



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Kolistyna (Colistimethatum natrium)
we wskazaniu:
zakażenia dolnych dróg oddechowych -
leczenie wspomagające w skojarzeniu
z antybiotykoterapią dożylną u osób po
przeszczepie płuc w przebiegu chorób
innych niż mukowiscydoza**

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

opracowanie OT.422.1.61.2024
(aneks do opracowania OT.4220.7.2022)

Data ukończenia: 18.12.2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AMR	oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe (ang. Antimicrobial resistance)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRAB	<i>Acinetobacter baumannii</i> odporne na karbapenemy
DTR <i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> z opornością trudną do leczenia
EMA	European Medicines Agency
FDA	U.S. Food and Drug Administration
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IU	jednostka międzynarodowa (ang. international unit) aktywności substancji biologicznie czynnych
MDR-GN	wielolekooporne pałeczki Gram-ujemne (ang. multidrug resistant Gram-negative bacteria)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
RP	Rada Przejrzystości
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji (UoR)	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
WHO	World Health Organization
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	5
2. Rekomendacje kliniczne	6
3. Wskazanie dowodów naukowych	8
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	8
3.2. Opis i wyniki badań włączonych do przeglądu.....	9
3.3. Ograniczenia analizy klinicznej	9
3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.....	10
3.5. Podsumowanie.....	12
4. Kluczowe informacje i wnioski	13
5. Źródła.....	15
6. Załączniki.....	16
6.1. Wykaz leków zawierających kolistynę finansowanych ze środków publicznych	16
6.2. Strategia wyszukiwania publikacji	16
6.3. Diagram PRISMA.....	18

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4220.7.2022. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną opinię Rady Przejrzystości nr 30/2022 z dnia 28 lutego 2022 roku w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną kolistynę we wskazaniu pozarejestacyjnym zakażenia dolnych dróg oddechowych – leczenie wspomagające w skojarzeniu z antybiotykoterapią dożylną u osób po przeszczepie płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza. Przedmiotem ww. opinii było jeszcze jedno wskazanie dot. profilaktyki u osób po przeszczepie płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza, jednak RP uznała dalszą refundację jako niezasadną.

Aktualne zlecenie MZ dotyczy kontynuacji refundacji leków zawierających kolistynę (*Colistimethatum natricum*) we wskazaniu pozarejestacyjnym: zakażenia dolnych dróg oddechowych - leczenie wspomagające w skojarzeniu z antybiotykoterapią dożylną u osób po przeszczepie płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza.

Szczegółowy wykaz leków, zawierających ocenianą substancję, finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 6.1 do niniejszego aneksu.

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

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

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 11.12.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji dot. wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2022 roku (data odcięcia: 23.02.2022 r.). Wyszukiwanie wytycznych klinicznych ukierunkowano na odnalezienie informacji o postępowaniu terapeutycznym w zakażeniach dolnych dróg oddechowych, w tym zapalenia płuc. Wykluczono wytyczne dotyczące mukowiscydozy.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od lutego 2022 roku przeszukano następujące źródła:

polskie:

- Polskie Towarzystwo Transplantacyjne (PTT): <https://p-t-t.org/>;

zagraniczne:

- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/>;
- European Society for Organ Transplantation (ESOT): <https://esot.org/>;
- The Transplantation Society (TTS): <https://tts.org/>;
- The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT): <https://ishlt.org/>;
- National Heart Lung and Blood Institute (NIH): <https://www.nhlbi.nih.gov/>;
- British Thoracic Society (BTS): <https://www.brit-thoracic.org.uk/>;
- American Society of Transplantation (AST): <https://www.myast.org/>.
- G.I.N Database: <https://www.g-i-n.net/>;
- Trip Database: <https://www.tripdatabase.com/>.

Dodatkowo, przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: „lower respiratory tract infections”, „supportive treatment of respiratory tract infections after lung transplantation”, „colistin”, „guidelines”, „recommendations”, „treatment approach” oraz „management”.

W wyniku aktualizacji odnaleziono wytyczne amerykańskie Infectious Diseases Society of America z 2024 r. (IDSA 2024) w zakresie aktualnych wskazówek dotyczących leczenia zakażeń opornych na środki przeciwdrobnoustrojowe (AMR). W zaleceniach tych nie odniesiono się bezpośrednio do zastosowania kolistyny we wnioskowanym wskazaniu, natomiast wskazuje się na pewne obawy co do wczesnego dostarczenia kolistyny w przypadku leczenia infekcji dróg oddechowych wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* z opornością trudną do leczenia oraz CRAB (*Acinetobacter baumannii* oporne na karbapenemy). Panel ekspercki IDSA wskazuje na sprzeczne stanowiska/dowody w zakresie korzyści takiego leczenia wspomagającego w zapaleniu płuc. Trzeba mieć jednak na uwadze, że zalecenia te koncentrują się na leczeniu zakażeń AMR w USA a decyzja o zastosowaniu kolistyny powinna być podejmowana przez zespół medyczny na podstawie wyników badań mikrobiologicznych i stanu klinicznego pacjenta.

