

**Pozakonazol (Noxafil®)
w profilaktyce inwazyjnych
zakażeń grzybiczych u pacjentów
z nowotworami hematologicznymi
oraz po przeszczepie szpiku kostnego**

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa
grudzień 2013

Autorzy raportu:

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Adres do korespondencji:

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez MSD Polska Sp. z o.o.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

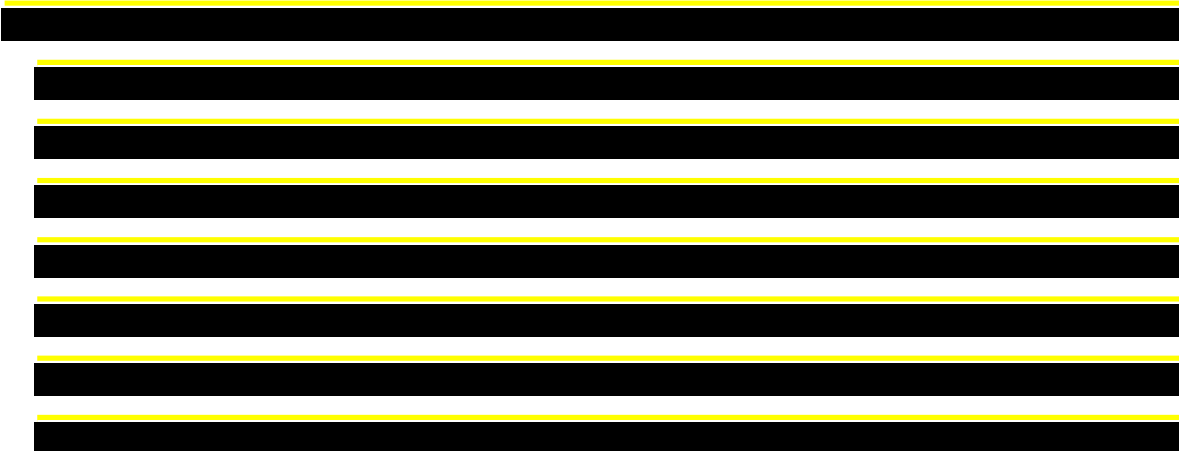
MSD Polska Sp. z o.o.
Ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa
tel.: (48 22) 549 51 00
fax: (48 22) 549 51 01

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Spis treści | 4 |
| Skróty i akronimy | 7 |
| Słowa kluczowe | 9 |
| 1 Cel analizy | 10 |
| 2 Populacja (P) | 11 |
| 2.1 Definicja jednostki chorobowej | 11 |
| 2.2 Klasyfikacja | 12 |
| 2.3 Etiologia | 12 |
| 2.4 Czynniki ryzyka | 14 |
| 2.5 Epidemiologia | 15 |
| 2.6 Objawy | 18 |
| 2.7 Historia naturalna | 19 |
| 2.8 Rokowanie | 19 |
| 2.9 Rozpoznanie i diagnostyka | 20 |
| 2.11 Postępowanie przeciwgrzybicze | 25 |
| 2.12 Wytyczne kliniczne dotyczące profilaktyki IZG | 26 |
| 2.12.1 NCCN 2013 | 26 |
| 2.12.2 ESCMID 2012 | 27 |
| 2.12.3 ECIL 2011 | 28 |
| 2.12.4 IDSA 2010 | 29 |
| 2.12.5 ASBMT 2009 | 30 |
| 2.12.6 GSHO 2009 | 30 |
| 2.12.7 Grupa ekspertów z Australii i Nowej Zelandii 2008 | 31 |
| 2.12.8 Podsumowanie | 32 |
| 2.13 Specyficzne rekomendacje agencji HTA | 34 |
| 3 Interwencja (I) | 36 |
| 3.1 Dane produktu | 36 |
| 3.2 Mechanizm działania | 36 |
| 3.3 Zarejestrowane wskazania | 36 |

| | | |
|--|---|-----------|
| 3.4 | Dawkowanie i sposób podania | 37 |
| 3.5 | Przeciwwskazania | 39 |
| 3.6 | Przedawkowanie..... | 39 |
| 3.7 | Działania niepożądane | 39 |
| 4 | Interwencje alternatywne – komparatory (C) | 42 |
| 4.1 | Flukonazol | 46 |
| 4.1.1 | Dane produktu | 46 |
| 4.1.2 | Mechanizm działania | 46 |
| 4.1.3 | Zarejestrowane wskazania..... | 46 |
| 4.1.4 | Dawkowanie i sposób podania | 47 |
| 4.1.5 | Przeciwwskazania | 49 |
| 4.1.6 | Przedawkowanie..... | 49 |
| 4.1.7 | Działania niepożądane | 49 |
| 4.2 | Itrakonazol..... | 50 |
| 4.2.1 | Dane produktu | 50 |
| 4.2.2 | Mechanizm działania | 51 |
| 4.2.3 | Zarejestrowane wskazania..... | 51 |
| 4.2.4 | Dawkowanie i sposób podania | 52 |
| 4.2.5 | Przeciwwskazania | 53 |
| 4.2.6 | Przedawkowanie..... | 54 |
| 4.2.7 | Działania niepożądane..... | 54 |
| <hr/>  | | |
| 5 | Efekty zdrowotne (O) | 67 |
| 6 | Dotychczasowa ocena AOTM | 68 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 7 | Aktualny status finansowania ze środków publicznych..... | 69 |
| 8 | Uzasadnienie grupy limitowej i ceny..... | 72 |
| 9 | Problem decyzyjny według schematu PICO | 76 |
| | Spis tabel..... | 78 |
| | Piśmiennictwo | 80 |

Skróty i akronimy

| | |
|-----------|--|
| ASBMT | <i>American Society for Blood and Marrow Transplantation</i> |
| ALL | ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>acute lymphoblastic leukemia</i>) |
| allo-HSCT | allogeniczny przeszczep szpiku kostnego (ang. <i>allogenic hematopoietic stem cell transplantation</i>) |
| AML | ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myoblastic leukemia</i>) |
| AOTM | Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce |
| auto-HSCT | autologiczny przeszczep szpiku kostnego (ang. <i>allogenic hematopoietic stem cell transplantation</i>) |
| AWMSG | <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> |
| CADTH | <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> |
| CED | <i>Committee to Evaluate Drugs</i> |
| CEDAC | <i>Canadian Expert Drug Advisory Committee</i> |
| ECIL | <i>European Conference on Infections in Leukaemia</i> |
| EMA | <i>European Medicines Agency</i> |
| ESCMID | <i>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i> |
| FISH | fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i>) |
| GSHO | <i>German Society of Hematology and Oncology</i> |
| GVHD | choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. <i>Graft-Versus-Host Disease</i>) |
| HAS | <i>Haute Autorité de Santé</i> |
| HTA | ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>) |
| IDSA | <i>Infectious Diseases Society of America</i> |
| IQWiG | <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> |
| IZG | inwazyjne zakażenia grzybicze (ang. <i>invasive fungal infections, IFI</i>) |
| JGP | Jednorodne Grupy Pacjentów |
| MDS | zespół mielodysplastyczny (ang. <i>myodysplastic syndrome</i>) |
| MR | rezonans magnetyczny |
| MZ | Minister Zdrowia |
| NCCN | <i>National Comprehensive Cancer Network</i> |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |

| | |
|------|--|
| NICE | <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> |
| PBAC | <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> |
| PCR | reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. <i>polymerase chain reaction</i>) |
| PBAC | <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> |
| PICO | populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>) |
| RCT | randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>) |
| SIGN | <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> |
| SMC | <i>Scottish Medicines Consortium</i> |
| TK | tomografia komputerowa |

Słowa kluczowe

pozakonazol, inwazyjne zakażenia grzybicze, nowotwory hematologiczne, przeszczep szpiku kostnego, analiza problemu decyzyjnego

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych pozakonazolu (Noxafil®, MSD) w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych dorosłych:

- z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych;
- po przeszczepieniu szpiku kostnego, którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) w odniesieniu do zastosowania pozakonazolu (Noxafil®, MSD) w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych z dużym ryzykiem ich rozwoju:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).¹

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego wraz z uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd wybranych rekomendacji agencji HTA;
- prezentacja analizowanego preparatu;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany preparat w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych dotyczących jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematycznie ujęto opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO.

2 Populacja (P)

Populację docelową, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania ocenianej opcji terapeutycznej (pozakonazol, Noxafil®) stanowią pacjenci:

- z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych;
- po przeszczepieniu szpiku kostnego, którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.²

2.1 Definicja jednostki chorobowej

Inwazyjne zakażenia grzybicze (IZG; ang. *Invasive Fungal Infections*, IFI) nazywane również głębokimi, narządowymi lub układowymi to choroby zakaźne, w których patogeny grzybicze penetrują do tkanek obejmując jeden lub więcej narządów, często przybierając postać zakażenia uogólnionego przebiegającego z fungemią (obecność patogenu we krwi). Szczególnie narażeni na zakażenie są chorzy z obniżoną odpornością, w tym pacjenci z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujący chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię oraz pacjenci po przeszczepieniu szpiku, którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (wskazani we wniosku).^{3,4}

Ostre białaczki szpikowe (ang. *acute myeloid leukemia*, AML) to nowotwory złośliwe układu białokrwinkowego, które charakteryzują się obecnością klonu stransformowanych komórek wywodzących się z wczesnych stadiów mielopoezy. Komórki te dominują w szpiku i we krwi oraz tworzą nacieki w różnych narządach. Zespoły mielodysplastyczne (ang. *myelodysplastic syndrome*, MDS) są chorobami klonalnymi układu krwiotwórczego, które charakteryzuje nieefektywna hematopoeza i częsta transformacja w ostre białaczki. W leczeniu wspomnianych nowotworów hematologicznych często stosowana jest intensywna chemioterapia, która może powodować rozwój jednego z głównych czynników ryzyka wystąpienia inwazyjnych zakażeń grzybiczych - neutropenię (stan hematologiczny polegający na obniżeniu liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej 1500/ μ l).⁵

Przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. *hematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) polega na podaniu pacjentowi preparatu zawierającego komórki macierzyste hematopoezy (krwiotworzenia), które są w stanie odtworzyć układ krwiotwórczy pacjenta, który uległ poważnemu uszkodzeniu w czasie wcześniejszej chemioterapii lub radioterapii (przeszczep autologiczny) albo zastąpić patologiczną hematopoezę chorego (np. w przebiegu białaczki) szpikiem osoby zdrowej (przeszczep allogeniczny). Po przeszczepie, u pacjentów często rozwija się choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *Graft-Versus-Host Disease*, GVHD), która jest wynikiem reakcji alo-

genicznych limfocytów T, podanych wraz z przeszczepem lub rozwijających się z niego, skierowanym przeciwko antygenom biorcy. GVHD może wystąpić wyłącznie po allo-HSCT (komórki pochodzą od dawcy spokrewnionego lub niespokrewnionego), choć po auto-HSCT (wcześniej pobrane i zamrożone komórki chorego) opisywano objawy przypominające GVHD, co tłumaczy się pojawieniem limfocytów autoreaktywnych wobec własnych antygenów. Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi pojawiająca się w ciągu 100 dni od przeszczepu to ostra GVHD, natomiast pojawiająca się po upływie 100 dni od przeszczepu – przewlekła GVHD. W przypadku allo-HSCT, biorcy pozostają w głębokiej immunosupresji długo po przeszczepie, co sprzyja rozwojowi inwazyjnych zakażeń grzybiczych.⁵

2.2 Klasyfikacja

Zakażenia grzybicze dzielą się na:

- powierzchniowe – patogeny grzybicze nie wnikają poza warstwę skóry, włosów, paznokci i błon śluzowych;
- **inwazyjne** (głębokie, narządowe, układowe) – patogeny grzybicze penetrują do tkanek obejmując jeden lub więcej narządów, często przybierając postać zakażenia uogólnionego przebiegającego z fungemią (obecność patogenu we krwi).^{3,4,6,7}

Inwazyjne zakażenia grzybicze można sklasyfikować do trzech głównych grup prawdopodobieństwa:

- zakażenia udowodnione (pewne, potwierdzone) – „proven”,
- zakażenia prawdopodobne – „probable”,
- zakażenia możliwe – „possible”.^{6,8}

Klasyfikację oparto na trzech grupach czynników:

- czynniki związane z gospodarzem (chorym),
- dowody mikologiczne,
- cechy kliniczne.^{6,8}

Kryteria rozpoznania zakażeń z poszczególnych grup prawdopodobieństwa przedstawiono w rozdz. 2.9.

2.3 Etiologia

Spośród poznanych około 250 tysięcy gatunków grzybów żyjących w otaczającym środowisku ponad 200 wywołuje zakażenia u ludzi. Tylko nieliczne rodzaje grzybów są bezwzględnie chorobotwórcze i wywołują zakażenia także u ludzi z prawidłowym układem immunologicznym (np. *Histoplasma*, *Blastomyces*). Większość zakażeń rozwija się u osób z upośledzoną odpornością i ma charakter zakażeń oportunistycznych.^{3,7}

Inwazyjne zakażenia grzybicze wywoływane są najczęściej przez grzyby:

- drożdżopodobne (zakażenia endogenne - źródłem jest chory, ewentualnie inni ludzie, np. personel, pacjenci):
 - *Candida*, *Cryptococcus*, *Trichosporon*, *Blastoschizomyces*, *Malassezia*;
- pleśniowe (zakażenia egzogenne - źródłem jest środowisko, np. gleba, mury):
 - *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium*, *Zygomycetes*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Absidia*, *Trichoderma*, *Acremonium*, *Curvularia*, *Alternatia*.

