecii*: sulfametoksazolu w skojarzeniu z trimetoprimem (TMP-SMX), pentamidyny, klindamycyny w skojarzeniu z prymachiną, atowakwonu, i dapsonu w skojarzeniu z trimetoprimem. Nie wskazano, czy zaprezentowane dane dotyczą również stosowania ww. leków w ramach profilaktyki, jednak z powodu braku innych dowodów w tym zakresie analitycy Agencji postanowili zamieścić wyniki przeglądu Huang 2017 również w zakresie bezpieczeństwa. Należy jednak mieć na uwadze różnice w dawkowaniu poszczególnych interwencji pomiędzy badaniami dotyczącymi profilaktyki a badaniami, na podstawie których zebrano dane dotyczące bezpieczeństwa. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Podsumowanie danych dotyczących bezpieczeństwa terapii stosowanych w leczeniu zakażenia *Pneumocystis jirovecii*

Interwencja	Częstość występowania działań niepożądanych ograniczających terapię*	Działania niepożądane
TMP (15-20 mg/kg) + SMX (75-100 mg/kg), IV lub PO	17-40%	gorączka, nadwrażliwość, wysypka skórna, zespół Stevensa-Johnsona/toksyczna nekroliza naskórka, anemia hemolityczna, leukopenia, trombocytopenia, nudności/wymioty, biegunka, zapalenie języka, zapalenie wątroby, zapalenie trzustki, hiperkaliemia, hiponatremia, ostra niewydolność nerek, psychoza, drżenia
Pentamidyna 4 mg/kg/dzień, IV	36%	hipotensja, azotemia, neutropenia, arytmia, dysglikemia
Klindamycyna 2400 mg/dzień + prymachina 30 mg/dzień, IV Klindamycyna 1800 mg/dzień + prymachina 30 mg/dzień, PO	20-33%	<u>Klindamycyna</u> : gorączka, wysypka, rumień wielopostaciowy, anafilaksja, nudności, zapalenie wątroby, niewydolność nerek, odwracalna neutropenia/trombocytopenia i eozynofilia, biegunka, zapalenie okrężnicy wywołane <i>Clostridium difficile</i> <u>Prymachina</u> : methemoglobinemia, nudności/wymioty w przypadku przyjmowania leku na czczo
Atowakwon 750 mg 2-3 razy/dzień, PO	4-7%	gorączka, wysypka, nudności, zapalenie wątroby
Dapsonu 100 mg/dzień + TMP 20 mg/kg/dzień, PO	23%	<u>TMP</u> : gorączka, wysypka, hiperkaliemia <u>Dapsonu</u> : methemoglobinemia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zespół nadwrażliwości na dapsonu

IV – podanie dożylnie, PO – podanie doustne, SMX – sulfametoksazol, TMP – trimetoprim

*w publikacji Huang 2017 nie zdefiniowano czy za działania niepożądane ograniczające terapię uznawano jedynie działania prowadzące do przerwania leczenia, czy również działania powodujące konieczność zmniejszenia dawki leku

3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

Do niniejszej analizy włączono jedno badanie wtórne Huang 2017 stanowiące przegląd dowodów dotyczących leczenia i profilaktyki zapalenia płuc wywołanego *Pneumocystis jirovecii* u pacjentów zakażonych wirusem HIV. Wyniki badań pierwotnych i wtórnych odnalezionych w ramach przeglądu Huang 2017 wskazują na skuteczność kotrimoksazolu w tym zakresie, a także sugerują jego przewagę nad innymi terapiami. Przedstawione w przeglądzie dane nie pozwalają na przeprowadzenie porównawczej analizy bezpieczeństwa stosowania kotrimoksazolu i innych leków w ocenie populacji. Wg autorów przeglądu częstość występowania działań niepożądanych wpływających na ograniczenia terapii wśród chorych stosujących kotrimoksazol może osiągać wartość 40%, a wśród działań niepożądanych wymieniono zespół Stevensa-Johnsona/toksyczną

nekrolizę naskórka, ostrą niewydolność nerek, zapalenie wątroby i trzustki oraz psychozy, przy czym należy podkreślić, że dane te dotyczą leku w dawkach wyższych niż stosowane w profilaktyce zgodnie z charakterystyką badań obejmujących profilaktykę, włączonych do przeglądu Huang 2017.