W poprzednim opracowaniu Agencji uwzględniono wytyczne w postaci międzynarodowego konsensusu ACCP/ESCMID/IDSA/ISAP/SCCM/SIDP 2019¹ (zalecenia europejskie i amerykańskie), gdzie kolistyna w inhalacji jako uzupełnienie leczenia systemowego w szpitalnym lub respiratorowym zapaleniu płuc była rekomendowana. Jednak było to zalecenie oparte o dowody bardzo niskiej jakości. Oprócz ww. odnaleziono również polskie wytyczne (Narodowy Instytut Leków 2020²), gdzie kolistyna podawana dożylnie lub w inhalacji zalecana jest jako leczenie alternatywne w zapaleniu płuc zależnie od zidentyfikowanego czynnika etiologicznego. Wskazano też, że kolistyna dożylna powinna być zarezerwowana do leczenia zakażeń wywołanych przez szczepy wrażliwe wyłącznie na kolistynę (m.in.: *P. aeruginosa*, *A. baumannii*) a w przypadku szczepu *Stenotrophomonas maltophilia* można rozważyć dodanie kolistyny w nebulizacji w leczeniu celowanym

¹ Tsuji BT, Pogue JM, et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy*. 2019 Jan;39(1):10-39. <https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/phar.2209> [dostęp 11.12.2024]

² Narodowy Instytut Leków. 2020. Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu – 2020. Narodowy program ochrony antybiotyków. https://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/2021/03/rekomendacje-diagnostyki-terapii_2021.03.02.pdf [dostęp 11.12.2024]

szpitalnego lub wymagającego wentylacji mechanicznej zapalenia płuc, wywołanym przez patogeny odporne na karbapenemy, ze względu na lepszą odpowiedź kliniczną bez różnic w śmiertelności.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p style="text-align: center;">IDSA 2024 (USA)</p>	<p>Wytyczne oparte o panel ekspercki w zakresie aktualnych wskazówek dotyczących leczenia zakażeń opornych na środki przeciwdrobnoustrojowe (AMR).</p> <p><u>Metodyka:</u> Panel 6 specjalistów chorób zakaźnych, posiadających doświadczenie w leczeniu zakażeń opornych na antybiotyki, sformułował pytania i związane z nimi zalecenia dot. leczenia zakażeń wywołanych przez <i>Enterobacterales</i> o rozszerzonym spektrum β-laktamazy (ESBL-E), <i>Enterobacterales</i> wytwarzające β-laktamazę AmpC (AmpC-E), <i>Enterobacterales</i> odporne na karbapenemy (CRE), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> z opornością trudną do leczenia (DTR <i>P. aeruginosa</i>), <i>Acinetobacter baumannii</i> odporne na karbapenemy (CRAB) i <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>. Ze względu na różnice w epidemiologii zakażeń opornych na środki przeciwdrobnoustrojowe (AMR) i dostępności konkretnych leków przeciwwzrostkowych na świecie, zalecenia te koncentrują się na leczeniu zakażeń AMR w USA.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Panel nie sugeruje stosowania nebulizowanych antybiotyków w leczeniu infekcji dróg oddechowych wywołanych przez DTR <i>P. aeruginosa</i> czy CRAB (m.in. kolistyny), <ul style="list-style-type: none"> ○ Stowarzyszenia zawodowe wyraziły sprzeczne poglądy dotyczące roli antybiotyków w nebulizacji jako terapii wspomagającej antybiotyki dożyłne. Zespół ekspertów odradza stosowanie antybiotyków w nebulizacji jako terapii wspomagającej w zapaleniu płuc wywołanym przez DTR <i>P. aeruginosa</i> ze względu na brak korzyści zaobserwowanych w badaniach klinicznych, obawy dotyczące nierównomiernego rozmieszczenia antybiotyków w zakażonych płucach oraz obawy dotyczące powikłań oddechowych, takich jak zwężenie oskrzeli, podczas stosowania antybiotyków w aerozolu. ○ Z kolei, w badaniach modelowania farmako-kinetyki/-dynamiki (Rouby 2012, Boissom 2014), wziewne dostarczanie proleku kolistyny pacjentom w stanie krytycznym osiągnęło wysokie poziomy aktywnego leku w płynie wyścielającym nabłonek płuc. Jednak prawdopodobne jest, że antybiotyki w nebulizacji nie osiągają wystarczającej penetracji i/lub dystrybucji w tkance płucnej, aby wywierać znaczącą aktywność bakteriobójczą. • W leczeniu zakażeń CRAB (różne infekcje jak np. zapalenie płuc) zaleca się, jeśli to możliwe, terapię skojarzoną co najmniej dwoma lekami (m.in. kolistyny), przynajmniej do czasu zaobserwowania poprawy klinicznej, ponieważ dane kliniczne dotyczące skuteczności pojedynczego antybiotyku są ograniczone. • Polimyksynę B można stosować w skojarzeniu z co najmniej jednym innym lekiem w leczeniu zakażeń CRAB. <ul style="list-style-type: none"> ○ Zespół odradza stosowanie monoterapii polimyksynami z następujących powodów: stężenia polimyksyn w surowicy osiągane przy użyciu konwencjonalnych strategii dawkowania są wysoce zmienne i mogą być niewystarczające do skutecznego działania bakteriobójczego; aktywność polimyksyn dożylnych w płynie wyściółki nabłonek płuc jest suboptymalna i na ogół nie powoduje odpowiedniego zabijania bakterii w płucach; dawki wymagane do leczenia zakażeń układowych zbliżają się do progu nefrotoksyczności, co sprawia, że okno terapeutyczne jest wąskie; w największych badaniach klinicznych (ok. 300 pacjentów w każdym badaniu) oceniających rolę monoterapii kolistyną, śmiertelność była stosunkowo wysoka i wynosiła 46% w obu badaniach.