Najczęstszym czynnikiem etiologicznym inwazyjnych zakażeń grzybiczych są grzyby z rodzaju *Candida* (ok. 60–80% zakażeń) i *Aspergillus*.^{3,7}

Candida wywołują zakażenia o bardzo szerokim spektrum, od niegroźnych powierzchniowych skórno-słuzówkowych do wielonarządowych, stanowiących zagrożenie dla życia chorego. Najczęstszą drogą inwazji grzybów z rodzaju *Candida* jest uszkodzona błona śluzowa przewodu pokarmowego i dróg oddechowych. Następnie, poprzez naczynia krwionośne dochodzi do rozsiewu i tworzenia przerzutowych ognisk zakażenia w różnych narządach: wątrobie, śledzionie, płucach, ośrodkowym układzie nerwowym i innych, co z kolei objawia się chorobami, takimi jak fungemia (kandydemia), zapalenie płuc, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie gałki ocznej, wsierdzia, wątroby, nerek. Drugim źródłem zakażenia drożdżakami może być skolonizowany centralny cewnik żylny. Kolonizację błony śluzowej umożliwiają zdolności adherencyjne komórek grzyba. Uszkodzenie ciągłości i funkcji błon śluzowych, zaburzenia odpowiedzi komórkowej i humoralnej oraz zniszczenie fizjologicznej flory bakteryjnej sprzyjają kolonizacji błon śluzowych przez *Candida*, a następnie szerzeniu się zakażenia do krwi, narządów i tkanek głębiej położonych.^{3,6}

Do zakażenia grzybami z rodzaju *Aspergillus* dochodzi zwykle drogą wziewną wskutek wdychania zarodników z powietrza. Najczęstszą postacią kliniczną zakażenia jest inwazyjna aspergiloza płucna i aspergiloza uogólniona. Innymi częstymi lokalizacjami zakażenia *Aspergillus* są ośrodkowy układ nerwowy i zatoki oboczne nosa (zakażenie krwio-pochodne lub przez ciągłość z zatok obocznych nosa, a zwłaszcza sitowia), rzadziej nerki, skóra czy kości. Jeszcze inną postacią kliniczną jest grzybniak kropidlakowy, zwykle rozwijający się u chorych po przebytej gruźlicy lub pylicy płuc, sarkoidozie lub jako zejście aspergilozy płucnej. Grzybice układowe wywoływane przez *Aspergillus* rozwijają się niemal zawsze u osób z upośledzoną odpornością.³

W ostatnich latach rośnie częstość grzybic wywoływanych przez grzyby pleśniowe z rodzaju *Mucor*, *Rhizopus* czy *Absidia* (zygomikozy), gdzie do zakażeń układowych dochodzi najczęściej u osób z zaburzeniami odporności, zwykle drogą wziewną. Charakteryzuje je ciężki przebieg kliniczny z zajęciem płuc, zatok obocznych nosa, mózgu i rzadziej skóry.^{3,4}

Coraz częściej obserwowane jest występowanie zakażeń wywoływanych przez grzyby strzępkowe *Fusarium*, *Trichoderma*, *Acremonium*, *Curvularia* czy *Alternatia*. Grzyby te

powodują najczęściej powierzchowne zakażenia skórne, ale u osób z defektami układu odpornościowego mogą wywoływać grzybice układowe z fungemią. Zakażenia spowodowane przez *Fusarium* coraz częściej rozpoznaje się u biorców przeszczepów, stanowią one około 15% wszystkich zakażeń grzybiczych.³

2.4 Czynniki ryzyka

Do wystąpienia inwazyjnych zakażeń grzybiczych predysponują przede wszystkim stany upośledzenia odporności. Najważniejszymi czynnikami sprzyjającymi inwazyjnym zakażeniom grzybiczym są:

- neutropenia, zwłaszcza głęboka ($< 0,2 \times G/l$) i długotrwała (> 9 dni);
- limfopenia, w tym głównie dotycząca limfocytów CD4+;
- splenektomia;
- leczenie glikokortykosteroidami w dawce > 30 mg/d;
- leczenie wysokimi dawkami cytarabiny;
- uszkodzenie struktury i funkcji narządów w efekcie procesu zapalnego o innej etiologii, toksycznego działania leków, diagnostycznych zabiegów chirurgicznych, stosowania cewników dożylnych, zabiegów chirurgicznych w zakresie jamy brzusznej czy klatki piersiowej, oparzeń;
- zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego i uszkodzenie skóry (ryzyko zakażenia głównie drożdżakami);
- przebyte infekcje układu oddechowego (zwiększają prawdopodobieństwo inwazyjnej aspergilozy);
- uszkodzenie i zaburzenia funkcji narządów w następstwie cukrzycy, niewydolności nerek i wątroby, w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc;
- długotrwałe leczenie antybiotykami, zwłaszcza o szerokim spektrum, powodujące zniszczenie endogennej flory bakteryjnej i kolonizację tych miejsc przez grzyby;
- przebyte zakażenie grzybami pleśniowymi w poprzednim okresie neutropenii.^{3,4}

Grupą chorych największego ryzyka rozwoju inwazyjnej grzybicy są pacjenci:

- po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych od dawcy niespokrewnionego lub nie w pełni zgodnego;
- po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych i opóźnioną regeneracją hematopoezy;
- po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych i intensywnym kondycjonowaniu;
- choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD);
- po intensywnym leczeniu z powodu AML, MDS, ALL z neutropenią $< 0,1-0,2 \times G/l$ trwającą > 21 dni (10%);

- z nowotworami, poddani intensywnej chemio- i radioterapii, także z innych powodów leczenia przewlekle glikokortykosteroidami i lekami immunosupresyjnymi;
- poddawani przeszczepieniom narządów unaczynionych i przewlekłej immunosupresji;
- poddawani dużym zabiegom chirurgicznym (zwłaszcza w obrębie jamy brzusznej);
- chorzy na AIDS.^{3,6}

2.5 Epidemiologia

Częstość występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z nowotworami hematologicznymi i po transplantacji sukcesywnie wzrasta, co jest spowodowane coraz większą liczbą chorych poddawanych intensywnemu leczeniu cytostatycznym, mielo- i immunosupresyjnemu, radioterapii oraz wydłużeniem życia tych chorych. W związku z rozwojem inwazyjnych metod diagnostycznych i terapeutycznych, stosowaniem antybiotyków i leków przeciwgrzybiczych o szerokim spektrum działania oraz powszechnym stosowaniem profilaktycznego i empirycznego leczenia przeciwgrzybiczego, w ostatnich latach zaobserwowano częstsze pojawianie się szczepów opornych na standardowe leczenie oraz nowych lub uprzednio rzadko występujących patogenów, w tym *Fusarium*, *Trichosporon*, *Zygomycetes*, *Scedosporium*, a także zwiększenie śmiertelności z powodu zakażeń grzybiczych. Zakażenia grzybicze stanowią około 10% wszystkich zakażeń u hospitalizowanych chorych i stanowią znacznie większe ryzyko zgonu niż zakażenia bakteryjne.^{4,6,7}

Częstość inwazyjnych zakażeń grzybiczych jest najwyższa u pacjentów poddanych przeszczepieniu narządów, przede wszystkim allogenicznym komórek krwiotwórczych (10–20%) i chorych leczonych z powodu ostrych białaczek (10%).³

Ostre białaczki szpikowe (AML) u dzieci stanowią jedynie 15% wszystkich ostrych białaczek, natomiast u dorosłych – ok. 80% (mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi ok. 65 lat). Zapadalność roczna na AML wynosi 3-4/100 000 i rośnie z ok. 1/100 000 dla osób w wieku 30-35 lat do > 10/100 000 dla osób po 65 r.ż.⁵

Na podstawie Krajowej Bazy Danych Nowotworowych prowadzonej przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie zapadalność na białaczkę szpikową (C92) w 2010 roku w Polsce stanowiła 0,76% zapadalności na wszystkie nowotwory i wyniosła 1 060 nowych zachorowań, w tym 516 nowych zachorowań u kobiet i 544 nowych zachorowań u mężczyzn, co stanowi odpowiednio 0,73% i 0,78% spośród wszystkich zachorowań na nowotwory. Surowy współczynnik zachorowalności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 2,6 i 2,9, natomiast standaryzowany na wiek współczynnik zachorowalności – 1,6 i 2,2.⁹

Zgodnie z danymi Krajowej Bazy Danych Nowotworowych rejestrowana śmiertelność z powodu białaczki szpikowej (C92) w Polsce to 1 197 zgonów w roku 2010, w tym 574 zgonów kobiet i 623 zgonów mężczyzn, co stanowi odpowiednio 1,41% i 1,20% spośród wszystkich zgonów nowotworowych. Surowy współczynnik umieralności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 2,9 i 3,3, natomiast standaryzowany na wiek współczynnik umieralności - 1,5 i 2,2.⁹

Tab. 1. Zachorowalność i umieralność na białaczki szpikowe (C92) w Polsce zgodnie z danymi KRN z 2010 roku.⁹

| Parametr | Kobiety | Mężczyźni | Łącznie |
|--------------------------------------|---------|-----------|---------|
| Zachorowalność | | | |
| Liczba zachorowań | 516 | 544 | 1060 |
| Odsetek zachorowań | 0,73 | 0,78 | 1,51 |
| Współczynniki surowe | 2,6 | 2,9 | 5,5 |
| Współczynniki standaryzowane na wiek | 1,6 | 2,2 | 3,8 |
| Umieralność | | | |
| Liczba zgonów | 574 | 623 | 1197 |
| Odsetek zgonów | 1,41 | 1,20 | 2,61 |
| Współczynniki surowe | 2,9 | 3,3 | 6,2 |
| Współczynniki standaryzowane na wiek | 1,5 | 2,2 | 3,7 |

Zapadalność roczna na zespoły mielodysplastyczne (MDS) w Europie wynosi 2,1-12,6/100 000, a w grupie wiekowej > 70 lat: 15-50/100 000. Mediana wieku zachorowań wynosi 60-75 lat, z czego mężczyźni chorują ok. 2 razy częściej niż kobiety.⁵

Zgodnie z danymi NFZ (system JGP) intensywne leczenie ostrych białaczek u chorych w wieku powyżej 17 lat (S01) w 2012 roku w Polsce występowało 886 razy, z czego leczenie AML (C92) stanowiło 65,91% (584 wystąpień), a MDS - 3,49% (31 wystąpień) - patrz tabela poniżej.¹⁰

Tab. 2. Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż. (S01) w Polsce w kolejnych latach zgodnie z systemem JGP.¹⁰

| Parametr | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 |
|--------------------------------------|--------------|--------------|--------------|-------------|
| Liczba wystąpień ogółem | 1446 | 1045 | 938 | 886 |
| Liczba wystąpień - AML | 942 (65,15%) | 704 (67,37%) | 670 (71,43%) | 584 (65,91) |
| Liczba wystąpień - MDS | - | - | 10 (1,07%) | 31 (3,49) |
| Długość hospitalizacji, dni, mediana | 29 | 30 | 31 | 31 |

Biorąc pod uwagę dane przedstawione w powyższej tabeli można przyjąć, że w 2012 roku w Polsce profilaktyką IZG powinno zostać objętych 615 intensywnie leczonych pacjentów z AML (584) i MDS (31) w wieku powyżej 17 lat.¹⁰

Zgodnie z badaniem przeprowadzonym w Niemczech na uniwersytecie w Bonn, częstość występowania IZG wśród pacjentów przyjmujących chemioterapię wynosi 11%, z czego potwierdzone, prawdopodobne i możliwe zakażenia grzybicze stanowią odpowiednio 19%, 32% i 49%.¹¹ Częstość występowania potwierdzonych lub prawdopodobnych zakażeń grzybami drożdżopodobnymi lub pleśniowymi u chorych na białaczkę wynosi ok. 24%.¹²

Z kolei wyniki retrospektywnego badania przeprowadzonego w USA wskazują, że częstość występowania IZG u chorych z AML wynosi 48,4%, z czego 11,4% stanowią kandydozy, 87,8% - zakażenia grzybami pleśniowymi, a pozostałe 0,8% - zakażenia innymi rodzajami grzybów. Potwierdzone zakażenia grzybicze stanowiły 3,7%, prawdopodobne – 0,9%, natomiast możliwe – 95,4%.¹³

W badaniu przeprowadzonym we Włoszech IZG rozwinęły się u 12% chorych z AML, z czego 64,1% zakażeń spowodowanych było grzybami pleśniowymi, natomiast 35,9% - drożdżami.¹⁴

W retrospektywnym badaniu obejmującym 71 krajów na 5 kontynentach wykazano, że w 2006 roku na świecie przeprowadzono 50 417 HSCT, w tym 21 516 allo-HSCT i 28 901 auto-HSCT. Częstość wykonywania HSCT była najwyższa w Izraelu (792 HSCT na 10 mln mieszkańców), natomiast najniższa – w Wietnamie (0,6 na 10 mln mieszkańców).¹⁵

W badaniu EBMT obejmującym 46 krajów, w tym 37 państw europejskich i 9 państw powiązanych z Europą wykazano, że w 2011 roku w Europie wykonano 32 075 pierwszych HSCT, w tym 13 470 allo-HSCT i 18 605 auto-HSCT oraz 1 018 i 1 055 ponownych allo-HSCT i auto-HSCT. W sumie wykonano 35 660 procedur HSCT. Mediana częstości wykonywania transplantacji wyniosła 109 (0-547) allo-HSCT w przeliczeniu na 10 mln mieszkańców oraz 151 (14,2-519) auto-HSCT w przeliczeniu na 10 mln mieszkańców.¹⁶

Zgodnie z systemem JGP przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego (S23) w Polsce w 2012 roku wykonano 182 razy, a przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA – 140 razy – łącznie 322 procedury S22 i S23 u chorych powyżej 18 roku życia.¹⁰

Tab. 3. Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA (S22) w Polsce w kolejnych latach zgodnie z systemem JGP.¹⁰

| | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 |
|-----------------------------|------|------|------|------|
| Liczba procedur łącznie | 70 | 144 | 128 | 171 |
| Odsetek chorych >18 r.ż., % | 77% | 81% | 77% | 82% |
| Liczba procedur u dorosłych | 54 | 116 | 98 | 140 |

Tab. 4. Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego (S23) w Polsce w kolejnych latach zgodnie z systemem JGP.¹⁰

| | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 |
|-----------------------------|------|------|------|------|
| Liczba procedur łącznie | 79 | 238 | 253 | 262 |
| Odsetek chorych >18 r.ż. | 71% | 61% | 65% | 69% |
| Liczba procedur u dorosłych | 56 | 144 | 164 | 182 |