W ramach raportu BOR.434.13.2016 przedstawiono wyniki przeglądu Onakpoya 2015, w którym skuteczność profilaktyki TMP/SMX oceniano w subpopulacji pacjentów pediatrycznych z zakażeniem HIV. Ponieważ częstość występowania pneumocystozy oceniano tylko w jednym z włączonych badań, nie podając przy tym wyników analizy statystycznej, ocena spójności wyników przeglądu Huang 2017 i Onakpoya 2015 nie jest możliwa.

Podstawowym ograniczeniem opracowania Huang 2017 jest przeprowadzenie przeglądu literatury jedynie w bazie MEDLINE. Ponadto zidentyfikowano inne ograniczenia metodologiczne, tj. brak listy badań wykluczonych oraz dokładnego opisu sposobu selekcji badań i oceny jakości odnalezionych dowodów.

W ramach przeprowadzonej aktualizacji analitycy Agencji nie odnaleźli przeglądów systematycznych dotyczących stosowania terapii skojarzonej sulfametoksazolem i trimetoprimem w populacji chorych z niedoborami odporności innymi niż zakażenie wirusem HIV wymagających profilaktyki zakażeń *Pneumocystis jirovecii* oraz w populacji pacjentów po przeszczepieniu szpiku wymagających profilaktyki zakażeń. Dowody w zakresie tych populacji przedstawiono w poprzednich raportach – BOR.434.13.2016, AOTM-RK-434-22/2013, AOTM-RK-434-7/2013, AOTM-RK-434-5/2014.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Antinori 1995 Antinori A, Murri R, Ammassari A, et al. Aerosolized pentamidine, cotrimoxazole and dapson-pyrimethamine for primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis. *AIDS* 1995;9:1343-50.
- Blum 1992 Blum RN, Miller LA, Gaggini LC, Cohn DL. Comparative trial of dapson versus trimethoprim/sulfamethoxazole for primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992;5:341-7.
- Bozzette 1995 Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, et al. A Randomized Trial of 3 Antipneumocystis Agents in Patients with Advanced Human-Immunodeficiency-Virus Infection. *New Engl J Med* 1995;332:693-9.
- Chan 1999 Chan C, Montaner J, Lefebvre EA, et al. Atovaquone suspension compared with aerosolized pentamidine for prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected subjects intolerant of trimethoprim or sulfonamides. *Journal of Infectious Diseases* 1999;180:369-76.
- El-Sadr 1998 El-Sadr WM, Murphy RL, Yurik RM, et al. Atovaquone compared with dapson for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. *New Engl J Med* 1998;339:1889-95.
- El-Sadr 1999 El-Sadr WM, Luskin-Hawk R, Yurik TM, et al. A randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). *Clin Infect Dis* 1999;29:775-83
- Fischl 1988 Fischl MA, Dickinson GM, Lavoie L. Safety and Efficacy of Sulfamethoxazole and Trimethoprim Chemoprophylaxis for *Pneumocystis-Carinii* Pneumonia in Aids. *Jama-J Am Med Assoc* 1988;259:1185-9.
- Girard 1993 Girard PM, Landman R, Gaudebout C, et al. Dapson-pyrimethamine compared with aerosolized pentamidine as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmosis in HIV infection. The PRIO Study Group. *N Engl J Med* 1993;328:1514-20.
- Hardy 1992 Hardy WD, Feinberg J, Finkelstein DM, et al. A Controlled Trial of Trimethoprim Sulfamethoxazole or Aerosolized Pentamidine for Secondary Prophylaxis of *Pneumocystis-Carinii* Pneumonia in Patients with the Acquired-Immunodeficiency-Syndrome - Aids Clinical-Trials Group Protocol-021. *New Engl J Med* 1992;327:1842-8.
- Huang 2017 Huang YS, Yang JJ, Lee NY, Chen GJ, Ko WC, Sun HY, Hung CC. Treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-infected patients: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017 Sep;15(9):873-892.
- Ioannidis 1996 Ioannidis JPA, Capelleri JC, Skolnik PR, Lau J, Sacks HS. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of *Pneumocystis carinii* prophylactic regimens. *Archives of Internal Medicine* 1996;156:177-88.
- Jensen 1993 Jensen BN, Nielsen TL, Backer V, et al. Aerosolized pentamidine for primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia: a controlled, randomized trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993;6:472-7.
- Kemper 1990 Kemper CA, Tucker RM, Lang OS, et al. Low-dose dapson prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS and AIDS-related complex. *AIDS* 1990;4:1145-8.
- Lidman 1993 Lidman C, Tynell E, Berglund O, Lindback S. Aerosolized pentamidine versus i.v. pentamidine for secondary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Infection* 1993;21:146-9.
- Mallolas 1993 Mallolas J, Zamora L, Gatell JM, et al. Primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia: a randomized trial comparing cotrimoxazole, aerosolized pentamidine and dapson plus pyrimethamine. *AIDS* 1993;7:59-64.