AMR, odporne na środki przeciwdrobnoustrojowe; CRAB, *Acinetobacter baumannii* odporne na karbapenemy; IDSA, Infectious Diseases Society of America

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2022 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kolistymetatu sodowego (*Colistimethatum natricum*, in. kolistyny) we wskazaniu pozarejestryjnym: zakażenia dolnych dróg oddechowych – leczenie wspomagające w skojarzeniu z antybiotykoterapią dożylną u osób po przeszczepie płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 11.12.2024 r. w bazach medycznych MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via Ovid) oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 21.02.2022 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4220.7.2022.

W tabeli poniżej przedstawiono główne kryteria włączenia/wykluczenia badań pierwotnych/wtórnych w ramach przedmiotowej analizy.

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do aktualizacji przeglądu systematycznego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> osoby z zakażeniami dolnych dróg oddechowych – leczenie wspomagające w skojarzeniu z antybiotykoterapią dożylną u osób po przeszczepie płuc 	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z rozpoznaniem mukowiscydozy
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> kolistymetat sodowy inaczej kolistyna (<i>Colistimethatum natricum</i>) w ramach ww. populacji 	<ul style="list-style-type: none"> inna niż kolistyna, nie dotycząca wnioskowanej populacji
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> bez ograniczeń 	<ul style="list-style-type: none"> nie dotyczy
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kolistyny w analizowanej populacji pacjentów 	<ul style="list-style-type: none"> inne niż w kryteriach włączenia, np. farmakokinetyka
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności według Wytycznych HTA publikacje pełnotekstowe (dopuszczalne abstrakty konf.) publikacje w językach: polskim i angielskim 	<ul style="list-style-type: none"> inne niż w kryteriach włączenia

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania oraz diagram PRISMA przedstawiono w załącznikach 6.2 oraz 6.3 do niniejszego opracowania.

3.2. Opis i wyniki badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie odnoszące się do serii przypadków w rzeczywistych warunkach praktyki klinicznej w Korei (Kim 2022).

- **Kim 2022 (opublikowane tylko w formie abstraktu konferencyjnego, Korea)**

Metodyka

Celem badania było porównanie wyników klinicznych w zakresie dwóch dróg podawania kolistyny, tj. dożylniej i nebulizowanej (inaczej wziewnej, podanie leku w postaci aerozolu drogą wziewną – do dróg oddechowych pacjenta) w leczeniu zakażeń spowodowanych przez wielolekooporne pałeczki Gram-ujemne (MDR-GN) po przeszczepie płuc.

Od stycznia 2015 r. do grudnia 2020 r. wykonano 307 przeszczepów płuc. 98 pacjentów otrzymało kolistynę z powodu MDR-GN. Nebulizowaną kolistynę otrzymało 47 pacjentów a pozostałych 51 pacjentów leczono dożylnie z inhalacją lub bez inhalacji.

Wyniki

Populację badaną stanowili głównie pacjenci płci męskiej (ponad 63%) ze średnią wieku 58 lat. Większość z nich miało wykonane obustronne przeszczepienie płuc (BLTx; ok. 95%). Dominującym zakażeniem było zakażenie spowodowane przez *Acinetobacter baumannii* u więcej niż połowy badanych (ok. 55%) oraz *Klebsiella pneumoniae* u ok. 29% pacjentów. Nie zaobserwowano istotnej różnicy podstawowych cech między badanymi grupami.

Grupa otrzymująca kolistynę dożylnie wykazała istotnie dłuższe jej stosowanie (ok. 55 dni vs 21 dni w grupie kolistyny nebulizowanej; $p=0,001$) oraz MDR-GN były istotnie częściej izolowane z krwi lub rany oraz płwociny (odpowiednio $p=0,007$; $p=0,027$; $p=0,021$).

Mediana wartości klirensu kreatyniny przed terapią kolistyną nie była rozróżnialna między grupami. Jednak częstość występowania nefrotoksyczności była istotnie wyższa w grupie dożylniej (72,5% vs 23,4%; $p<0,001$).

Osiągnięcie eradykacji w przypadku badań mikrobiologicznych (*eradication*) i wyleczenia (*cure*) interpretowanego jako ważny punkt kliniczny było istotnie wyższe w grupie nebulizowanej kolistyny niż w grupie kolistyny podawanej dożylnie (odpowiednio 83% vs 49%, $p=0,001$ oraz 72% vs 43%, $p=0,007$).