Tab. 5. Liczba procedur S22 i S23 u chorych > 18 r.ż. w Polsce w kolejnych latach.¹⁰

| | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 |
|-----------------------------|------|------|------|------|
| Liczba procedur u dorosłych | 110 | 260 | 262 | 322 |

U chorych po allo-HSCT częstość układowych zakażeń grzybiczych wynosi 21-57%, z czego zakażeniem występującym najczęściej jest inwazyjna aspergiloza (3-14%).^{7,17,18}

Po przeszczepie, u pacjentów często rozwija się choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *Graft-Versus-Host Disease*, GVHD). Ostra GVHD rozwija się pomimo rutynowo stosowanej profilaktyki u 30-50% biorców, a w stopniu III i IV – u 10-20% biorców, częściej występuje u starszych biorców i dawców niespokrewnionych, szczególnie przy niezgodnościach w układzie HLA. Przewlekła GVHD rozwija się między 3. a 24. miesiącem po transplantacji u 50-60% chorych, częściej występuje u starszych chorych, u biorców przeszczepów nie w pełni zgodnych oraz od dawców niespokrewnionych, jak również u chorych po przebytej ostrej GVHD. Przewlekła GVHD stanowi najczęstszą przyczynę śmiertelności niezwiązanej z wznową choroby podstawowej.⁵

GVHD występuje u średnio 60-80% chorych po allo-HSCT.¹⁹ Biorąc pod uwagę dane przedstawione w powyższej tabeli oraz zakładając częstość występowania GVHD po allo-HSCT na 70% można przyjąć, że profilaktyką IZG w Polsce w 2012 roku powinno zostać objętych 127 pacjentów z GVHD po allo-HSCT w wieku powyżej 18 lat.¹⁰

W prospektywnym badaniu obserwacyjnym z 2009 roku obejmującym populację USA i Kanady wykazano, że spośród 161 pacjentów po allo-HSCT z IZG chorzy z ostrą GVHD stanowią 36%, natomiast przewlekłą GVHD - 20,5%. W przypadku chorych po przeszczepie szpiku kostnego wystąpienie zakażenia wywołanego grzybami pleśniowymi jest bardziej prawdopodobne w porównaniu do zakażeń grzybami drożdżopodobnymi (125/172 vs 47/172).²⁰

2.6 Objawy

Obraz kliniczny inwazyjnych zakażeń grzybiczych jest mało charakterystyczny, podobny do zakażeń o etiologii wirusowej lub bakteryjnej, często niespecyficzny i skąpoobjawowy. W początkowej fazie choroby jedynym objawem może być gorączka - w około 10% przypadków zakażenia grzybicze przebiegają bez gorączki, a u około 10% chorych roz-

wija się wstrząs septyczny. Nierzadko pierwszą manifestacją kliniczną u pacjentów z głęboką neutropenią jest pełnoobjawowa fungemia z niewydolnością wielonarządową (10%). Objawy ze strony zajętego narządu nie są specyficzne. W przypadkach aspergilozy płucnej częstym wczesnym objawem oprócz gorączki jest suchy kaszel, bóle opłucnowe, krwioplucie. W związku z powyższym, u każdego pacjenta w neutropenii przedłużająca się gorączka, niepoddająca się leczeniu antybiotykami, powinna nasuwać podejrzenie grzybicy oraz konieczność przeprowadzenia dodatkowych badań.^{3,4,7}

2.7 Historia naturalna

Najczęstszą drogą inwazji grzybów z rodzaju *Candida* jest uszkodzona błona śluzowa przewodu pokarmowego i dróg oddechowych oraz skolonizowany centralny cewnik żylny, natomiast do zakażenia grzybami pleśniowymi (w tym m.in. z rodzaju *Aspergillus*, *Mucor*, *Rhizopus* czy *Absidia*) dochodzi zwykle drogą wziewną wskutek wdychania zarodników z powietrza. Po inwazji dochodzi do rozsiewu i tworzenia przerzutowych ognisk zakażenia poprzez naczynia krwionośne w różnych narządach: wątrobie, śledzionie, płucach, ośrodkowym układzie nerwowym, zatokach obocznych nosa i innych (rzadko skóra), co z kolei objawia się chorobami, takimi jak fungemia, zapalenie płuc, opon mózgowo-rdzeniowych, gałki ocznej, wsierdza, wątroby, nerek itp.^{3,6}

2.8 Rokowanie

Inwazyjne zakażenia grzybicze są główną przyczyną zgonu u pacjentów z nowotworami hematologicznymi i towarzyszącą neutropenią oraz pacjentów po allo-HSCT - ogólna śmiertelność z powodu kandydemii u chorych z nowotworami hematologicznymi wynosi 38%, podczas gdy śmiertelność związana z chorobą – 19%.²¹ W retrospektywnym badaniu przeprowadzonym w USA 6-miesięczna śmiertelność u pacjentów z AML i IZG wyniosła 23,7%, natomiast u chorych z AML bez IZG - 20,6%.¹³

Śmiertelność z powodu kandydozy lub aspergilozy u pacjentów z białaczką wynosi 40-50%, natomiast z powodu fuzariozy lub zygomikozy – 70% lub więcej. Śmiertelność z powodu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów po allo-HSCT wynosi 67-87%.^{4,12,18}

Według innych źródeł śmiertelność w inwazyjnych zakażeniach grzybiczych sięga 30-70%. Inwazyjna kandydemia charakteryzuje się 39% śmiertelnością, natomiast aspergiloza - 49,3% u pacjentów poddanych chemioterapii i 86,7% u chorych po przeszczepie komórek krwiotwórczych.^{3,4}

Kolejne doniesienia wskazują, że śmiertelność z powodu inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych po allo-HSCT sięga 80%, a układowe zakażenia kropidlakowe charakteryzują się bardzo wysoką śmiertelnością na poziomie 50-80% i są jedną z głównych przyczyn zgonu u chorych po allogenicznym przeszczepieniu szpiku.^{3,4,7}

Do układowych postaci zakażenia grzybami *Candida* należy między innymi fungemia, zapalenie płuc, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie gałki ocznej, wsier-

dzia, wątroby, nerek - zakażenia te obciążone są wysoką śmiertelnością sięgającą 40–80%.³

Zakażenia spowodowane przez *Fusarium* coraz częściej rozpoznaje się u biorców przeszczepów, gdzie stanowią około 15% wszystkich zakażeń grzybiczych, a śmiertelność spowodowana układowym zakażeniem tym patogenem sięga 70–100%.³

W przypadku zakażeń grzybami z rodzaju *Scedosporium* i *Zygomycetes* tylko 13–21% pacjentów przeżywa 90 dni po rozpoznaniu.⁶

Dane w poniższej tabeli wskazują, że śmiertelne zakażenia grzybicze występują u 25% chorych na ostre białaczki szpikowe w Europie i 20% chorych na ostre białaczki szpikowe w USA.²²

Tab. 6. Częstość śmiertelnych zakażeń grzybiczych w odniesieniu do profilu chorób, którym towarzyszą.²²

| Rozpoznanie wyjściowe | Europa | USA |
|---------------------------------|--------|-------|
| AIDS | 19,0% | 47,7% |
| Ostre białaczki szpikowe | 25,0% | 20,0% |
| Przeszczepy autologiczne szpiku | bd | 80,0% |
| Przeszczepy wątroby | bd | 60,0% |
| Guzy lite | bd | 14,7% |
| Anemia aplastyczna | 68,0% | bd |
| Noworodki z b. niską masą ciała | 9,4% | bd |
| Cukrzyca | bd | 9,9% |
| Przewlekłe choroby płuc | bd | 9,3% |

2.9 Rozpoznanie i diagnostyka

Wstępne podejrzenie inwazyjnego zakażenia grzybiczego na podstawie dokładnie przeprowadzonego wywiadu lekarskiego wymaga zastosowania odpowiedniego schematu postępowania diagnostycznego nieograniczającego się jedynie do badań mikrobiologicznych. Badaniem niezbędnym w takich przypadkach jest określenie markerów stanu zapalnego (często nieswoiste u pacjentów z nieprawidłową funkcją układu odporności), a także przeprowadzenie dodatkowych badań biochemicznych (również w zależności od podejrzenia infekcji poszczególnych narządów) pozwalających na diagnostykę różnicową z innymi jednostkami chorobowymi.²³

Pomocne i będące złotym standardem w diagnostyce inwazyjnych grzybic są badania histopatologiczne bioptatów, wycinków tkankowych oraz materiałów pobranych podczas bronchoskopii. Poważnym problemem są ograniczenia możliwości wykonania tego

typu badań u pacjentów z małopłytkowością, czy też będących w głębokiej immunosupresji.^{3,23}

Diagnoza inwazyjnego zakażenia grzybiczego powinna być również poparta badaniami obrazowymi klatki piersiowej tj. wysoko rozdzielczą tomografią komputerową, RTG płuc lub ultrasonografią. Najczulszą metodą wśród badań obrazowych jest tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości, która wykazuje obecność zmian mięsaszowych typowych dla grzybicy, mimo prawidłowego obrazu radiologicznego u około 50% badanych.^{3,23}

Często wyniki wymienionych badań nie są typowe dla zakażenia grzybiczego i mogą przypominać obrazem inne jednostki chorobowe. Postawienie pewnej diagnozy inwazyjnego zakażenia grzybiczego opiera się na uzyskaniu dodatniego wyniku badania mikrobiologicznego z miejsca jałowego. Jednak należy pamiętać, że uzyskanie wyniku ujemnego nie zawsze oznacza brak zakażenia. Może mieć na to wpływ wiele czynników, między innymi wcześniejsze stosowanie antymikotyków, uszkodzenie komórek grzyba, niewielka liczba krążących komórek grzyba w ustroju trudna do aspiracji np. podczas pobrania krwi. Stąd też wyniki posiewów krwi aż w 40% kandydemii są ujemne.²³

Materiał do badań mikologicznych należy pobierać w zależności od objawów klinicznych i lokalizacji zakażenia. W większości grzybic inwazyjnych do badania należy pobrać krew, płwocinę, mocz, wymazy z odpowiednich okolic ciała, wycinki tkanek, popłuczyny pęcherzykowo-oskrzelikowe, płyn mózgowo-rdzeniowy lub inny materiał. Próbkę do badań należy pobierać w jałowych warunkach, aby nie dopuścić do przypadkowej kontaminacji materiału. U chorych ze znacznego stopnia małopłytkowością pobranie właściwego materiału do badania często nie jest możliwe.³

Metody mikrobiologiczne stosowane w diagnostyce mikologicznej to:

1. Metody mikroskopowe - ocena mikroskopowa wyhodowanych patogenów w oparciu o monografię i atlasy:

- preparaty bezpośrednie osadu uzyskanego z materiału klinicznego z dodatkiem soli fizjologicznej lub 10% KOH;
- preparaty barwione metodą Grama, pozytywno-negatywną (podejrzanie kryptokokozy), niektóre barwienia histopatologiczne, np. Gomori-Grocott.

2. Metody mikrobiologiczne - posiew i hodowla:

- posiew materiału na odpowiednie podłoża namnażające i różnicujące (dodatnie posiewy uzyskuje się tylko u 25–50% chorych z potwierdzoną grzybicą).

3. Metody mikrobiologiczne - identyfikacja i mikrogram:

- identyfikacja patogenu w oparciu o morfologię wyhodowanych grzybów (preparaty mikroskopowe), szybkość wzrostu, rodzaj i kształt wytworzonych kolonii, kolor i zapach oraz testy biochemiczne:

- grzyby pleśniowe identyfikowane są w oparciu o wygląd kolonii, szybkość wzrostu oraz budowę i wygląd owocników i zarodników grzybów;
- drożdżaki identyfikowane są głównie na podstawie kształtu blastospor zaobserwowanych w preparacie mikroskopowym z hodowli, wyglądu i barwy kolonii oraz testów wykorzystujących właściwości biochemiczne, głównie zdolność do asymilacji cukrów;
- ocena wrażliwości *in vitro* grzybów na antymikotyki - metoda rozcieńczeń leku w podłożu płynnym RPMI (zalecana przez laboratoria referencyjne CSLI) – w codziennej pracy stosowane są metody zbliżone do referencyjnej tzw. metody półilościowe i ilościowe; powszechnie dostępne są komercyjne zestawy do oznaczania wrażliwości na antymikotyki diagnostyczne dla grzybów drożdżopodobnych, które umożliwiają oznaczenie wartości MIC (ang. *minimal inhibitory concentration* – najmniejsze stężenie leku hamujące wzrost grzybów).

4. Metody serologiczne (czułość 30-90%) - wykrywanie rozpuszczalnych antygenów grzybiczych oraz swoistych przeciwciał w surowicy:

- stosowane techniki to głównie odczyny aglutynacji lateksowej oraz immunoenzymatyczne (ELISA; czułość 67-100%);
- wykrywane są wolno krążące antygeny grzybicze takie jak:
 - mangan, mannoza, enolaza, β -glukan, D-arabinitol w surowicy specyficzne dla *Candida*,
 - galaktomannan w surowicy specyficzny dla *Aspergillus*,
 - 1,3- β -D-glukan specyficzny dla drożdżaków (głównie *Candida*) oraz grzybów pleśniowych (głównie *Aspergillus*) w surowicy, płynie mózgowo-rdzeniowym, popłuczynach pęcherzykowo-oskrzelowych i innych płynach z jam ciała,
 - glikuronoksyłomannan w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym specyficzny dla *Cryptococcus*;
- ocena poziomu swoistych przeciwciał.

5. Metody chromatografii gazowej i chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią mas - wykrywanie metabolitów grzybów w płynach ustrojowych:

- D-arabinitolu *Candida*,
- mannitolu *Aspergillus*.