May 1994	May T, Beuscart C, Reynes J, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus aerosolized pentamidine for primary prophylaxis of <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia: a prospective, randomized, controlled clinical trial. LFPMI Study Group. Ligue Francaise de Prevention des Maladies Infectieuses. <i>J Acquir Immune Defic Syndr</i> 1994;7:457-62.
Opravil 1995	Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. Once-weekly administration of dapsone/pyrimethamine vs. aerosolized pentamidine as combined prophylaxis for <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients. <i>Clin Infect Dis</i> 1995;20:531-41.
Podzamczar 1993	Podzamczar D, Santin M, Jimenez J, Casanova A, Bolao F, Gudiol GRF. Thrice-Weekly Cotrimoxazole Is Better Than Weekly Dapsone-Pyrimethamine for the Primary Prevention of <i>Pneumocystis-Carinii</i> Pneumonia in Hiv-Infected Patients. <i>Aids</i> 1993;7:501-6.
Podzamczar 1995	Podzamczar D, Salazar A, Jimenez J, et al. Intermittent trimethoprim-sulfamethoxazole compared with dapsone-pyrimethamine for the simultaneous primary prophylaxis of <i>Pneumocystis pneumonia</i> and toxoplasmosis in patients infected with HIV. <i>Annals of internal medicine</i> 1995;122:755-61.
Pretet 1993	Pretet S, Salmon D, Rousseau F, et al. Long-term results of monthly inhaled pentamidine as primary prophylaxis of <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia in HIV-infected patients. <i>Am J Med</i> 1993;94:35-40.
Salmon-Ceron 1995	Salmon-Ceron D, Fontbonne A, Saba J, et al. Lower survival in AIDS patients receiving dapsone compared with aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia. Study Group. <i>J Infect Dis</i> 1995;172:656-64.
Schneider 1995	Schneider MM, Nielsen TL, Nelsing S, et al. Efficacy and toxicity of two doses of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia in patients with human immunodeficiency virus. Dutch AIDS Treatment Group. <i>J Infect Dis</i> 1995;171:1632-6.
Slavin 1992	Slavin MA, Hoy JF, Stewart K, Pettinger MB, Lucas CR, Kent SJ. Oral dapsone versus nebulized pentamidine for <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia prophylaxis: an open randomized prospective trial to assess efficacy and haematological toxicity. <i>AIDS</i> 1992;6:1169-74.
Stein 1991	Stein DS, Stevens RC, Terry D, et al. Use of Low-Dose Trimethoprim-Sulfamethoxazole Thrice Weekly for Primary and Secondary Prophylaxis of <i>Pneumocystis-Carinii</i> Pneumonia in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. <i>Antimicrob Agents Ch</i> 1991;35:1705-9.
Torres 1993	Torres RA, Barr M, Thorn M, et al. Randomized trial of dapsone and aerosolized pentamidine for the prophylaxis of <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia and toxoplasmic encephalitis. <i>Am J Med</i> 1993;95:573-83.
Warnock 1996	Warnock AC, Rimland D. Comparison of trimethoprim-sulfamethoxazole, dapsone, and pentamidine in the prophylaxis of <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia. <i>Pharmacotherapy</i> 1996;16:1030-8.

Rekomendacje kliniczne

CDCP 2019	Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. The Centers for Disease Control and Prevention. 2019.
EACS 2018	Behrens G, Pozniak Anton, Puoti M, et.al., European AIDS Clinical Society. Guidelines, version 9.1, October 2018
ECIL 2016	Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, et al. 5th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-5), a joint venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the Immunocompromised Host Society (IHS) and the European LeukemiaNet (ELN). ECIL guidelines for preventing <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2016;71(9):2397-404
FHCRC 2019	Flowers, M, E, D, McDonald G, Carpenter P, et.al., Long-term follow-up after hematopoietic stem cell transplant. General guidelines for referring physicians. Fred Hutchinson Cancer Research Center, March 2019.
PTN 2018	Horban A, Podlasin R, Cholewińska G, Zalecenia Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS, Zasady opieki nad osobami zakażonymi, Warszawa–Szczecin, 2018.
Ullmann 2016	Ullmann A, J, Schmidt-Hieber M, Bertz H, et.al., Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016, <i>Ann Hematol</i> , 95:1435–1455, 2016.