Wnioski

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w abstrakcie badania, już sama nebulizowana kolistyna (drogą inhalacji) może stanowić skuteczną i bezpieczną opcję leczenia zakażeń MDR-GN po przeszczepie płuc. Jednakże wskazanie do inhalacji kolistyny powinno być podejmowane w sposób rozważny i ostrożny mając na uwadze MDR-GN wyizolowane z krwi czy zakażonej rany.

3.3. Ograniczenia analizy klinicznej

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak dowodów naukowych o wysokiej wiarygodności dot. omawianego problemu decyzyjnego. Włączone do analizy badanie (Kim 2022) oparte na serii przypadków pacjentów po przeszczepie płuc z zakażeniami spowodowanymi przez wielolekooporne pałeczki Gram-ujemne, dotyczące populacji koreańskiej i przedstawione jedynie w formie abstraktu konferencyjnego było wątpliwej jakości. Ponadto głównym celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa określonych postaci roztworu kolistyny, tj. roztworu do wstrzykiwań i infuzji oraz do inhalacji a nie określenie ogólnej skuteczności samej kolistyny. Jednak biorąc pod uwagę wyniki dotychczasowych analiz Agencji w przedmiotowym zakresie, nie odnaleziono badań wyższej jakości niż dowody określane jako serie przypadków.

3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Colistin TZF

Działania niepożądane w wyniku zastosowania leku:

- *zaburzenia metabolizmu i odżywiania*: po dożylnym podaniu kolistymetatu sodowego wystąpienie rzekomego zespołu Barttera zgłaszano z częstością nieznaną;
- *zaburzenia układu nerwowego*: przemijające zaburzenia czucia (parestezje w obrębie twarzy), zawroty głowy, zaburzenia mowy, zaburzenia widzenia, stan splątania, psychozy mogą pojawić się u pacjentów otrzymujących duże dawki leku, u pacjentów z niewydolnością nerek, którym niewłaściwie zmniejszono dawkę leku oraz u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki typu kurary lub leki o działaniu neurotoksycznym. Zmniejszenie dawki leku łagodzi powyżej opisane zaburzenia;
- *zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*: bezdech;
- *zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*: alergiczne wysypki skórne (w jej wyniku – należy odstawić lek);
- *zaburzenia nerek i dróg moczowych*: zaburzenia czynności nerek – mogą wystąpić zarówno u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, jak i z niewydolnością nerek, otrzymujących większe niż zalecane dawki leku i (lub) przyjmujących jednocześnie inne antybiotyki działające nefrotoksycznie. Zaburzenia te zwykle ustępują po odstawieniu leku.
- *zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*: podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, gorączka;
- *działania niepożądane mogące wystąpić po podaniu w postaci inhalacji*: skurcz oskrzeli, ból w gardle lub jamie ustnej, spowodowany nadwrażliwością lub zakażeniem drożdżakami *Candida albicans*, wysypki skórne spowodowane nadwrażliwością.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy rozważyć podawanie dożylnie kolistymetatu sodowego razem z innym lekiem przeciwbakteryjnym, gdy jest to możliwe, biorąc pod uwagę pozostałą wrażliwość drobnoustroju lub drobnoustrojów objętych leczeniem. Ze względu na to, że zgłaszano rozwój oporności na kolistynę podawaną dożylnie, w szczególności w przypadku stosowania w monoterapii, aby zapobiec rozwojowi oporności należy rozważyć jednoczesne podawanie z innym lekiem przeciwbakteryjnym.

Dane kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dożylnego kolistymetatu sodowego są ograniczone. Zalecane dawki we wszystkich podgrupach są w równym stopniu oparte na ograniczonych danych (dane kliniczne oraz farmakokinetyczne i farmakodynamiczne). W szczególności ograniczone są dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania dużych dawek (>6 mln IU/dobę) oraz stosowania dawki nasycającej i dawek dla specjalnych populacji (pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i dzieci i młodzież). **Kolistymetate sodowy należy stosować tylko wtedy, gdy inne, częściej przepisywane antybiotyki nie są skuteczne lub nie są właściwe.**

U każdego pacjenta należy kontrolować czynność nerek na początku leczenia i regularnie w czasie leczenia. Dawkę kolistymetatu sodowego należy dostosować zgodnie z klirensiem kreatyniny. Pacjenci z hipowolemią lub otrzymujący inne potencjalnie nefrotoksyczne leki, znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka nefrotoksyczności spowodowanej kolistyną. Nefrotoksyczność zgłaszano w niektórych badaniach jako powiązaną z dawką skumulowaną i czasem trwania leczenia. Należy rozważyć korzyści wynikające z przedłużonego czasu trwania leczenia wobec zwiększonego ryzyka toksyczności dla nerek.

Należy zachować ostrożność podczas podawania kolistymetatu sodowego niemowlętom w wieku <1 roku życia, ponieważ czynność nerek w tej grupie wiekowej nie jest w pełni dojrzała. Ponadto nie jest znany wpływ niedojrzałej czynności nerek i metabolizmu na przekształcanie kolistymetatu sodowego w kolistynę.