6. Metody biologii molekularnej - wykrywanie materiału genetycznego (DNA i RNA) grzyba (wysoka czułość i swoistość, krótki czas):

- reakcja łańcuchowa polimerazy (PCR),
- fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (FISH).^{3,4,23}

Potwierdzone inwazyjne zakażenie grzybicze („*proven*”) występują w przypadku spełnienia kryteriów mikologicznych niezależnie od spełnienia kryteriów klinicznych

i czynników zależnych od gospodarza. Kryteria rozpoznania potwierdzonej grzybicy inwazyjnej przedstawiono w tabeli poniżej.⁴

Tab. 7. Kryteria rozpoznania potwierdzonej grzybicy inwazyjnej.⁴

| Analiza | Grzyby pleśniowe | Drożdżaki |
|---|---|--|
| mikroskopowa - jałowy materiał | histopatologiczne, cytopatologiczne lub bezpośrednie badanie mikroskopowe materiału uzyskanego z biopsji lub aspiracji igłowej, w którym wykazano obecność strzępek z towarzyszącym uszkodzeniem tkanek | histopatologiczne, cytopatologiczne lub bezpośrednie badanie mikroskopowe materiału uzyskanego z biopsji lub aspiracji igłowej ze zwykle jałowych miejsc (innych niż błony śluzowe) wskazujące na obecność komórek drożdży |
| hodowla – jałowy materiał | izolacja pleśni lub „czarnych drożdży” w hodowli z materiału uzyskanego za pomocą sterylnych procedur z miejsc zwykle jałowych i wykazujących nieprawidłowości kliniczne i radiologiczne związane z procesem zakażenia, wyłączając popłuczyny pęcherzykowo-oskrzelikowe, wydzielinę z zatok czołowych oraz mocz | izolacja drożdży w hodowli z materiału uzyskanego za pomocą sterylnych procedur z miejsc zwykle jałowych i wykazujących nieprawidłowości kliniczne i radiologiczne związane z procesem zakażenia |
| hodowla - krew | dotatni posiew krwi, z którego wyhodowano grzyby pleśniowe (np. <i>Fusarium spp.</i>), z obrazem klinicznym wskazującym na zakażenie | dotatni posiew krwi, z którego wyhodowano drożdże (np. <i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i>) lub grzyby drożdżopodobne (np. <i>Trichosporon</i>) |
| badanie serologiczne – płyn mózgowo-rdzeniowy | nie zalecane | antygen kryptokokowy w płynie mózgowo-rdzeniowym wskazuje na rozsianą kryptokokozę |

Do rozpoznania prawdopodobnego („probable”) inwazyjnego zakażenia grzybiczego niezbędne jest spełnienie 3 przedstawionych w poniższej tabeli kryteriów.⁴

Tab. 8. Kryteria rozpoznania prawdopodobnej grzybicy inwazyjnej.⁴

| Czynniki zależne od gospodarza (chorego) |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • neutropenia ($<0,5 \times 10^9$ neutrofilów/l [<500 neutrofilów/mm³] >10 dni) w momencie rozpoczęcia zakażenia; • allogeniczny przeszczep komórek macierzystych; • długotrwała kortykosteroidoterapia (z wyjątkiem pacjentów z alergiczną aspergilozą oskrzelowo-płucną) przy minimalnej dawce średniej wynoszącej 0,3 mg/kg/d ekwiwalentnej dawki prednizonu; • stosowanie leczenia innymi lekami immunosupresyjnymi hamującymi limfocyty T, tj. cyklosporyna, blokery TNF-α, niektórymi przeciwciałami monoklonalnymi (jak alemtuzumab) w trakcie ostatnich 90 dni; • wrodzone ciężkie niedobory odporności (jak przewlekła choroba ziarniniakowa lub zespół SID). |

Kryteria kliniczne

- grzybica dolnych dróg oddechowych: obecność 1 z 3 następujących obrazów w TK:
 - jednolity, dobrze odgraniczony naciek bez/z obłoczkowatymi zmianami typu halo,
 - objaw powietrznego rąbka w kształcie półksiężyca,
 - jama;
- grzybica tchawicy i oskrzeli:
 - obecność owrzodzenia, guzków, błon rzekomych, blaszek i strupów w bronchoskopii;
- grzybica zatok przynosowych: zapalenie zatok widoczne w badaniu obrazowym plus 1 z 3 następujących objawów:
 - ostry miejscowy ból (także promieniujący w okolicę oka),
 - owrzodzenia jamy nosowej z wytworzeniem czarnych strupów,
 - rozprzestrzenienie zakażenia z zatok nosowych przez barierę kostną do oczodołu;
- grzybica układu nerwowego: 1 z 2 następujących objawów:
 - zmiany ogniskowe w badaniach obrazowych,
 - pogrubienie opon mózgowo-rdzeniowych w obrazie MR i TK;
- rozsiana kandydoza: przynajmniej 1 z 2 poniższych objawów po przebyciu kandydemii w ciągu minionych 2 tygodni:
 - małe, punktowe ropnie na śledzionie lub wątrobie (ang. *bull's eye lesions*),
 - postępujący wysięk siatkówkowy w badaniu oftalmoskopowym.

Kryteria mikologiczne

- testy bezpośrednie - obecność grzybów w płwocinie, popłuczynach pęcherzykowo-oskrzelikowych, wymazach szczoteczkowych i materiale aspiracyjnym z zatok potwierdzona 1 z 2:
 - wykrycie obecności elementów grzybni w badaniu mikroskopowym,
 - uzyskanie hodowli grzybów (np. *Aspergillus*, *Fusarium*, *Zygomycetes*, *Scedoporium spp.*);
- testy pośrednie (wykrycie specyficznych antygenów grzybiczych):
 - aspergiloza,
 - antygen galaktomannowy wykryty w osoczu, surowicy, popłuczynach pęcherzykowo-oskrzelikowych, płynie mózgowo-rdzeniowym,
 - inwazyjna grzybica inna niż kryptokokoza czy zygomikoza,
- β -D-glukan obecny w surowicy.

Przypadki, w których spełnione są kryteria kliniczne i występują czynniki zależne od gospodarza, bez obecności kryteriów mikologicznych, definiujemy jako możliwe inwazyjne zakażenia grzybicze („possible”).⁴

Zakażenia grzybicze rozpoznawane są tylko w 20-30% przypadków za życia chorego. Podczas autopsji rozpoznawane są u 25% zmarłych z powodu ostrych białaczek, 12% zmarłych z powodu chłoniaków i 5% z powodu guzów litych.⁷

Według innych doniesień, aż 75% zakażeń grzybiczych potwierdzonych autopsyjnie nie było zdiagnozowanych w trakcie życia chorych.^{3,4}

2.11 Postępowanie przeciwgrzybicze

Ogólnie postępowanie przeciwgrzybicze można podzielić na:

- profilaktykę (pierwotną i wtórną),
- leczenie empiryczne,
- leczenie wyprzedzające,
- leczenie celowane.^{3,4,6}

Profilaktyka przeciwgrzybicza z wykorzystaniem leków powinna być ograniczona do grupy pacjentów wysokiego ryzyka (przeciwdziałanie rozwojowi szczepów opornych) – patrz rozdział 2.4.

Profilaktyka pierwotna dotyczy pacjentów, u których wcześniej nie stwierdzano objawów zakażenia grzybiczego - na ogół jest stosowana w momencie włączenia leczenia immunosupresyjnego. Profilaktyka wtórna obejmuje chorych, u których wcześniej rozpoznawano zakażenie grzybicze i powinno się rozważyć jej zastosowanie przed włączeniem leczenia immunosupresyjnego.^{3,4,6}

Szczegółowy opis zaleceń klinicznych dotyczących profilaktyki inwazyjnych zakażeń grzybiczych - patrz rodz. 2.12.

Leczenie empiryczne jest standardowym postępowaniem u chorych z gorączką neutropeiczną (i innymi czynnikami ryzyka zakażenia grzybiczego) utrzymującą się co najmniej 3-5 dni, mimo antybiotykoterapii o szerokim spektrum, bez potwierdzonych klinicznych i laboratoryjnych cech grzybicy zgodnie z wcześniejszym doświadczeniem u innych chorych (brak znajomości patogenu powodującego zakażenie u leczonego chorego).^{3,4,6}

Leczenie wyprzedzające (ang. *pre-emptive therapy*) polega na stosowaniu terapii przeciwgrzybiczej u chorych z grupy ryzyka, u których objawy kliniczne i/lub wyniki badań dodatkowych, w tym obrazowych (tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości), markerów biologicznych (obecność galaktomannanu i/lub mannanu w surowicy, lub obecność genomu grzyba stwierdzana metodami molekularnymi), sugerują obecność zakażenia grzybiczego.^{3,4,6}

Leczenie celowane polega na optymalnym doborze rodzaju i dawki leku po potwierdzeniu grzybicy i/lub rozpoznaniu rodzaju grzyba powodującego zakażenie.^{3,4,6}

Preparaty przeciwgrzybicze dzielimy na cztery główne grupy ze względu na różnice w budowie cząsteczki oraz mechanizmie działania grzybobójczego lub/i grzybostatycznego:

- antybiotyki polienowe:
 - amfoterycyna B, amfoterycyna B liposomalna, amfoterycyna B koloidalna (siarczan cholesterylu), amfoterycyna B lipidowa,
 - nystatyna,
 - natamycyna;

- azole:
 - imidazole: ketokonazol
 - triazole: flukonazol, itrakonazol,
 - nowe triazole (II generacja): worykonazol, pozakonazol, rawukonazol;
- antymetabolity (analogi nukleozydowe):
 - flucytozyna;
- echinokandyny:
 - kaspofungina, mikafungina, anidulafungina.^{3,4,6,7}

Preparaty przeciwgrzybicze przedstawione powyżej mogą być stosowane zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu. Strategie leczenia przeciwgrzybiczego powinny być modyfikowane w zależności od grupy ryzyka, do której należy pacjent oraz rodzaju patogenu. W praktyce klinicznej nawet stwierdzenie możliwego („*possible*”) zakażenia grzybiczego jest bezwzględny wskazaniem do zastosowania leczenia przeciwgrzybiczego, szczególnie u pacjentów hematoonkologicznych.⁶

W leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych ważną rolę ogrywa także leczenie wspomagające. Usunięcie potencjalnego źródła zakażenia, prowadzenie oszczędzającego trybu życia lub stosowanie odpowiedniej diety mogą zmniejszyć ryzyko rozwoju infekcji. U chorych z kandydemią wskazane może być usunięcie centralnego cewnika żylnego, a w przypadku inwazyjnej aspergilozy, chirurgiczne usunięcie ogniska. Stosowanie filtrów HEPA może zapobiec inhalacji zarodników grzybów z powietrza. Obiecujące są również wyniki badań nad profilaktycznym stosowaniem czynników stymulujących wzrost kolonii granulocytów (G-CSF) w celu zwiększenia liczby granulocytów i stymulacji układu odpornościowego pacjentów, jako udowodnionych czynników poprawiających rokowanie.⁴

2.12 Wytyczne kliniczne dotyczące profilaktyki IZG

2.12.1 NCCN 2013

Zalecenia dotyczące profilaktyki zakażeń grzybiczych u pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML) lub zespołem mielodysplastycznym (MDS) z towarzyszącą neutropenią oraz pacjentów po przeszczepieniu szpiku z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD), u których występuje umiarkowane lub duże ryzyko rozwoju zakażeń zgodnie z *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2013 roku przedstawiono w tabeli poniżej.²⁴

Pozakonazol we wszystkich analizowanych wskazaniach jest rekomendowany przez NCCN w oparciu o dowody najwyższej jakości (kat. 1).²⁴

Tab. 9. Wytyczne NCCN 2013 dotyczące profilaktyki zakażeń grzybiczych.²⁴

| Choroba | Lek | Czas trwania leczenia |
|--|-------------------------------------|-----------------------------|
| AML lub MDS z towarzyszącą neutropenią | Pozakonazol (kat. 1) | do ustąpienia neutropenii |
| | Worykonazol (kat. 2B) | |
| | Flukonazol (kat. 2B) | |
| | Preparaty amfoterycyny B* (kat. 2B) | |
| poważna GVHD** | Pozakonazol (kat. 1) | do ustąpienia poważnej GVHD |
| | Worykonazol (kat. 2B) | |
| | Echinokandyna (kat. 2B) | |
| | Preparaty amfoterycyny B* (kat. 2B) | |

AML – ostra białaczka szpikowa (ang. *acute myeloid leukemia*); MDS – zespół mielodysplastyczny (ang. *myelodysplastic syndrome*); GVHD - choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *Graft-Versus-Host Disease*).

* ze względu na mniejszą toksyczność preferowana jest lipidowa forma amfoterycyny B; ** profilaktykę przeciwgrzybiczą należy rozważyć u wszystkich chorych z GVHD przyjmujących terapię immunosupresyjną.

kat. – kategoria; kategoria 1 – rekomendacja na podstawie dowodów o wysokiej jakości, jednolita zgoda wśród członków NCCN; kategoria 2B – rekomendacja na podstawie dowodów o niższej jakości, ogólny konsensus wśród członków NCCN.