Pozostałe publikacje

ChPL Bactrim (syrop 200+40 mg/5 ml)	Charakterystyka Produktu Leczniczego Bactrim (syrop 200+40 mg/5 ml) Źródło: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=867
ChPL Biseptol (zawiesina doustna 200+40 mg/5 ml)	Charakterystyka Produktu Leczniczego Biseptol (zawiesina doustna 200+40 mg/5 ml) Źródło: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=1082
ChPL Biseptol 120, 480 i 960	Charakterystyka Produktu Leczniczego Biseptol 120, 480 i 960 Źródło: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=1083

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 5. Produkty lecznicze zawierające oceniane substancje czynne refundowane w ocenianych wskazaniach

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
100.2, Sulfametoksazol w połączeniu z trimetoprymem do stosowania doustnego - postacie płynne								
Bactrim, syrop, 200+40 mg/5 ml	1 but.po 100 ml	05909990312610	8,85	9,29	12,58	12,58	50%	6,29
Biseptol, zawiesina doustna, 200+40 mg/5 ml	1 but.po 100 ml	05909990117819	8,92	9,37	12,66	12,58	50%	6,37
100.1, Sulfametoksazol w połączeniu z trimetoprymem do stosowania doustnego - postacie stałe								
Biseptol 120, tabl., 100+20 mg	20 szt. (1 blist.po 20 szt.)	05909990117529	8,52	8,95	10,53	5,10	50%	7,98
Biseptol 480, tabl., 400+80 mg	20 szt.	05909991232092	10,79	11,33	15,98	15,98	50%	7,99
Biseptol 480, tabl., 400+80 mg	20 szt. (1 blist.po 20 szt.)	05909990117611	15,00	15,75	20,40	20,40	50%	10,20
Biseptol 960, tabl., 800+160 mg	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	05909990117710	15,11	15,87	20,52	20,40	50%	10,32

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (data ostatniego wyszukiwania: 01.04.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh]	41217
2	Search (hematopoietic[Title/Abstract]) OR haematopoietic[Title/Abstract]	97285
3	Search HSC[Title/Abstract]	10703
4	Search (stem[Title/Abstract]) AND cell[Title/Abstract]	215534
5	Search ((((((hematopoietic[Title/Abstract]) OR haematopoietic[Title/Abstract])) AND ((stem[Title/Abstract]) AND cell[Title/Abstract]))) OR HSC[Title/Abstract])	52367
6	Search (transplantation[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]	2060296
7	Search (((((((hematopoietic[Title/Abstract]) OR haematopoietic[Title/Abstract])) AND ((stem[Title/Abstract]) AND cell[Title/Abstract]))) OR HSC[Title/Abstract]) AND ((transplantation[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract])	30134
8	Search "Bone Marrow Transplantation"[Mesh]	43911
9	Search bone marrow[Title/Abstract]	205469
10	Search ((((((transplantation[Title/Abstract]) OR transplant[Title/Abstract]) OR cell transfer[Title/Abstract]) OR graft[Title/Abstract]) OR grafting[Title/Abstract]) OR transfusion[Title/Abstract])	662420
11	Search (bone[Title/Abstract]) AND marrow[Title/Abstract]	209530