Zgłoszono kilka przypadków rzekomego zespołu Barttera u dzieci i osób dorosłych po dożylnym podaniu kolistymetatu sodowego. W podejrzewanych przypadkach należy rozpocząć monitorowanie stężeń elektrolitów w surowicy i wdrożyć odpowiednie postępowanie, jednak normalizacja zaburzeń równowagi elektrolitowej może nie zostać osiągnięta bez przerwania podawania kolistymetatu sodowego.

Jeśli wystąpi reakcja alergiczna, należy bezwzględnie przerwać leczenie kolistymetatem sodowym i wdrożyć odpowiednie działania.

Zgłaszano, że duże stężenie kolistymetatu sodowego w surowicy, które może być spowodowane przedawkowaniem lub niezmnieszeniem dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, prowadziło do

wystąpienia objawów działania neurotoksycznego, takich jak parestezje twarzy, osłabienie mięśni, zawroty głowy, niewyraźna mowa, niestabilność naczynioruchowa, zaburzenia widzenia, splątanie, psychoza i bezdech. Należy prowadzić obserwację w celu wykrycia parestezji okołoustnych i parestezji kończyn, będących oznakami przedawkowania.

Kolistymetat sodowy zmniejsza ilość acetylocholinę uwalnianą z presynaptycznych połączeń nerwowo-mięśniowych i u pacjentów z miastenią należy go stosować z zachowaniem największej ostrożności i tylko w razie wyraźnej konieczności.

Zgłaszano zatrzymanie czynności oddechowej po podaniu domięśniowym kolistymetatu sodowego. Zaburzenia czynności nerek zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia bezdechu i blokady nerwowo-mięśniowej po podaniu kolistymetatu sodowego.

U pacjentów z porfirią kolistymetat sodowy należy stosować ze skrajną ostrożnością.

Zapalenie okrężnicy i rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy związane ze stosowaniem antybiotyków zgłaszano po zastosowaniu prawie każdego z leków przeciwbakteryjnych i może ono również wystąpić po zastosowaniu kolistymetatu sodowego. Ich nasilenie może być od umiarkowanego do zagrażającego życiu. Ważne jest, aby wziąć pod uwagę takie rozpoznania u pacjentów, u których w czasie stosowania lub po stosowaniu kolistymetatu sodowego występuje biegunka. Należy rozważyć przerwanie leczenia i podanie swoistego leczenia przeciwko *Clostridioides difficile*. Nie należy podawać produktów leczniczych hamujących perystaltykę.

U pacjentów otrzymujących kolistymetat sodowy w postaci inhalacji może niekiedy wystąpić skurcz oskrzeli. Zapobieganie wystąpieniu lub leczenie skurczu oskrzeli polega na podawaniu odpowiedniego leku z grupy agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa produktów leczniczych z substancją czynną kolistynę, przejrano strony internetowe instytucji URPL, EMA oraz FDA. Nie odnaleziono informacji o działaniach niepożądanych innych, niż przedstawione w ChPL.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Zgodnie z danymi bazy WHO (VigiAccess³), na dzień 12.12.2024 r. zgłoszono 8 938 działań niepożądanych. Większość zgłoszeń pochodziło z regionu azjatyckiego (ok. 55%) a blisko 29% dotyczyło populacji europejskiej. Większość działań dotyczyła populacji dorosłych, głównie powyżej 45 r.ż. Natomiast blisko 57% wszystkich zgłoszeń dotyczyło mężczyzn. Do najczęstszych działań niepożądanych (>15%) należały zaburzenia nerek i układu moczowego (n=1966), głównie ostre uszkodzenie nerek, niewydolność nerek oraz nefrotoksyczność.

³ <https://www.vigiaccess.org/> [dostęp 12.12.2024]

3.5. Podsumowanie

W ramach analizy włączono jedno badanie odnoszące się do serii przypadków w rzeczywistych warunkach praktyki klinicznej w Korei – Kim 2022 (N=98), którego celem było porównanie wyników klinicznych kolistyny stosowanej dożylnie i kolistyny nebulizowanej (w formie inhalacji) w leczeniu zakażeń spowodowanych przez wielolekooporne pałeczki Gram-ujemne (MDR-GN) dorosłych po przeszczepie płuc. Badanie to było niskiej jakości a wyniki opracowano w formie abstraktu konferencyjnego. Jednak zgodnie z jego wynikami, to kolistyna nebulizowana (w formie inhalacji) może stanowić skuteczną i bezpieczną opcję leczenia zakażeń MDR-GN po przeszczepie płuc. Osiągnięcie wyleczenia (*cure*) interpretowanego jako ważny punkt kliniczny było istotnie wyższe w grupie ww. nebulizowanej kolistyny niż w grupie kolistyny dożylnej (odpowiednio u 72% vs 43% badanych, $p=0,007$). Ponadto, nefrotoksyczność była istotnie wyższa w grupie kolistyny dożylnej (72,5% vs 23,4%; $p<0,001$). Trzeba mieć na uwadze, że wskazanie do inhalacji kolistyny powinno być jednak podejmowane w sposób rozważny i ostrożny mając na uwadze MDR-GN wyizolowane z krwi czy zakażonej rany.