2.12.2 ESCMID 2012

Wytyczne *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) z 2012 roku dotyczące profilaktyki zakażeń grzybami z rodzaju *Candida* u pacjentów po allo-HSCT z GVHD oraz chorych z ciężką i długotrwałą neutropenią spowodowaną leczeniem za pomocą chemioterapii przedstawiono w tabeli poniżej.²⁵

Pozakonazol rekomendowany jest w obu analizowanych wskazaniach. Zgodnie z zaleceniami, profilaktyka kandydozy powinna być stosowana głównie u pacjentów po allo-HSCT, co uzasadnia niskie stopnie rekomendacji w przypadku chorych z neutropenią leczonych za pomocą chemioterapii.²⁵

Tab. 10. Wytyczne ESCMID 2012 dotyczące profilaktyki zakażeń grzybami z rodzaju *Candida*.²⁵

| Choroba | Lek | Zmniejszenie zachorowalności | | Poprawa przeżycia | |
|--|--------------------|------------------------------|----------------|-------------------|----------------|
| | | Siła rekomendacji | Jakość dowodów | Siła rekomendacji | Jakość dowodów |
| allo-HSCT+GVHD | flukonazol | A | I | C | I |
| | itrakonazol | C | I | C | I |
| | pozakonazol | A | I | B | I |
| | worykonazol | B | I | C | I |
| | inne | NR | ND | NR | ND |
| ciężka i długotrwała neutropenia spowodowana leczeniem za pomocą chemioterapii | flukonazol | CI | | | |
| | itrakonazol | CI | | | |
| | pozakonazol | CI_t | | | |
| | worykonazol | ND | | | |
| | anidulafungina | ND | | | |
| | kaspofungina | CI | | | |
| | mikafungina | ND | | | |
| | nystatyna | DII | | | |
| | amfoterycyna B | DI | | | |

A – zdecydowane poparcie; B – umiarkowane poparcie; C – minimalne poparcie; D – brak poparcia (zalecane jest niestosowanie leku); I - dowody z ≥ 1 prawidłowo zaprojektowanego badania RCT; II – dowody z ≥ 1 prawidłowo zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, kohortowego, kliniczno-kontrolnego (najlepiej >1 ośrodek), serii przypadków lub dramatycznych wyników doświadczeń niekontrolowanych; II_t – dowody przeniesione z różnych kohort pacjentów lub pacjentów o podobnym stanie immunologicznym; NR – brak rekomendacji; ND – brak danych; allo-HSCT – allogeniczny przeszczep szpiku kostnego (ang. *allogenic hematopoietic stem cell transplantation*); GVHD - choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *Graft-Versus-Host Disease*).

2.12.3 ECIL 2011

Poniżej przedstawiono wytyczne *European Conference on Infections in Leukaemia* (ECIL-3) z 2009 roku opublikowane w 2011 roku dotyczące profilaktyki pierwotnej zakażeń grzybiczych u chorych z ostrą białaczką lub pacjentów po allo-HSCT z GVHD. Po kolejnym spotkaniu ekspertów na konferencji ECIL-4 w 2011 roku nie wprowadzono żadnych zmian dotyczących analizowanych populacji chorych. Pozakonazol rekomendowany jest w obu wskazaniach w oparciu o dowody najwyższej jakości (AI).^{26,27}

Tab. 11. Wytyczne ECIL 2011 dotyczące profilaktyki pierwotnej zakażeń grzybiczych.²⁶

| Choroba | Lek | Siła rekomendacji | Jakość dowodów |
|-----------------|---|-------------------|----------------|
| białaczka ostra | flukonazol | C | I |
| | ittrakonazol | C | I |
| | pozakonazol | A | I |
| | echinokandyny | ND | ND |
| | polienny | C | I |
| | liposomalna amfoterycyna B w skojarzeniu z flukonazolem | B | I |
| allo-HSCT+ GVHD | flukonazol | C | I |
| | ittrakonazol | B | I |
| | pozakonazol | A | I |
| | worykonazol | A* | I* |
| | echinokandyny | ND | ND |
| | polienny | C | I |
| | liposomalna amfoterycyna B w skojarzeniu z flukonazolem | ND | ND |

A - mocne dowody na skuteczność i korzyść kliniczną - mocno rekomendowane; B - mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ograniczona korzyść kliniczna - generalnie rekomendowane; C - niewystarczające dowody na skuteczność lub skuteczność nieprzewyższająca potencjalnych działań niepożądanych (toksyczności, interakcji) lub kosztów — opcjonalnie; ND - niewystarczające dane; I - dowody z ≥ 1 prawidłowo przeprowadzonego badania RCT; allo-HSCT - allogeniczny przeszczep szpiku kostnego (ang. *allogenic hematopoietic stem cell transplantation*); GVHD - choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *Graft-Versus-Host Disease*).

* rekomendacja tymczasowa do momentu opublikowania artykułu w wersji pełnotekstowej.

2.12.4 IDSA 2010

Zgodnie z wytycznymi *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) z 2010 roku w zapobieganiu zakażeniom grzybami z rodzaju *Candida* u chorych z wysokim ryzykiem inwazyjnych zakażeń grzybiczych, np. allo-HSCT lub AML rekomendowane są flukonazol, ittrakonazol, worykonazol, **pozakonazol**, mikafungina i kaspofungina (AI*).²⁸

W zapobieganiu inwazyjnej aspergilozie u wybranych pacjentów w wieku ≥ 13 lat z AML lub MDS, u których ryzyko wystąpienia inwazyjnej aspergilozy jest wysokie rekomendowany jest **pozakonazol** (BI*).²⁸

* A - dowody wysokiej jakości za lub przeciw stosowaniu leku; B - dowody umiarkowanej jakości za lub przeciw stosowaniu leku; I - dowody z ≥ 1 prawidłowo zaprojektowanego badania RCT.

2.12.5 ASBMT 2009

Zgodnie z wytycznymi *American Society for Blood and Marrow Transplantation* (ASBMT) z 2009 roku lekiem pierwszego wyboru u chorych z wysokim ryzykiem zakażeń wywołanych przez pleśń lub zakażeń opornych na leczenie za pomocą flukonazolu wywołanych przez grzyby z rodzaju *Candida* powinien być:

- mikafungina w przypadku długotrwałej neutropenii (BI[†]);
- **pozakonazol** (BI[†]), opcjonalnie worykonazol (BII[†]) w przypadku GVHD.²⁹

2.12.6 GSHO 2009

Wytyczne profilaktyki podstawowej inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych z neutropenią oraz po allo-HSCT zgodnie z *German Society of Hematology and Oncology* (GSHO) z 2009 roku przedstawiono w poniższej tabeli.³⁰

Pozakonazol zalecany jest u chorych z AML/MDS i neutropenią (< 500 komórek/ μ l przez > 7 dni) przyjmujących chemioterapię indukującą remisję oraz pacjentów z allo-HSCT po wystąpieniu ciężkiej GVHD w oparciu o dowody najwyższej jakości (AI).

Tab. 12. Wytyczne GSHO 2009 dotyczące profilaktyki zakażeń grzybiczych.³⁰

| Choroba | Lek | Dawka | Siła rekomendacji i jakość dowodów |
|---|----------------------------|---------------------------|------------------------------------|
| chorzy z neutropenią (< 500 komórek/ μ l przez > 7 dni) | pozakonazol | 200 mg 3xd doustnie | AI* |
| | liposomalna amfoterycyna B | 12,5 mg 2xtydz. inhalacja | BII** |
| | liposomalna amfoterycyna B | 50 mg 1x48h dożylnie | CII |
| | ittrakonazol, zawiesina | 2,5-7,5 mg/kg/d | CI |
| | flukonazol | 400 mg 1xd doustnie | CI |
| | ittrakonazol, kapsułki | dowolna | CI |
| | kaspofungina | 50 mg 1xd dożylnie | CI |
| | deoksyholan amfoterycyny B | dowolna dożylnie | EI |
| | deoksyholan amfoterycyny B | 20 mg 1xd inhalacja | EI |
| allo-HSCT | flukonazol | 400 mg 1xd doustnie | AI*** |
| | pozakonazol | 200 mg 3xd doustnie | AI# |

† B – dowody umiarkowanej jakości dotyczące skuteczności lub dowody wysokiej jakości dotyczące skuteczności, ale ograniczona korzyść kliniczna – wspiera rekomendację odnośnie stosowania leku (lek generalnie powinien być stosowany); I – dowody z ≥ 1 prawidłowo zaprojektowanego badania RCT; II - dowody z ≥ 1 prawidłowo zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, kohortowego, kliniczno-kontrolnego (najlepiej > 1 ośrodek), serii przypadków lub dramatycznych wyników doświadczeń niekontrolowanych.

| Choroba | Lek | Dawka | Siła rekomendacji i jakość dowodów |
|---------|--------------|---------------------|------------------------------------|
| | ittrakonazol | 400 mg 1xd doustnie | CI |
| | mikafungina | 50 mg 1xd dożylnie | CI## |

A – dowody wysokiej jakości popierające zastosowanie leku; B – dowody umiarkowanej jakości popierające zastosowanie leku; C – dowody niskiej jakości popierające zastosowanie leku; E – dowody wysokiej jakości przeciwko zastosowaniu leku;

I - dowody z ≥ 1 prawidłowo zaprojektowanego badania RCT; II – dowody z ≥ 1 prawidłowo zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, kohortowego, kliniczno-kontrolnego (najlepiej > 1 ośrodek), serii przypadków lub dramatycznych wyników doświadczeń niekontrolowanych;

allo-HSCT – allogeniczny przeszczep szpiku kostnego (ang. *allogenic hematopoietic stem cell transplantation*); GVHD - choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *Graft-Versus-Host Disease*).

* tylko w chemioterapii indukującej remisję u chorych z AML/MDS;

** brak danych na temat dawki i drogi podania;

*** wyłącznie przed GVHD;

po wystąpieniu ciężkiej GVHD;

wyłącznie podczas neutropenii.

2.12.7 Grupa ekspertów z Australii i Nowej Zelandii 2008

Zgodnie z zaleceniami grupy ekspertów z Australii i Nowej Zelandii z 2008 roku w profilaktyce zakażeń grzybiczych u chorych z AML (chemioterapia intensywna, indukcja, re-indukcja, konsolidacja z terapią w wysokich dawkach) oraz pacjentów z allo-HSCT 2-4 stopnia lub przewlekłą zaawansowaną GVHD zalecany jest pozakonazol. Jako alternatywę dla pozakonazolu wskazano ittrakonazol. U chorych z AML przyjmujących mniej intensywną chemioterapię lub standardową terapię konsolidacyjną zalecany jest flukonazol lub brak leczenia, jeśli prawdopodobieństwo zapalenia błony śluzowej jest niewielkie.³¹

Tab. 13. Wytyczne grupy ekspertów z Australii i Nowej Zelandii z 2008 roku dotyczące profilaktyki zakażeń grzybiczych.³¹

| Choroba | Lek zalecany | Siła rekomendacji | Lek alternatywny | Siła rekomendacji |
|---|-----------------------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| AML (chemioterapia intensywna, indukcja, reindukcja) | pozakonazol | B | itrakonazol* | B |
| AML (konsolidacja z terapią w wysokich dawkach) | pozakonazol | C | itrakonazol | C |
| AML (mniej intensywna chemioterapia lub konsolidacja standardowa) | flukonazol brak profilaktyki** | D D | - | - |
| allo-HSCT 2-4 stopnia lub przewlekła rozległa GVHD | pozakonazol | B | itrakonazol | B |

B – dowody wysokiej jakości, rekomendacje można stosować w większości sytuacji; C – dowody stanowiące wsparcie dla rekomendacji, ale rekomendacje należy stosować ostrożnie; D – dowody słabe, rekomendacje należy stosować z zachowaniem ostrożności;

AML – ostra białaczka szpikowa (ang. *acute myeloid leukemia*); allo-HSCT – allogeniczny przeszczep szpiku kostnego (ang. *allogenic hematopoietic stem cell transplantation*); GVHD - choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *Graft-Versus-Host Disease*).

* w ośrodkach, gdzie infekcje grzybami pleśniowymi są rzadkie;

** jeśli zapalenie błony śluzowej mało prawdopodobne.

2.12.8 Podsumowanie

Podsumowanie wytycznych klinicznych dotyczących profilaktyki zakażeń grzybiczych u chorych z AML/MSD i towarzyszącą neutropenią oraz pacjentów po allo-HSCT z GVHD przedstawiono w tabeli poniżej.

Pozakonazol w profilaktyce zakażeń grzybiczych u chorych z AML/MSD i towarzyszącą neutropenią oraz pacjentów po allo-HSCT i GVHD zalecany jest przez autorów wszystkich przedstawionych wytycznych z wyjątkiem ASBMT w przypadku AML/MDS.

Tab. 14. Podsumowanie wytycznych klinicznych.

| Lek | NCCN | ESCMID | ECIL | IDSA | ASBMT | GSHO | Australia |
|------------------------------------|------|--------|-------|------|-------|-----------|-----------|
| AML/MSD z towarzyszącą neutropenią | | | | | | | |
| pozakonazol | +++ | + | +++ | + | | +++ | +++ |
| worykonazol | ++ | | | + | | | |
| rawukonazol | | | | | | | |
| flukonazol | ++ | + | + | + | | + | |
| itrakonazol | | + | + | + | | + | ++ |
| ketokonazol | | | | | | | |
| preparaty AmB | ++ | - | ++/+* | | | ++/+/--** | |
| nystatyna | | - | + | | | | |
| natamycyna | | | + | | | | |
| mikafungina | | | | + | +++ | | |
| kaspofungina | | + | | + | | + | |
| anidulafungina | | | | | | | |
| flucytozyna | | | | | | | |
| Allo-HSCT z GVHD | | | | | | | |
| pozakonazol | +++ | +++ | +++ | + | +++ | +++ | +++ |
| worykonazol | ++ | ++ | +++ | + | ++ | | |
| rawukonazol | | | | | | | |
| flukonazol | | +++ | + | + | | +++ | |
| itrakonazol | | + | ++ | + | | + | ++ |
| ketokonazol | | | | | | | |
| preparaty AmB | ++ | | + | | | | |
| nystatyna | | | + | | | | |
| natamycyna | | | + | | | | |
| mikafungina | ++ | | | + | | + | |
| kaspofungina | ++ | | | + | | | |
| anidulafungina | ++ | | | | | | |
| flucytozyna | | | | | | | |

AmB – amfoterycyna B; AML – ostra białaczka szpikowa (ang. *acute myeloid leukemia*); allo-HSCT – allogeniczny przeszczep szpiku kostnego (ang. *allogenic hematopoietic stem cell transplantation*); GVHD - choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *Graft-Versus-Host Disease*); MDS – zespół mielodysplastyczny (ang. *myodysplastic syndrome*).

* liposomalna amfoterycyna B w skojarzeniu z flukonazolem (++) , preparaty amfoterycyny B (+); ** liposomalna amfoterycyna B, 12,5 mg 2xtydz., inhalacja (++) , liposomalna amfoterycyna B, 50 mg 1x48h dożylnie (+), deoksyholan amfoterycyny B (--).

2.13 Specyficzne rekomendacje agencji HTA

Poniżej przedstawiono wyniki wyszukiwania rekomendacji lokalnych agencji oceny technologii medycznych dotyczących stosowania leków w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

- Rekomendacja AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych)³²

Patrz rozdział 6.