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
12	Search ((((((transplantation[Title/Abstract]) OR transplant[Title/Abstract]) OR cell transfer[Title/Abstract]) OR graft[Title/Abstract]) OR grafting[Title/Abstract]) OR transfusion[Title/Abstract])) AND bone marrow[Title/Abstract]	54474
13	Search (((("Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh]) OR ((((((hematopoietic[Title/Abstract]) OR haematopoietic[Title/Abstract])) AND ((stem[Title/Abstract]) AND cell[Title/Abstract])) OR HSC[Title/Abstract])) AND ((transplantation[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract])) OR "Bone Marrow Transplantation"[Mesh]) OR ((((((transplantation[Title/Abstract]) OR transplant[Title/Abstract]) OR cell transfer[Title/Abstract]) OR graft[Title/Abstract]) OR grafting[Title/Abstract]) OR transfusion[Title/Abstract])) AND bone marrow[Title/Abstract]))	113821
14	Search "Pneumocystis carinii"[Mesh]	1517
15	Search "Pneumonia, Pneumocystis"[Mesh]	8460
16	Search pneumocystis[Title/Abstract]	10620
17	Search ((((((jirovecii[Title/Abstract]) OR jirovecii[Title/Abstract]) OR carini[Title/Abstract]) OR carinii[Title/Abstract]) OR pneumonia[Title/Abstract]) OR infection[Title/Abstract])	1103392
18	Search (pneumocystis[Title/Abstract]) AND ((((((jirovecii[Title/Abstract]) OR jirovecii[Title/Abstract]) OR carini[Title/Abstract]) OR carinii[Title/Abstract]) OR pneumonia[Title/Abstract]) OR infection[Title/Abstract])	10383
19	Search (pneumocystosis[Title/Abstract]) OR PCP[Title/Abstract]	12247
20	Search "prevention and control" [Subheading]	1219303
21	Search (preventive[Title/Abstract]) OR prophylactic[Title/Abstract]	193686
22	Search (((therapy[Title/Abstract]) OR treatment[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR medication[Title/Abstract]	5639050
23	Search (((preventive[Title/Abstract]) OR prophylactic[Title/Abstract])) AND (((therapy[Title/Abstract]) OR treatment[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR medication[Title/Abstract]	85715
24	Search ((prophylaxis[Title/Abstract]) OR prevention[Title/Abstract]) OR protection[Title/Abstract]	855199
25	Search (((("prevention and control" [Subheading])) OR (((preventive[Title/Abstract]) OR prophylactic[Title/Abstract])) AND (((therapy[Title/Abstract]) OR treatment[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR medication[Title/Abstract])) OR (((prophylaxis[Title/Abstract]) OR prevention[Title/Abstract]) OR protection[Title/Abstract])	1802391
26	Search "Trimethoprim, Sulfamethoxazole Drug Combination"[Mesh]	6653
27	Search (trimethoprim[Title/Abstract]) OR trimetoprim[Title/Abstract]	15904
28	Search sulfamethoxazole[Title/Abstract]	11680
29	Search (sulfamethoxazole[Title/Abstract]) AND ((trimethoprim[Title/Abstract]) OR trimetoprim[Title/Abstract])	9605
30	Search ((((((co-trimoxazole[Title/Abstract]) OR cotrimoxazole[Title/Abstract]) OR sulfamethoxazole/trimethoprim[Title/Abstract]) OR trimethoprim/sulfamethoxazole[Title/Abstract]) OR TMP/SMX[Title/Abstract]) OR TMP-SMX[Title/Abstract]) OR TMP SMX[Title/Abstract]	8746
31	Search ((("Trimethoprim, Sulfamethoxazole Drug Combination"[Mesh]) OR ((sulfamethoxazole[Title/Abstract]) AND ((trimethoprim[Title/Abstract]) OR trimetoprim[Title/Abstract]))) OR ((((((co-trimoxazole[Title/Abstract]) OR cotrimoxazole[Title/Abstract]) OR sulfamethoxazole/trimethoprim[Title/Abstract]) OR trimethoprim/sulfamethoxazole[Title/Abstract]) OR TMP/SMX[Title/Abstract]) OR TMP-SMX[Title/Abstract]) OR TMP SMX[Title/Abstract])	17562
32	Search (((("Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh]) OR (((HSC[Title/Abstract]) OR ((hematopoietic[Title/Abstract]) OR haematopoietic[Title/Abstract])) AND ((stem[Title/Abstract]) AND cell[Title/Abstract])) AND ((transplantation[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract])) OR "Bone Marrow Transplantation"[Mesh]) OR ((((((transplantation[Title/Abstract]) OR transplant[Title/Abstract]) OR cell transfer[Title/Abstract]) OR graft[Title/Abstract]) OR grafting[Title/Abstract]) OR transfusion[Title/Abstract])) AND bone marrow[Title/Abstract]))	113338
33	Search (((("Pneumocystis carinii"[Mesh]) OR "Pneumonia, Pneumocystis"[Mesh]) OR	22339