Poprzednie opracowanie Agencji (OT.4220.7.2022) zawierało dowody również niskiej jakości, takie jak opis serii przypadków. Publikacja uwzględniona w ww. analizie wskazywała na potencjał terapii fagowej w leczeniu zakażeń bakteryjnych u biorców po przeszczepie płuc jako terapii wspomagającej leczenie antybiotykami, w tym kolistyną. Jednak nie odniesiono się w niej bezpośrednio do korzyści wynikających ze stosowania kolistyny w ocenianym wskazaniu. Zwrócono tylko uwagę na zauważalną poprawę kliniczną w przypadku stosowania terapii skojarzonej opartej na kolistynie i terapii fagowej w leczeniu zakażeń dolnych dróg oddechowych (głównie zapalenia płuc) u dwóch pacjentów po przeszczepie płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza. Z kolei, wcześniejsze opracowania Agencji wskazywały bezpośrednio na skuteczność kolistyny w redukcji liczby białych krwinek (WBC, leukopenia) i wartości białka C-reaktywnego (CRP, stan zapalny) oraz poprawę wskaźnika oksygenacji (wydolność oddechowa) u ponad 64% pacjentów (64%). Kolistyna wkraplana bezpośrednio do dróg oddechowych nie powodowała skutków ubocznych. Natomiast połączenie dożylnej i wziewnej kolistyny mogło być przydatną opcją leczenia zakażeń spowodowanych przez wielolekooporne pałeczki Gram-ujemne po przeszczepie płuc.

.

.

4. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4220.7.2022. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną opinię Rady Przejrzystości nr 30/2022 z dnia 28 lutego 2022 roku w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną kolistynę we wskazaniu pozarejestrycyjnym zakażenia dolnych dróg oddechowych – leczenie wspomagające w skojarzeniu z antybiotykoterapią dożylną u osób po przeszczepie płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza. Przedmiotem ww. opinii było jeszcze jedno wskazanie dot. profilaktyki u osób po przeszczepie płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza, jednak RP uznała dalszą refundację jako niezasadną.

Aktualne zlecenie MZ dotyczy kontynuacji refundacji leków zawierających kolistynę (Colistimethatum natricum) we wskazaniu pozarejestrycyjnym: zakażenia dolnych dróg oddechowych - leczenie wspomagające w skojarzeniu z antybiotykoterapią dożylną u osób po przeszczepie płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza.

Rekomendacje kliniczne

W wyniku aktualizacji odnaleziono wytyczne amerykańskie Infectious Diseases Society of America z 2024 r. (IDSA 2024) w zakresie aktualnych wskazówek dotyczących leczenia zakażeń opornych na środki przeciwdrobnoustrojowe (AMR). W zaleceniach tych nie odniesiono się bezpośrednio do zastosowania kolistyny we wnioskowanym wskazaniu, natomiast wskazuje się na pewne obawy co do wziewnego dostarczania kolistyny w przypadku leczenia infekcji dróg oddechowych wywołanych przez *P. aeruginosa* z opornością trudną do leczenia oraz CRAB (*A. baumannii* oporne na karbapenemy). Panel ekspercki IDSA wskazuje na sprzeczne stanowiska/dowody w zakresie korzyści takiego leczenia wspomagającego w zapaleniu płuc. Trzeba mieć jednak na uwadze, że zalecenia te koncentrują się na leczeniu zakażeń AMR w USA a decyzja o zastosowaniu kolistyny powinna być podejmowana przez zespół medyczny na podstawie wyników badań mikrobiologicznych i stanu klinicznego pacjenta.

W poprzednim opracowaniu Agencji uwzględniono wytyczne w postaci międzynarodowego konsensusu ACCP/ESCMID/IDSA/ISAP/SCCM/SIDP 2019 (zalecenia europejskie i amerykańskie), gdzie kolistyna w inhalacji jako uzupełnienie leczenia systemowego w szpitalnym lub respiratorowym zapaleniu płuc była rekomendowana. Jednak było to zalecenie oparte o dowody bardzo niskiej jakości. Oprócz ww. odnaleziono również polskie wytyczne (Narodowy Instytut Leków 2020), gdzie kolistyna podawana dożylnie lub w inhalacji zalecana jest jako leczenie alternatywne w zapaleniu płuc zależnie od zidentyfikowanego czynnika etiologicznego. Wskazano też, że kolistyna dożylna powinna być zarezerwowana do leczenia zakażeń wywołanych przez szczepy wrażliwe wyłącznie na kolistynę (m.in.: *P. aeruginosa*, *A. baumannii*) a w przypadku szczepu *S. maltophilia* można rozważyć dodanie kolistyny w nebulizacji w leczeniu celowanym szpitalnego lub wymagającego wentylacji mechanicznej zapalenia płuc, wywołanym przez patogeny oporne na karbapenemy, ze względu na lepszą odpowiedź kliniczną bez różnic w śmiertelności.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Głównym ograniczeniem przedmiotowej analizy jest brak dowodów naukowych o wysokiej wiarygodności dot. omawianego problemu decyzyjnego.