- Rekomendacja NICE (National Institute for Health and Care Excellence)³³

Nie odnaleziono rekomendacji.

- Rekomendacja SMC (Scottish Medicines Consortium, Szkocja)³⁴

Pozakonazol (Noxafil®) jest rekomendowany przez SMC w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z obniżoną odpornością, u których istnieje szczególne ryzyko zakażenia *Aspergillus* lub gdy flukonazol lub itraconazol nie są tolerowane.

Mikafungina nie jest zalecana przez SMC w profilaktyce zakażeń wywołanych grzybami z rodzaju *Candida* u osób dorosłych, starszych i dzieci (w tym noworodków) poddawanych allo-HSCT lub u pacjentów, u których spodziewane jest wystąpienie neutropenii trwającej ≥ 10 dni z powodu braku możliwości oszacowania efektywności kosztowej leku (brak przedłożenia analiz ekonomicznych przez podmiot odpowiedzialny).

- Rekomendacje AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group, Walia)³⁵

Nie odnaleziono rekomendacji.

- Rekomendacja HAS (Haute Autorité de Santé, Francja)³⁶

W profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych HAS rekomenduje finansowanie pozakonazolu, flukonazolu oraz mikafunginy.

- Rekomendacja IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Niemcy)³⁷

Nie odnaleziono rekomendacji.

- Rekomendacja CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Kanada)³⁸

Pozakonazol nie jest rekomendowany przez CEDAC (Canadian Expert Drug Advisory Committee) z powodu wysokich kosztów stosowania, jednak zgodnie z CED (Committee to Evaluate Drugs) lek powinien być finansowany w ramach *Exceptional Access Program* w profilaktyce zakażeń wywoływanych przez grzyby z rodzaju *Aspergillus* i *Candida* według określonych kryteriów. CED nie rekomenduje natomiast finansowania pozakonazolu w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz kandydozy jamy ustnej i gardła.

- Rekomendacja PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Australia*)³⁹

PBAC rekomenduje pozakonazol mając na uwadze wysoki, ale akceptowalny stosunek kosztów do efektów zdrowotnych. Flukonazol również jest rekomendowany przez PBAC w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

Podsumowanie odnalezionych rekomendacji agencji HTA dotyczących stosowania leków w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z nowotworami hematologicznymi i po przeszczepie szpiku kostnego przedstawiono w tabeli poniżej. Pozakonazol rekomendowany jest przez SMC, HAS, CED i PBAC. Flukonazol zalecany jest przez AOTM, HAS oraz PBAC, natomiast itraconazol - AOTM. Dla mikafunginy odnaleziono pozytywną rekomendację wydaną przez HAS oraz negatywną rekomendację wydaną przez SMC.

Brak rekomendacji agencji HTA dla pozostałych leków w analizowanym wskazaniu może częściowo wynikać z braku wskazania rejestracyjnego, jakim jest profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z nowotworami hematologicznymi lub po przeszczepie szpiku kostnego.

Tab. 15. Podsumowanie rekomendacji agencji HTA dotyczących stosowania leków w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z nowotworami hematologicznymi i po przeszczepie szpiku kostnego.

| Lek | AOTM | NICE | SMC | AWMSG | HAS | IQWiG | CADTH | PBAC |
|----------------|------|------|-----|-------|-----|-------|-------|------|
| pozakonazol | - | - | R | - | R | - | NR/R | R |
| worykonazol | - | - | - | - | - | - | - | - |
| rawukonazol | - | - | - | - | - | - | - | - |
| flukonazol | R | - | - | - | R | - | - | R |
| itraconazol | R | - | - | - | - | - | - | - |
| ketokonazol | - | - | - | - | - | - | - | - |
| preparaty AmB | - | - | - | - | - | - | - | - |
| nystatyna | - | - | - | - | - | - | - | - |
| natamycyna | - | - | - | - | - | - | - | - |
| mikafungina | - | - | NR | - | R | - | - | - |
| kaspofungina | - | - | - | - | - | - | - | - |
| anidulafungina | - | - | - | - | - | - | - | - |
| flucytozyna | - | - | - | - | - | - | - | - |

3 Interwencja (I)

3.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące pozakonazolu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Noxafil®.²

Tab. 16. Zestawienie danych dotyczących pozakonazolu.

| | |
|--|--|
| Nazwa międzynarodowa | posaconazole |
| Nazwa handlowa | Noxafil® |
| Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC) | leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, pochodne triazolowe (J02AC04) |
| Postać | biała zawiesina doustna |
| Skład jakościowy i ilościowy | każdy ml zawiesiny doustnej zawiera 40 mg pozakonazolu |
| Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/Data ostatniego przedłużenia pozwolenia | 25 października 2005/25 października 2010 |
| Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej | EU/1/05/320/001 |
| Podmiot odpowiedzialny | Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Wielka Brytania |

3.2 Mechanizm działania

Pozakonazol jest inhibitorem 14 α -demetylazy lanosterolu (CYP51), enzymu katalizującego kluczowy etap biosyntezy ergosterolu.

3.3 Zarejestrowane wskazania

Pozakonazol jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń grzybiczych u dorosłych:

- inwazyjna aspergiloza oporna na amfoterycynę B lub itraconazol, lub w przypadku nietolerancji tych leków przez pacjenta;

- fuzarioza oporna na amfoterycynę B lub w przypadku nietolerancji amfoterycyny B przez pacjenta;
- chromoblastomikoza i grzybniak odporne na itrakonazol lub w przypadku nietolerancji itrakonazolu przez pacjenta;
- kokcydiodomikoza oporna na amfoterycynę B, itrakonazol lub flukonazol, lub w przypadku nietolerancji tych leków przez pacjenta;
- kandydoza jamy ustnej i gardła: jako terapia pierwszego rzutu u pacjentów z ciężką postacią choroby lub u pacjentów o obniżonej odporności, u których przewiduje się słabą odpowiedź na leczenie miejscowe.

Oporność definiowana jest jako progresja zakażenia lub brak poprawy po co najmniej 7 dniach stosowania dawek terapeutycznych, dotychczas skutecznych w leczeniu przeciwgrzybiczym.

Pozakonazol jest również wskazany w zapobieganiu inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u następujących pacjentów:

- z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych;
- po przeszczepieniu szpiku (ang. *hematopoietic stem cell transplant*, HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

3.4 Dawkowanie i sposób podania

Leczenie powinien rozpoczynać lekarz mający doświadczenie w terapii zakażeń grzybiczych lub w leczeniu podtrzymującym u pacjentów wysokiego ryzyka, u których pozakonazol stosowany jest zapobiegawczo.

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 17. Zalecane dawkowanie pozakonazolu w zależności od wskazania.

| Wskazanie | Dawka i czas trwania leczenia |
|---|--|
| Oporne inwazyjne zakażenia grzybicze (IZG)/Pacjenci z IZG i z nietolerancją na terapię pierwszego rzutu | 200 mg (5 ml) cztery razy na dobę. Pacjentom, którzy mogą tolerować posiłki lub preparaty odżywcze można alternatywnie podawać dawkę 400 mg (10 ml) dwa razy na dobę podczas spożywania lub zaraz po spożyciu posiłku lub preparatu odżywczego. Czas trwania leczenia należy dostosować do stopnia nasilenia choroby podstawowej, szybkości ustępowania immunosupresji i odpowiedzi klinicznej. |
| Kandydoza jamy ustnej i gardła | Dawka początkowa to 200 mg (5 ml) podawane raz na dobę w ciągu 1. doby, a następnie 100 mg (2,5 ml) raz na dobę przez 13 dni. W celu zwiększenia wchłaniania po podaniu doustnym i zapewnienia odpowiedniej dawki produktu leczniczego, każdą dawkę pozakonazolu należy podawać podczas spożywania lub zaraz po spożyciu posiłku, albo – u pacjentów nietolerujących standardowych pokarmów – po podaniu preparatu odżywczego. |
| Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym | 200 mg (5 ml) trzy razy na dobę. W celu zwiększenia wchłaniania po podaniu doustnym i zapewnienia odpowiedniej dawki produktu leczniczego, każdą dawkę pozakonazolu należy podawać podczas spożywania lub zaraz po spożyciu posiłku, albo – u pacjentów nietolerujących standardowych pokarmów – po podaniu preparatu odżywczego. Czas trwania leczenia należy dostosować do ustępowania neutropenii lub immunosupresji. U pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym profilaktyczne podawanie pozakonazolu należy rozpocząć na kilka dni przed przewidywanym wystąpieniem neutropenii i kontynuować przez 7 dni od momentu, gdy liczba neutrofilów przekroczy 500 komórek w mm ³ . |

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie przypuszcza się, żeby zaburzenie czynności nerek wpływało na farmakokinetykę pozakonazolu i dlatego nie zaleca się modyfikacji dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

Ograniczone dane u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (w tym z grupy C wg klasyfikacji Child-Pugh dla przewlekłych chorób wątroby), dotyczące farmakokinetyki pozakonazolu, wskazują na zwiększenie stężenia leku w osoczu w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, ale nie świadczą o konieczności modyfikacji dawki. Należy zachować ostrożność z powodu możliwości zwiększenia stężenia leku w osoczu.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania pozakonazolu u dzieci poniżej 18. roku życia.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Przed podaniem zawiesina doustna musi być dokładnie wymieszana.

3.5 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Jednoczesne stosowanie alkaloidów sporyszu.
- Jednoczesne stosowanie leków metabolizowanych przez CYP3A4 - terfenadyny, astemizolu, cyzaprydu, pimozydu, halofantryny lub chinidyny - może powodować zwiększenie stężenia tych leków w osoczu, prowadząc do wydłużenia odstępu QTc i rzadko przypadków *torsade de pointes*.
- Jednoczesne podawanie leków z grupy inhibitorów reduktazy HMG-CoA - symwastatyny, lowastatyny i atorwastatyny.

3.6 Przedawkowanie

W czasie badań klinicznych u pacjentów, stosujących pozakonazol w dawce do 1600 mg/dobę, nie zaobserwowano innych działań niepożądanych niż te, które stwierdzono u pacjentów leczonych mniejszymi dawkami. Przypadkowe przedawkowanie dotyczyło jednego pacjenta, który przyjmował 1200 mg leku dwa razy na dobę przez 3 dni. Nie zanotowano żadnych działań niepożądanych.

Pozakonazol nie jest usuwany w czasie hemodializy. Nie ma specjalnego leczenia w przypadku przedawkowania pozakonazolu. Lekarz powinien rozważyć leczenie wspomagające.

3.7 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu oceniono u >2400 chorych i zdrowych ochotników włączonych do badań klinicznych, oraz na podstawie obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu.

Do najczęściej zgłaszanych ciężkich działań niepożądanych, związanych z leczeniem należały: nudności, wymioty, biegunka, gorączka i wzrost stężenia bilirubiny. W klasyfikacji układów i narządów działania niepożądane są wymienione w grupach o określonej częstości występowania według następujących kategorii: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana.

Tab. 18. Działania niepożądane - pozakonazol.

| Układ | Częstość występowania | Działania niepożądane |
|--|-----------------------|--|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | często | neutropenia |
| | niezbyt często | trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość, eozynofilia, limfadenopatia |
| | rzadko | zespół hemolityczno-mocznicowy, zakrzepowa plamica małopłytkowa, pancytopenia, koagulopatia, krwotoki |
| Zaburzenia układu immunologicznego | niezbyt często | reakcje alergiczne |
| | rzadko | reakcje nadwrażliwości |
| Zaburzenia endokrynologiczne | rzadko | niedoczynność nadnerczy, zmniejszenie stężenia gonadotropin we krwi |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | często | zaburzenia elektrolitowe, jadłowstręt |
| | niezbyt często | hiperglikemia |
| Zaburzenia psychiczne | rzadko | zaburzenia psychotyczne, depresja |
| | nieznana | stan splątania |
| Zaburzenia układu nerwowego | często | parestezje, zawroty głowy, senność, ból głowy |
| | niezbyt często | drgawki, neuropatia, niedoczulica, drżenia |
| | rzadko | udar naczyniowy mózgu, encefalopatia, neuropatia obwodowa, omdlenie |
| Zaburzenia oka | niezbyt często | niewyraźne widzenie |
| | rzadko | dwojenie, mroczki |
| Zaburzenia ucha i błędnika | rzadko | |
| Zaburzenia serca | niezbyt często: | zespół wydłużonego QT, nieprawidłowości w badaniu elektrokardiograficznym, kołatanie serca wielokształtne, częstoskurcz komorowy |
| | rzadko | <i>torsade de pointes</i> , nagły zgon, częstoskurcz komorowy, zatrzymanie krążenia i oddechu, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego |
| Zaburzenia naczyniowe | niezbyt często | nadciśnienie, niedociśnienie |
| | rzadko | zator płuc, zakrzepica żył głębokich |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | rzadko | nadciśnienie płucne, śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie płuc |
| Zaburzenia żołądka i jelit | często | wymioty, nudności, ból brzucha, biegunka, niestrawność, suchość w ustach, oddawanie gazów |
| | niezbyt często | zapalenie trzustki |

| Układ | Częstość występowania | Działania niepożądane |
|---|-----------------------|---|
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | rzadko | krwotok z przewodu pokarmowego, niedrożność jelita |
| | często | wzrost wartości laboratoryjnych parametrów czynności wątroby (zwiększona aktywność ALAT, zwiększona aktywność AspAT, zwiększone stężenie bilirubiny, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększona aktywność GGTP) |
| | niezbyt często | uszkodzenie hepatocytów, zapalenie wątroby, żółtaczkę, powiększenie wątroby, niewydolność wątroby |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | rzadko | cholestatyczne zapalenie wątroby, zastój żółci, powiększenie wątroby i śledziony, tkliwość okolicy wątroby, grubofaliste trzepoczące drżenie rąk |
| | często | wysypka |
| | niezbyt często | owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, łysienie |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | rzadko | zespół Stevensa-Johnsona, wysypka pęcherzykowa |
| | niezbyt często | ból pleców |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | niezbyt często | ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi |
| | rzadko | nerkowa kwasica cewkowa, śródmiąższowe zapalenie nerek |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | niezbyt często | zaburzenia miesiączki |
| | rzadko | ból piersi |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | często | podwyższona temperatura ciała (gorączka), astenia, uczucie zmęczenia |
| | niezbyt często | obrzęk, ból, dreszcze, złe samopoczucie |
| | rzadko | obrzęk języka, obrzęk twarzy |
| Badania diagnostyczne | niezbyt często | zmiany stężeń innych leków |

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby zakończone zgonem.