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	((pneumocystis[Title/Abstract] AND ((((((jivovecii[Title/Abstract] OR jivovecii[Title/Abstract] OR carinii[Title/Abstract] OR carinii[Title/Abstract] OR pneumonia[Title/Abstract] OR infection[Title/Abstract]))) OR ((pneumocystosis[Title/Abstract] OR PCP[Title/Abstract])))	
34	Search (((("Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh] OR ((((((hematopoietic[Title/Abstract] OR haematopoietic[Title/Abstract])) AND ((stem[Title/Abstract] AND cell[Title/Abstract]))) OR HSC[Title/Abstract])) AND ((transplantation[Title/Abstract] OR therapy[Title/Abstract]))) OR "Bone Marrow Transplantation"[Mesh] OR ((((((transplantation[Title/Abstract] OR transplant[Title/Abstract] OR cell transfer[Title/Abstract] OR graft[Title/Abstract] OR grafting[Title/Abstract] OR transfusion[Title/Abstract])) AND bone marrow[Title/Abstract]))) OR (((("Pneumocystis carinii"[Mesh] OR "Pneumonia, Pneumocystis"[Mesh]) OR ((pneumocystis[Title/Abstract] AND ((((((jivovecii[Title/Abstract] OR jivovecii[Title/Abstract] OR carinii[Title/Abstract] OR carinii[Title/Abstract] OR pneumonia[Title/Abstract] OR infection[Title/Abstract]))) OR ((pneumocystosis[Title/Abstract] OR PCP[Title/Abstract])))	135827
35	Search ((((((("Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh] OR ((((((hematopoietic[Title/Abstract] OR haematopoietic[Title/Abstract])) AND ((stem[Title/Abstract] AND cell[Title/Abstract]))) OR HSC[Title/Abstract])) AND ((transplantation[Title/Abstract] OR therapy[Title/Abstract]))) OR "Bone Marrow Transplantation"[Mesh] OR ((((((transplantation[Title/Abstract] OR transplant[Title/Abstract] OR cell transfer[Title/Abstract] OR graft[Title/Abstract] OR grafting[Title/Abstract] OR transfusion[Title/Abstract])) AND bone marrow[Title/Abstract]))) OR (((("Pneumocystis carinii"[Mesh] OR "Pneumonia, Pneumocystis"[Mesh]) OR ((pneumocystis[Title/Abstract] AND ((((((jivovecii[Title/Abstract] OR jivovecii[Title/Abstract] OR carinii[Title/Abstract] OR carinii[Title/Abstract] OR pneumonia[Title/Abstract] OR infection[Title/Abstract]))) OR ((pneumocystosis[Title/Abstract] OR PCP[Title/Abstract]))) AND (((("prevention and control" [Subheading]) OR ((preventive[Title/Abstract] OR prophylactic[Title/Abstract])) AND (((therapy[Title/Abstract] OR treatment[Title/Abstract] OR management[Title/Abstract] OR medication[Title/Abstract]))) OR ((prophylaxis[Title/Abstract] OR prevention[Title/Abstract] OR protection[Title/Abstract])))	19003
36	Search ((((((("Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh] OR ((((((hematopoietic[Title/Abstract] OR haematopoietic[Title/Abstract])) AND ((stem[Title/Abstract] AND cell[Title/Abstract]))) OR HSC[Title/Abstract])) AND ((transplantation[Title/Abstract] OR therapy[Title/Abstract]))) OR "Bone Marrow Transplantation"[Mesh] OR ((((((transplantation[Title/Abstract] OR transplant[Title/Abstract] OR cell transfer[Title/Abstract] OR graft[Title/Abstract] OR grafting[Title/Abstract] OR transfusion[Title/Abstract])) AND bone marrow[Title/Abstract]))) OR (((("Pneumocystis carinii"[Mesh] OR "Pneumonia, Pneumocystis"[Mesh]) OR ((pneumocystis[Title/Abstract] AND ((((((jivovecii[Title/Abstract] OR jivovecii[Title/Abstract] OR carinii[Title/Abstract] OR carinii[Title/Abstract] OR pneumonia[Title/Abstract] OR infection[Title/Abstract]))) OR ((pneumocystosis[Title/Abstract] OR PCP[Title/Abstract]))) AND (((("prevention and control" [Subheading]) OR ((preventive[Title/Abstract] OR prophylactic[Title/Abstract])) AND (((therapy[Title/Abstract] OR treatment[Title/Abstract] OR management[Title/Abstract] OR medication[Title/Abstract]))) OR ((prophylaxis[Title/Abstract] OR prevention[Title/Abstract] OR protection[Title/Abstract]))) AND (((("Trimethoprim, Sulfamethoxazole Drug Combination"[Mesh] OR ((sulfamethoxazole[Title/Abstract] AND ((trimethoprim[Title/Abstract] OR trimetoprim[Title/Abstract]))) OR ((((((co-trimoxazole[Title/Abstract] OR cotrimoxazole[Title/Abstract] OR sulfamethoxazole/trimethoprim[Title/Abstract] OR trimethoprim/sulfamethoxazole[Title/Abstract] OR TMP/SMX[Title/Abstract] OR TMP-SMX[Title/Abstract] OR TMP SMX[Title/Abstract])))	1107
37	Search ((((((("Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh] OR ((((((hematopoietic[Title/Abstract] OR haematopoietic[Title/Abstract])) AND ((stem[Title/Abstract] AND cell[Title/Abstract]))) OR HSC[Title/Abstract])) AND ((transplantation[Title/Abstract] OR therapy[Title/Abstract]))) OR "Bone Marrow Transplantation"[Mesh] OR ((((((transplantation[Title/Abstract] OR transplant[Title/Abstract] OR cell transfer[Title/Abstract] OR graft[Title/Abstract] OR grafting[Title/Abstract] OR transfusion[Title/Abstract])) AND bone marrow[Title/Abstract]))) OR (((("Pneumocystis carinii"[Mesh] OR "Pneumonia, Pneumocystis"[Mesh]) OR ((pneumocystis[Title/Abstract] AND ((((((jivovecii[Title/Abstract] OR jivovecii[Title/Abstract] OR carinii[Title/Abstract] OR carinii[Title/Abstract] OR pneumonia[Title/Abstract] OR infection[Title/Abstract]))) OR ((pneumocystosis[Title/Abstract] OR PCP[Title/Abstract]))) AND (((("prevention and control" [Subheading]) OR ((preventive[Title/Abstract] OR	107