W ramach aktualizacji opracowania włączono tylko jedno badanie odnoszące się do serii przypadków w rzeczywistych warunkach praktyki klinicznej – Kim 2022 (N=98, populacja koreańska), którego celem było porównanie wyników klinicznych kolistyny stosowanej dożylnie i kolistyny nebulizowanej (w formie inhalacji) w leczeniu zakażeń spowodowanych przez wielolekooporne pałeczki Gram-ujemne (MDR-GN) dorosłych po przeszczepie płuc. Badanie to było niskiej jakości a wyniki opracowano w formie abstraktu konferencyjnego. Jednak zgodnie z jego wynikami, to kolistyna nebulizowana (w formie inhalacji) może stanowić skuteczną i bezpieczną opcję leczenia zakażeń MDR-GN po przeszczepie płuc. Osiągnięcie wyleczenia (*cure*) interpretowanego jako ważny punkt kliniczny było istotnie wyższe w grupie ww. nebulizowanej kolistyny niż w grupie kolistyny dożylnej (odpowiednio u 72% vs 43% badanych, p=0,007). Nefrotoksyczność była istotnie wyższa w grupie kolistyny dożylnej (72,5% vs 23,4%; p<0,001). Trzeba mieć na uwadze, że wskazanie do inhalacji kolistyny powinno być jednak podejmowane w sposób rozważny i ostrożny mając na uwadze MDR-GN wyizolowane z krwi czy zakażonej rany.

W zakresie analizy bezpieczeństwa substancji czynnej kolistyna, zgodnie z danymi bazy WHO (VigiAccess), do najczęstszych działań niepożądanych (>15%) należały zaburzenia nerek i układu moczowego, głównie ostre uszkodzenie nerek, niewydolność nerek oraz wymieniana również w badaniu Kim 2022 – nefrotoksyczność.

Zgodnie z ChPL Colistin TZF, dane dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dożylnego kolistymetatu sodowego (kolistyny) są ograniczone. Kolistymetat sodowy należy stosować tylko wtedy, gdy inne, częściej przepisywane antybiotyki nie są skuteczne lub nie są właściwe. Natomiast u każdego pacjenta należy kontrolować czynność nerek na początku leczenia i regularnie w czasie leczenia mając na uwadze zwiększone ryzyko nefrotoksyczności.

Poprzednie opracowanie Agencji (OT.4220.7.2022) zawierało dowody również niskiej jakości, takie jak opis serii przypadków. Publikacja w nim uwzględniona wskazywała na potencjał terapii fagowej w leczeniu zakażeń bakteryjnych u biorców po przeszczepie płuc jako terapii wspomagającej leczenie antybiotykami, w tym kolistyną. Jednak nie odniesiono się w niej bezpośrednio do korzyści wynikających ze stosowania kolistyny w ocenianym wskazaniu. Zwrócono tylko uwagę na zauważalną poprawę kliniczną w przypadku stosowania terapii skojarzonej opartej na kolistynie i terapii fagowej w leczeniu zakażeń dolnych dróg oddechowych (głównie zapalenia płuc) u dwóch pacjentów po przeszczepie płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza. Z kolei, wcześniejsze opracowania Agencji wskazywały bezpośrednio na skuteczność kolistyny w redukcji liczby białych krwinek (WBC, leukopenia) i wartości białka C-reaktywnego (CRP, stan zapalny) oraz poprawę wskaźnika oksygenacji (wydolność oddechowa) u ponad 64% pacjentów (64%). Kolistyna wkraplana bezpośrednio do dróg oddechowych nie powodowała skutków ubocznych. Natomiast połączenie dożylnej i wziewnej kolistyny mogło być przydatną opcją leczenia zakażeń spowodowanych przez wielolekooporne pałeczki Gram-ujemne po przeszczepie płuc.

Zaktualizowane dane nie zmieniają wnioskowania z poprzedniej analizy AOTMiT OT.4220.7.2022, jednak należy mieć na uwadze, że decyzja o zastosowaniu kolistyny powinna być podejmowana przez zespół medyczny na podstawie wyników badań mikrobiologicznych i stanu klinicznego pacjenta przy uwzględnieniu potencjalnej nefrotoksyczności i drogi podania kolistyny.

5. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Kim 2022 Kim, H. et al. Inhalation Alone versus Inhalation Plus Intravenous Colistin for Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infection After Lung Transplantation The Journal of Heart and Lung Transplantation, Volume 41, Issue 4, S397 - S398

Rekomendacje kliniczne

IDSA 2024 IDSA 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. Published Clinical Infectious Diseases, 7/12/2024. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/#null> [dostęp 11.12.2024]

Pozostałe publikacje

ChPL Colistin TZF Charakterystyka Produktu Leczniczego Colistin TZF. <https://rejesty.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/1541/characteristic> [dostęp 11.12.2024]

Opinia RP nr 30/2022 Opinia Rady Przejrzystości nr 30/2022 z dnia 28 lutego 2022 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną colistinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL.

https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/off/2022/ORP/U_9_53_28022022_o_30_colistinum_off-label_cykl_prop_zacz_REOPTR.pdf [dostęp 11.12.2024]

OT.4220.7.2022 AOTMiT. Kolistyna we wskazaniach: innych niż określone w ChPL. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. 24.02.2022. Opracowanie nr: OT.4220.7.2022. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/off/2022/RPT/OT.4220.7.2022_colistinum_BIP_REOPTR.pdf [dostęp 11.12.2024]

6. Załączniki

6.1. Wykaz leków zawierających kolistynę finansowanych ze środków publicznych

Tabela 3. Refundowane produkty lecznicze w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 18.09.2024

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
106.0, Antybiotyki peptydowe - kolistyna							
Colistin TZF, liofilizat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji i inhalacji, 1000000 IU	20 fiolek	05909990366514	356,40	377,78	401,12	ryczałt	2,72

CHB, cena hurtowa brutto; CD, cena detaliczna; PO, poziom odpłatności; UCZ, urzędowa cena zbytu; WDŚ, wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF, wysokość limitu finansowania

6.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 11.12.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"colistin"[MeSH Terms]	6 119
#2	"colistin"[Title/Abstract] OR "Colimycin"[Title/Abstract] OR "polymyxin e"[Title/Abstract] OR "Coly-Mycin"[Title/Abstract] OR "colistin sulfate"[Title/Abstract]	11 253
#3	("colistin"[Title/Abstract] OR "Colimycin"[Title/Abstract] OR "polymyxin e"[Title/Abstract] OR "Coly-Mycin"[Title/Abstract] OR "colistin sulfate"[Title/Abstract]) OR ("colistin"[MeSH Terms])	12 254
#4	"lung transplantation"[MeSH Terms]	19 673
#5	"transplantation"[Title/Abstract] OR "transplant"[Title/Abstract] OR "graft"[Title/Abstract] OR "grafting"[Title/Abstract]	862 538
#6	"lung"[Title/Abstract]	875 597
#7	("lung"[Title/Abstract]) AND ("transplantation"[Title/Abstract] OR "transplant"[Title/Abstract] OR "graft"[Title/Abstract] OR "grafting"[Title/Abstract])	40 622
#8	("lung transplantation"[MeSH Terms]) OR (("lung"[Title/Abstract]) AND ("transplantation"[Title/Abstract] OR "transplant"[Title/Abstract] OR "graft"[Title/Abstract] OR "grafting"[Title/Abstract]))	43 742
#9	((("colistin"[Title/Abstract] OR "Colimycin"[Title/Abstract] OR "polymyxin e"[Title/Abstract] OR "Coly-Mycin"[Title/Abstract] OR "colistin sulfate"[Title/Abstract]) OR ("colistin"[MeSH Terms])) AND (("lung transplantation"[MeSH Terms]) OR (("lung"[Title/Abstract]) AND ("transplantation"[Title/Abstract] OR "transplant"[Title/Abstract] OR "graft"[Title/Abstract] OR "grafting"[Title/Abstract]))))	39
#10	((("colistin"[Title/Abstract] OR "Colimycin"[Title/Abstract] OR "polymyxin e"[Title/Abstract] OR "Coly-Mycin"[Title/Abstract] OR "colistin sulfate"[Title/Abstract]) OR ("colistin"[MeSH Terms])) AND (("lung transplantation"[MeSH Terms]) OR (("lung"[Title/Abstract]) AND ("transplantation"[Title/Abstract] OR "transplant"[Title/Abstract] OR "graft"[Title/Abstract] OR "grafting"[Title/Abstract])))) Filters: from 2022/2/21 - 2025/1/1; Humans	6

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 11.12.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp colistin/	26 510
#2	(colistin or colistimethate or polymyxin or Coly-Mycin or Totazina or Colistin Sulfate).ti,ab,kw.	21 204
#3	exp lung transplantation/	45 117
#4	lung*.ti,ab,kw.	1 205 030
#5	(transplantation* or "transplant"OR graft* OR grafting").ti,ab,kw.	639 989

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#6	4 AND 5	50 119
#7	1 OR 2	35 940
#8	3 OR 6	67314
#9	7 AND 8	317
#10	limit 9 to (human and yr="2022 - 2025")	70

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 11.12.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(colistin* or Colimycin or Polymyxin E or Coly-Mycin or Totazina or Colistin Sulfate):ti,ab,kw	660
#2	MeSH descriptor: [Colistin] explode all trees	238
#3	#1 OR #2	660
#4	MeSH descriptor: [Lung Transplantation] explode all trees	352
#5	(transplantation* or transplant* or graft* or grafting):ti,ab,kw	70 215
#6	lung*:ti,ab,kw	96 092
#7	#5 and #6	3 587
#8	#4 or #7	3 587
#9	#3 and #8	2
#10	#3 and #8 with Cochrane Library publication date from Feb 2022 to Dec 2024	0

6.3. Diagram PRISMA