4 Interwencje alternatywne – komparatory (C)

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowaną,
- najtańszą,
- najskuteczniejszą,
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim.”¹

Flukonazol i itraconazol (leki z grupy azoli starszej generacji) obecnie są jedynymi finansowanymi ze środków publicznych w Polsce lekami w profilaktyce zakażeń grzybiczych u chorych z AML/MDS lub pacjentów po allo-HSCT – patrz rozdział 7.⁴⁰

[REDAKTOR] opcjami terapeutycznymi w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych z AML/MDS i towarzyszącą neutropenią oraz u pacjentów po allo-HSCT z GVHD są:

- pozakonazol,
- [REDAKTOR]
- flukonazol,
- itraconazol.

Pozakonazol rekomendowany jest przez autorów wytycznych klinicznych z dużą mocą w obu analizowanych wskazaniach. Z mniejszą mocą w porównaniu do pozakonazolu, ale porównywalnie w obu wskazaniach zalecane są również flukonazol i itraconazol. [REDAKTOR]

W celu zbadania aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, liczebności populacji docelowej oraz kosztów zapobiegania inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u dorosłych pacjentów:

- z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych;
- po przeszczepieniu szpiku, którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych,

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted text block]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted]

[Redacted]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted]

[Redacted]

uznano, że odpowiednim komparatorem dla pozakonazolu będzie:

- u chorych z AML/MDS i towarzyszącą neutropenią:
 - flukonazol i/lub itrakonazol (leki z grupy azoli starszej generacji);
- u chorych po allo-HSCT z GVHD:
 - flukonazol i/lub itrakonazol (leki z grupy azoli starszej generacji);

Poniżej przedstawiono status rejestracyjny wybranych komparatorów.

Tab. 21. Status rejestracyjny wybranych komparatorów.

| Substancja czynna | profilaktyka IZG u chorych z AML/MDS i towarzyszącą neutropenią | profilaktyka IZG u chorych po allo-HSCT z GVHD |
|-------------------|---|--|
| pozakonazol | tak | tak |
| flukonazol | tak* | tak* |
| itrakonazol | nie | nie |

* Fluconazyn: profilaktyka występowania kandydozy u pacjentów z grup zwiększonego ryzyka (pacjentów z nowotworami złośliwymi, po przeszczepach narządów oraz u pacjentów poddawanych chemioterapii i/lub radioterapii);⁴¹ Fluconazole Polfarmex: zapobieganie kandydozie u pacjentów po przeszczepieniu szpiku kostnego oraz u pacjentów poddawanych chemioterapii i (lub) radioterapii;⁴² Flucofast: zapobieganie zakażeniom wywołanym przez *Candida* u chorych z obniżoną odpornością, ze względu na ryzyko wystąpienia neutropenii w następstwie leczenia cytotoksycznego, radioterapii oraz u pacjentów po transplantacji szpiku;⁴³ Mycocyst: zapobieganie zakażeniom u pacjentów ze zmniejszoną odpornością, narażonych na zakażenie *Candida* po zabiegach przeszczepienia narządów, podczas leczenia antybiotykami, lekami cytostatycznymi lub immunosupresyjnymi oraz leczonych napromienieniem.⁴⁴

allo-HSCT – allogeniczny przeszczep szpiku kostnego (ang. *allogenic hematopoietic stem cell transplantation*); AML – ostra białaczka szpikowa (ang. *acute myeloid leukemia*); GVHD - choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *Graft-Versus-Host Disease*); IZG – inwazyjne zakażenia grzybicze; MDS – zespół mielodysplastyczny (ang. *myelodysplastic syndrome*).

Itrakonazol, pomimo braku wskazania rejestracyjnego, uznano za odpowiedni komparator dla pozakonazolu, ze względu na wytyczne kliniczne, rekomendację AOTM, aktualną praktykę kliniczną w Polsce oraz refundację leku w analizowanych wskazaniach.

4.1 Flukonazol

4.1.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące flukonazolu, które opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Fluconazole Polfarmex®.⁴²

Tab. 22. Zestawienie danych dotyczących flukonazolu.

| | |
|--|--|
| Nazwa międzynarodowa | fluconazole |
| Nazwa handlowa | Fluconazole Polfarmex |
| Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC) | leki przeciwgrzybicze do stosowania wewnętrznego, pochodne triazolu (J02AC01) |
| Postać | tabletki 50 mg, 100 mg, 150 mg |
| Skład jakościowy i ilościowy | 1 tabletki: 50 mg, 100 mg lub 150 mg flukonazolu oraz odpowiednio 84, 80, 120 mg laktozy |
| Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/Data ostatniego przedłużenia pozwolenia | 02.02.2001/13.08.2008 (50 i 100 mg) 29.12.2006/28.02.2012 (150 mg) |
| Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej | 8596 (50 mg) 8597 (100 mg) 12585 (150 mg) |
| Podmiot odpowiedzialny | Polfarmex S.A. ul. Józefów 9 99-300 Kutno |

4.1.2 Mechanizm działania

Flukonazol, należący do klasy triazoli o działaniu przeciwgrzybiczym, jest silnym i specyficznym inhibitorem enzymów niezbędnych u grzybów do tworzenia ergosterolu.

4.1.3 Zarejestrowane wskazania

- Kandydoza pochwy, kandydoza jamy ustnej i przełyku, kandydoza otrzewnej, kandydoza dróg moczowych.
- Kandydozy układowe: kandydemia, kandydoza rozsiana, kandydoza płuc.
- Kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

- Zapobieganie kandydozie u pacjentów po przeszczepieniu szpiku kostnego oraz u pacjentów poddawanych chemioterapii i (lub) radioterapii.
- Grzybice skóry, w tym stóp, tułowia, podudzi, łupież pstry, zakażenia drożdżakowe skóry właściwej, gdy zalecane jest podjęcie leczenia ogólnoustrojowego.
- Grzybica paznokci (onychomikoza), gdy uzna się, że inne leki są nieodpowiednie.

Dla innych preparatów flukonazolu (m.in. Flumycon®) dodatkowo: zapobieganie nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u chorych z grup podwyższonego ryzyka. Zapobieganie nawrotom drożdżakowego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, gardła i przełyku u pacjentów zarażonych HIV, którzy należą do grup zwiększonego ryzyka nawrotów. Zapobieganie nawrotom kandydozy pochwy (4 lub więcej epizodów w ciągu roku). Zapobieganie grzybicom u chorych z upośledzoną odpornością, takich jak pacjenci z nowotworami otrzymujący chemioterapię lub radioterapię, pacjenci po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych, pacjenci z neutropenią.

4.1.4 Dawkowanie i sposób podania

Dorośli i dzieci powyżej 13 lat

Stosowanie lecznicze

- Kandydoza pochwy: 150 mg flukonazolu jednorazowo.
- Kandydoza jamy ustnej: zazwyczaj zalecana dawka to 50 mg flukonazolu raz na dobę, przez 7-14 dni. Leczenie trwa zazwyczaj nie dłużej niż 14 dni, z wyjątkiem pacjentów z obniżoną odpornością. W ciężkich przypadkach dawkę można zwiększyć do 100 mg flukonazolu raz na dobę.
- Kandydoza przełyku: zazwyczaj zalecana dawka to 50 mg flukonazolu na dobę, w ciężkich przypadkach dawkę można zwiększyć do 100 mg flukonazolu na dobę. Zazwyczaj leczenie trwa 14 do 30 dni.
- Kandydozy układowe, w tym kandydemia, kandydoza rozsiana i inne formy kandydozy inwazyjnej (kandydoza płuc, kandydoza otrzewnej, kandydoza dróg moczowych): pierwszego dnia 400 mg flukonazolu, a następnie 200 mg flukonazolu na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 400 mg flukonazolu na dobę. Czas trwania leczenia zależy od odpowiedzi klinicznej.
- Kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych: pierwszego dnia 400 mg flukonazolu, a następnie 200 do 400 mg flukonazolu raz na dobę. Czas trwania leczenia zależy od efektów klinicznych oraz od uzyskania negatywnych wyników badań mikologicznych płynu mózgowo-rdzeniowego, zwykle wynosi co najmniej 6 do 8 tygodni.
- Zapobieganie nawrotowi kryptokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych: u chorych na AIDS, po przeprowadzonym leczeniu wstępnym zaleca się stosowanie 100 do 200 mg flukonazolu na dobę.

- Grzybica stóp, tułowia, podudzi, drożdżycy skóry: 150 mg raz na tydzień lub 50 mg raz na dobę przez 2 do 4 tygodni; w grzybicy stóp może być konieczne stosowanie do 6 tygodni.
- Łupież pstry: 300 mg do 400 mg raz na tydzień przez 1 do 3 tygodni lub 50 mg raz na dobę przez 2 do 4 tygodni.
- Grzybica paznokci (onychomikoza): 150 mg raz na tydzień. Leczenie należy kontynuować aż do zastąpienia zakażonego paznokcia przez nowy, niezakażony. Czas potrzebny do odrostu nowego paznokcia dłoni lub stopy wynosi odpowiednio 3 do 6 i 6 do 12 miesięcy. Szybkość odrostu może jednak różnić się u poszczególnych pacjentów, także w zależności od wieku. Po wyleczeniu przewlekłego zakażenia paznokcie czasami mogą pozostać zniekształcone.

Stosowanie zapobiegawcze

- Zapobieganie występowaniu kandydoz u osób o wysokim ryzyku zakażenia (pacjentów o obniżonej odporności wynikającej z neutropenii, będącej wynikiem chemioterapii z użyciem leków cytotoksycznych lub radioterapii): zaleca się podawanie 50 do 400 mg flukonazolu raz na dobę, w zależności od stopnia ryzyka wystąpienia zakażenia. Jeśli istnieje ryzyko wystąpienia długotrwałej neutropenii (np. w przypadku transplantacji szpiku kostnego), zaleca się podawanie 400 mg flukonazolu raz na dobę a leczenie należy rozpocząć na kilka dni przed spodziewanym wystąpieniem neutropenii i kontynuować przez 7 dni po osiągnięciu liczby neutrofilów we krwi obwodowej powyżej 1000 w mm³.

Dzieci od 6 miesięcy do ukończenia 13 lat

Nie określono jednoznacznie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u dzieci do 13 lat. Produkt stosuje się tylko w przypadkach bezwzględnej konieczności i prawidłowej czynności nerek. W razie konieczności zastosowania flukonazolu u młodszych dzieci, należy podawać go w postaci odpowiedniej dla tej grupy pacjentów (syrop, zawiesina doustna).

Nie przekraczać u dzieci dziennej dawki 400 mg flukonazolu.

Z powodu ograniczonej ilości danych dotyczących stosowania flukonazolu w leczeniu kandydozy pochwy u dzieci poniżej 16 lat, nie zaleca się jego stosowania w tych przypadkach, chyba że brak alternatywnego sposobu leczenia.

Dawkowanie u osób w podeszłym wieku

Jeżeli sprawność wydalnicza nerek nie jest obniżona (klirens kreatyniny przekracza 50 ml/min), nie jest konieczna modyfikacja dawkowania flukonazolu u osób w podeszłym wieku.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

W przypadku leczenia kandydozy pochwy nie ma konieczności zmiany dawki produktu.

W innych przypadkach zalecane jest podanie dawki nasycającej (50-400 mg) pierwszego dnia, natomiast wielkość kolejnych dawek zależy od klirensu kreatyniny:

| Klirens kreatyniny | % dobowej dawki stosowanej u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, zalecanej dla pacjentów z niewydolnością nerek |
|-----------------------------------|--|
| > 50 ml/min | 100% |
| ≤ 50 ml/min | 50% |
| pacjenci stale poddawani dializie | 100% zalecanej dawki po każdej dializie |

4.1.5 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Nadwrażliwość na inne pochodne azolowe.
- Jednoczesne przyjmowanie terfenadyny, pimozydu, astemizolu, cyzaprydu.

4.1.6 Przedawkowanie

Opisano jeden przypadek przedawkowania flukonazolu: u 42-letniego pacjenta zakażonego wirusem HIV po przyjęciu 8200 mg flukonazolu wystąpiły halucynacje i zachowanie paranoidalne, które po 48 godzinach hospitalizacji ustąpiły.

W przypadku przedawkowania flukonazolu zaleca się leczenie objawowe (w razie potrzeby wspomagane płukaniem żołądka) i forsowaną diurezę. Trzygodzinna hemodializa obniża stężenie leku w osoczu o 50%.

4.1.7 Działania niepożądane

Flukonazol jest zwykle dobrze tolerowany.

Podczas stosowania flukonazolu obserwowano i raportowano następujące działania niepożądane z częstotliwością ich występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 23. Działania niepożądane – flukonazol.