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	prophylactic[Title/Abstract]) AND (((therapy[Title/Abstract] OR treatment[Title/Abstract] OR management[Title/Abstract] OR medication[Title/Abstract])) OR (((prophylaxis[Title/Abstract] OR prevention[Title/Abstract] OR protection[Title/Abstract]))) AND (((("Trimethoprim, Sulfamethoxazole Drug Combination"[Mesh]) OR ((sulfamethoxazole[Title/Abstract] AND ((trimethoprim[Title/Abstract] OR trimetoprim[Title/Abstract]))) OR ((((((co-trimoxazole[Title/Abstract] OR cotrimoxazole[Title/Abstract] OR sulfamethoxazole/trimethoprim[Title/Abstract] OR trimethoprim/sulfamethoxazole[Title/Abstract] OR TMP/SMX[Title/Abstract] OR TMP-SMX[Title/Abstract] OR TMP SMX[Title/Abstract])) Filters: Publication date from 2016/03/16 to 2019/04/01	

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE (data ostatniego wyszukiwania: 01.04.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp hematopoietic stem cell transplantation/	57837
2	hematopoietic.ab,kw,ti.	131892
3	haematopoietic.ab,kw,ti.	14971
4	2 or 3	145358
5	stem.ab,kw,ti.	464492
6	cell.ab,kw,ti.	3964134
7	5 and 6	329264
8	4 and 7	79549
9	HSC.ab,kw,ti.	18723
10	8 or 9	88893
11	transplantation.ab,kw,ti.	484956
12	therapy.ab,kw,ti.	2430460
13	11 or 12	2800688
14	10 and 13	55671
15	exp bone marrow transplantation/	62800
16	bone marrow.ab,kw,ti.	290468
17	transplant.ab,kw,ti.	264096
18	cell transfer.ab,kw,ti.	4898
19	graft.ab,kw,ti.	294303
20	grafting.ab,kw,ti.	87171
21	transfusion.ab,kw,ti.	134254
22	11 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	928999
23	16 and 22	84582
24	1 or 14 or 15 or 23	166693
25	exp Pneumocystis jirovecii/	2827
26	exp pneumocystis carinii/	4922
27	exp Pneumocystis pneumonia/	13331
28	exp pneumocystosis/	15895
29	pneumocystis.ab,kw,ti.	13136
30	jirovecii.ab,kw,ti.	1338
31	jirovecii.ab,kw,ti.	1946
32	carini.ab,kw,ti.	78
33	carinii.ab,kw,ti.	8745
34	pneumonia.ab,kw,ti.	153118
35	infection.ab,kw,ti.	1287104

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
36	30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35	1394500
37	29 and 36	12803
38	pneumocystosis.ab,kw,ti.	718
39	pcp.ab,kw,ti.	17261
40	38 or 39	17912
41	25 or 26 or 27 or 28 or 37 or 40	37123
42	exp "prevention and control"/	1885071
43	exp prevention/	1304297
44	preventive.ab,kw,ti.	155140
45	prophylactic.ab,kw,ti.	101782
46	44 or 45	253207
47	therapy.ab,kw,ti.	2430460
48	treatment.ab,kw,ti.	5367259
49	management.ab,kw,ti.	1390910
50	medication.ab,kw,ti.	317891
51	47 or 48 or 49 or 50	7462847
52	46 and 51	122598
53	prophylaxis.ab,kw,ti.	134634
54	prevention.ab,kw,ti.	659040
55	protection.ab,kw,ti.	344664
56	53 or 54 or 55	1089724
57	43 or 52 or 56	2039426
58	exp cotrimoxazole/	75092
59	trimethoprim.ab,kw,ti.	19061
60	trimetoprim.ab,kw,ti.	255
61	59 or 60	19294
62	sulfamethoxazole.ab,kw,ti.	14367
63	61 and 62	11911
64	co-trimoxazole.ab,kw,ti.	3672
65	cotrimoxazole.ab,kw,ti.	4343
66	"sulfamethoxazole/trimethoprim".ab,kw,ti.	1540
67	"trimethoprim/sulfamethoxazole".ab,kw,ti.	9164
68	"TMP/SMX".ab,kw,ti.	1686
69	TMP-SMX.ab,kw,ti.	1686
70	TMP SMX.ab,kw,ti.	1686
71	58 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70	79493
72	24 or 41	202350
73	57 and 71 and 72	4009
74	limit 73 to yr="2016 -Current"	555

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 01.04.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees	1 278
2	"hematopoietic":ti,ab,kw OR "haematopoietic":ti,ab,kw	5 394
3	"stem":ti,ab,kw OR "cell":ti,ab,kw	105 138
4	2 AND 3	4 815

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
5	"HSC":ti,ab,kw	186
6	4 OR 5	4 928
7	1 OR 6	5 048
8	MeSH descriptor: [Bone Marrow Transplantation] explode all trees	1 359
9	"Bone Marrow":ti,ab,kw	12 821
10	"transplantation":ti,ab,kw OR "transplant":ti,ab,kw OR "cell transfer":ti,ab,kw OR "graft":ti,ab,kw OR "grafting":ti,ab,kw OR "transfusion":ti,ab,kw	61 103
11	9 AND 10	5 412
12	8 OR 11	5 412
13	7 OR 12	9 324
14	MeSH descriptor: [Pneumocystis carinii] explode all trees	8
15	MeSH descriptor: [Pneumonia, Pneumocystis] explode all trees	237
16	"pneumocystis":ti,ab,kw AND ("jirovecii":ti,ab,kw OR "jirovecii":ti,ab,kw OR "carini":ti,ab,kw OR "carinii":ti,ab,kw OR "pneumonia":ti,ab,kw OR "infection":ti,ab,kw)	623
17	14 OR 15 OR 16	623
18	"preventive":ti,ab,kw OR "prophylactic":ti,ab,kw	26 755
19	"therapy":ti,ab,kw OR "treatment":ti,ab,kw OR "management":ti,ab,kw OR "medication":ti,ab,kw	910 886
20	18 AND 19	18 685
21	"prophylaxis":ti,ab,kw OR "prevention":ti,ab,kw OR "protection":ti,ab,kw	180 459
22	20 OR 21	186 547
23	MeSH descriptor: [Trimethoprim, Sulfamethoxazole Drug Combination] explode all trees	776
24	"trimethoprim":ti,ab,kw OR "trimetoprim":ti,ab,kw	1 920
25	"sulfamethoxazole":ti,ab,kw	1 571
26	24 AND 25	1 515
27	"co-trimoxazole":ti,ab,kw OR "cotrimoxazole":ti,ab,kw OR "TMP-SMX":ti,ab,kw OR "TMP SMX":ti,ab,kw	1 431
28	23 OR 26 OR 27	2 246
29	13 OR 17	9921
30	29 AND 22 AND 28	192
31	30 with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to May 2019	52