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość | Działania niepożądane |
|--------------------------------------|----------------|--|
| zaburzenia krwi i układu chłonnego | rzadko | agranulocytoza, leukopenia, neutropenia, trombocytopenia |
| zaburzenia układu immunologicznego | rzadko | anafilaksja (włącznie z obrzękiem naczyniowo-ruchowym, obrzękiem twarzy, świądem) |
| zaburzenia metabolizmu i odżywiania | niezbyt często | hipokaliemia |
| | rzadko | hipertriglicydemia, hipercholesterolemia |
| zaburzenia układu nerwowego | często | ból głowy |
| | niezbyt często | drgawki, zawroty głowy, zmiany smaku |
| zaburzenia serca | rzadko | zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i> , wydłużenie odstępu QT |
| zaburzenia żołądka i jelit | często | ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty |
| | niezbyt często | niestrawność, wzdęcia |
| zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | często | zwiększenie aktywności alkalicznej fosfatazy, dehydrogenazy asparaginowej, dehydrogenazy alaninowej |
| | niezbyt często | Żółtaczką, zwiększenie stężenia bilirubiny |
| | rzadko | niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, przypadki śmierci |
| | bardzo rzadko | działanie hepatotoksyczne, martwica wątroby |
| zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | często | wysypka |
| | niezbyt często | pokrzywka |
| | rzadko | wypadanie włosów, nadmierne złuszczenie skóry włącznie z zespołem Stevensa-Johnsona oraz martwicą toksyczno-rozplywną naskórka (zespołem Lyella) |

4.2 Itrakonazol

4.2.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące itrakonazolu, które opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Orungal®.⁴⁵

Tab. 24. Zestawienie danych dotyczących itraconazolu.

| | |
|--|---|
| Nazwa międzynarodowa | itraconazole |
| Nazwa handlowa | Orungal |
| Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC) | leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, pochodne triazolu (J02AC02) |
| Postać | kapsułki |
| Skład jakościowy i ilościowy | 1 kapsułka zawiera 100 mg itraconazolu w postaci granulatu i sacharozę |
| Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/Data ostatniego przedłużenia pozwolenia | 10.04.1993/23.04.2009 |
| Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej | R/0043 |
| Podmiot odpowiedzialny | Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse, Belgia |

4.2.2 Mechanizm działania

Badania *in vitro* wykazały, że itraconazol zaburza syntezę ergosterolu w komórkach grzybów. Ergosterol jest składnikiem błony komórkowej grzybów, o podstawowym znaczeniu dla ich życia. Zaburzenie syntezy ergosterolu wywołuje ostatecznie działanie przeciwgrzybicze.

4.2.3 Zarejestrowane wskazania

Itraconazol w postaci kapsułek jest wskazany w leczeniu:

- zakażeń narządów płciowych:
 - grzybica pochwy i sromu;
- zakażeń skóry, błony śluzowej lub oczu:
 - grzybica skóry,
 - łupież pstry,
 - kandydoza jamy ustnej,
 - grzybicze zakażenie rogówki;
- grzybic paznokci, wywołanych przez dermatofity i (lub) drożdżaki;
- grzybic układowych:
 - aspergiloza układowa i kandydoza układowa,

- kryptokokoza układowa (w tym kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych): u pacjentów z kryptokokozą i osłabioną odpornością oraz u wszystkich pacjentów z kryptokokozą ośrodkowego układu nerwowego; itraconazol jest wskazany tylko w przypadkach braku skuteczności leczenia pierwszego rzutu lub gdy leczenie pierwszego rzutu jest nieskuteczne,
- histoplazmoza,
- blastomikoza,
- sporotrychoza,
- parakokcydiodomikoza,
- inne, rzadko występujące, układowe lub tropikalne zakażenia grzybicze.

4.2.4 Dawkowanie i sposób podania

W celu uzyskania najlepszego wchłaniania itraconazol należy podawać bezpośrednio po pełnym posiłku. Kapsułki należy połykać w całości.

Tab. 25. Dawkowanie itraconazolu – grzybice układowe.

| Wskazanie | Dawkowanie | Średni okres stosowania* | Uwagi |
|---|-------------------------|--------------------------|---|
| aspergiloza | 200 mg 1xd | 2-5 mies. | zwiększyć dawkę do 200 mg 2xd, jeżeli zmiany są głębokie lub rozsiane |
| kandydoza | 100-200 mg 1xd | 3 tyg. – 7 mies. | zwiększyć dawkę do 200 mg 2xd, jeżeli zmiany są głębokie lub rozsiane |
| kryptokokoza (bez zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych) | 200 mg 1xd | 2 mies. – 1 rok | - |
| kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych | 200 mg 2xd | 2 mies. – 1 rok | leczenie podtrzymujące |
| histoplazmoza | 200 mg 1xd – 200 mg 2xd | 8 mies. | - |
| blastomikoza | 100 mg 1xd – 200 mg 2xd | 6 mies. | - |
| sporotrychoza limfaticzno-skinna i skinna | 100 mg 1xd | 3 mies. | - |
| parakokcydiodomikoza | 100 mg 1xd | 6 mies. | brak danych dotyczących skuteczności stosowania itraconazolu, kapsułki w leczeniu parakokcydiodomikozy u pacjentów z AIDS |
| chromomikoza | 100-200 mg 1xd | 6 mies. | - |

* długość leczenia należy dostosować do odpowiedzi klinicznej.

Stosowanie u dzieci

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania itrakonazolu w postaci kapsułek u dzieci. Produkt ten można stosować u dzieci tylko wówczas, jeżeli spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania itrakonazolu po podaniu doustnym u pacjentów z niewydolnością wątroby. Należy zachować ostrożność, jeśli produkt jest stosowany w tej grupie pacjentów.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania itrakonazolu u pacjentów z niewydolnością nerek. Należy zachować ostrożność, jeśli produkt jest stosowany w tej grupie pacjentów.

4.2.5 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie z itrakonazolem wymienionych poniżej leków:
 - Substraty metabolizowane przez CYP3A4, mogące spowodować wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG. Należy do nich: astemizol, beprydyl, cyzapryd, dofetylid, lewacetylmetyadol (lewometadyl), mizolastyna, pimozyd, chinidyna, sertindol i terfenadyna. Jednoczesne stosowanie tych leków z itrakonazolem może zwiększyć ich stężenie w osoczu, co może doprowadzić do wydłużenia odstępu QT i w rzadkich przypadkach spowodować wystąpienie zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes*.
 - Inhibitory reduktazy HMG-CoA metabolizowane przez CYP3A4, takie jak atorwastatyna, lowastatyna i symwastatyna.
 - Triazolam i podawany doustnie midazolam.
 - Alkaloidy sporyszu, takie jak: dihydroergotamina, ergometryna (ergonowina), ergotamina i metyloergometryna (metyloergonowina).
 - Nizoldypina.
- Itrakonazolu w kapsułkach nie należy stosować u pacjentów z rozpoznanymi zaburzeniami czynności komór serca, takimi jak zastoinowa niewydolność serca (CHF, ang. *congestive heart failure*) lub zastoinowa niewydolność serca w wywiadzie, z wyjątkiem leczenia zakażeń zagrażających życiu lub innych ciężkich zakażeń.
- Stosowanie itrakonazolu jest przeciwwskazane w ciąży (z wyjątkiem przypadków zagrożenia życia).

Kobiety w wieku rozrodczym, leczone itrakonazolem, powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Należy ją kontynuować, aż do okresu wystąpienia krwawienia miesięczkowego po zakończeniu stosowania itrakonazolu.

4.2.6 Przedawkowanie

Brak dostępnych danych.

W razie przedawkowania należy zastosować środki podtrzymujące czynności życiowe. Płukanie żołądka można wykonać w ciągu pierwszej godziny od przyjęcia leku. Można podać węgiel aktywowany, jeśli metoda ta zostanie uznana za odpowiednią.

Usunięcie itrakonazolu metodą hemodializy jest niemożliwe.

Nie ma swoistego antidotum.

4.2.7 Działania niepożądane

Przedstawione poniżej działania niepożądane były zgłaszane podczas badań klinicznych nad kapsułkami i (lub) w raportach spontanicznych dotyczących wszystkich postaci farmaceutycznych po wprowadzeniu itrakonazolu do obrotu.

W badaniach klinicznych przeprowadzonych u 2104 pacjentów, otrzymujących itrakonazol w leczeniu grzybic skóry i paznokci, najczęściej zgłaszane działania niepożądane dotyczyły żołądka i jelit, skóry oraz wątroby.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów. W każdej grupie działania niepożądane są uporządkowane zgodnie z częstością występowania, według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 26. Działania niepożądane – itrakonazol.

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość | Działania niepożądane |
|-------------------------------------|----------------|--|
| zaburzenia krwi i układu chłonnego | rzadko | leukopenia |
| | nieznana | neutropenia, małopłytkowość |
| zaburzenia układu immunologicznego | niezbyt często | nadwrażliwość |
| | nieznana | reakcje anafilaktyczne, rzekomoanafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, zespół choroby posurowiczej |
| zaburzenia metabolizmu i odżywiania | nieznana | hipokaliemia, hipertriglicerydemia |
| zaburzenia układu | niezbyt często | ból głowy, zawroty głowy, parestezje |

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość | Działania niepożądane |
|--|----------------|---|
| nerwowego | rzadko | hipoestezje |
| | nieznana | neuropatia obwodowa |
| zaburzenia oka | rzadko | zaburzenia widzenia |
| | nieznana | niewyraźne i podwójne widzenie |
| zaburzenia ucha i błędnika | rzadko | szумы uszne |
| | nieznana | przemijająca lub trwała utrata słuchu |
| zaburzenia serca | nieznana | zastoinowa niewydolność serca |
| zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | nieznana | obrzęk płuc |
| zaburzenia żołądka i jelit | często | ból brzucha, nudności |
| | niezbyt często | wymioty, biegunka, zaparcie, niestrawność, zaburzenia smaku, wzdęcia |
| | rzadko | zapalenie trzustki |
| zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | niezbyt często | hiperbilirubinemia, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej |
| | rzadko | zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych |
| | nieznana | ostra niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, hepatotoksyczność |
| zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | często | wysypka |
| | niezbyt często | pokrzywka, łysienie, świąd |
| | nieznana | martwica toksyczno-rozpływna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, leukoklastyczne zapalenie naczyń, nadwrażliwość na światło |
| zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | niezbyt często | bóle mięśni, bóle stawów |
| zaburzenia nerek i dróg moczowych | rzadko | częstomocz |
| | nieznana | nietrzymanie moczu |
| zaburzenia układu rozrodczego i piersi | niezbyt często | zaburzenia miesiączkowania |
| | nieznana | zaburzenia erekcji |
| zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | niezbyt często | obrzęk |
| | rzadko | gorączka |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

| | | |
|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



5 Efekty zdrowotne (0)

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz są istotne z perspektywy chorego. Ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o wyniki włączonych do analizy badań randomizowanych (ang. *randomized controlled trial*, RCT).

Przyjęto następujące punkty końcowe dotyczące skuteczności:

- potwierdzone lub prawdopodobne IZG w fazie właściwej badań i w okresie leczenia, w tym inwazyjna aspergiloza i kandydoza oraz inne, niespecyficzne zakażenia grzybicze;
- czas do wystąpienia IZG;
- sukces kliniczny;
- niepowodzenie terapii i jej powody:
 - potwierdzone lub prawdopodobne IZG;
 - stosowanie leków przeciwgrzybiczych przez ≥ 4 kolejne dni z powodu pogorszenia IZG;
 - zdarzenie niepożądane powodujące przerwanie leczenia możliwe lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem badanego leku;
 - stosowanie leków dożylnie przez ≥ 4 kolejne dni lub 10 dni łącznie w trakcie leczenia;
 - wycofanie z badania z jakiegokolwiek powodu lub utrata z obserwacji;
- stosowanie leków dożylnie oraz empirycznej terapii przeciwgrzybiczej;
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (ZN);
- przerwanie leczenia w fazie właściwej badania,
- zgony i powody zgonów.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego.²

W analizie opartej na RCT uwzględniono następujące końcowe parametry dotyczące bezpieczeństwa, m.in.:

- ciężkie zdarzenia niepożądane (możliwie lub prawdopodobnie) związane z leczeniem łącznie,
- zdarzenia niepożądane (możliwie lub prawdopodobnie) związane z leczeniem łącznie,
- ciężkie ZN (możliwie lub prawdopodobnie) związane z leczeniem,
- ZN (możliwie lub prawdopodobnie) związane z leczeniem.

6 Dotychczasowa ocena AOTM

Zgodnie z Opinią Rady Przejrzystości nr 54/2012 z dnia 23 kwietnia 2012 r. w sprawie objęcia refundacją leków w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, wg wykazu stanowiącego załącznik do pisma Ministra Zdrowia o sygn. MZ-PLS-460-13602-16/AP/12 leki zawierające substancję czynną fluconazolum są rekomendowane w profilaktyce zakażeń grzybiczych u chorych z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfatycznej otrzymujących analogi puryn lub alemtuzumab.⁴⁷

Zgodnie z Opinią Rady Przejrzystości nr 110/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r. w sprawie objęcia refundacją leków hematologicznych i hematoonkologicznych określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-31/DG/12 w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego leki zawierające substancję czynną fluconazolum rekomendowane są w leczeniu profilaktycznym u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego, natomiast itraconazolum – w leczeniu zapobiegawczym (pierwotne lub wtórne) u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku oraz leczeniu profilaktycznym u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego.⁴⁸

Nie zidentyfikowano rekomendacji AOTM dotyczących pozakonazolu (Noxafil®) 



Tab. 31. Ceny preparatów flukonazolu i itrakonazolu finansowanych w ramach wykazu leków refundowanych – stan na listopad/grudzień 2013 r. (marża hurtowa 6%).⁴⁰

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Urzędowa cena zbytu, PLN | Cena hurtowa brutto, PLN | Cena detaliczna, PLN | Wysokość limitu finansowania, PLN | Poziom odpłatności | Wysokość ref., PLN | Wysokość dopłaty chorego, PLN |
|-------------------|---------------------------------------|------------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------|-----------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------------------|
| Fluconazolum | Flucofast, kaps., 50 mg | 7 kaps. | 10,58 | 11,21 | 14,73 | 12,25 | 50% | 6,12 | 8,61 |
| Fluconazolum | Flucofast, kaps., 50 mg | 14 kaps. | 21,6 | 22,9 | 28,43 | 24,51 | 50% | 12,25 | 16,18 |
| Fluconazolum | Flucofast, kaps., 150 mg | 1 kaps. | 4,32 | 4,58 | 6,32 | 5,25 | 50% | 2,62 | 3,7 |
| Fluconazolum | Flucofast, kaps. twarde, 100 mg | 7 kaps. (blist.) | 22,14 | 23,47 | 29 | 24,51 | 50% | 12,25 | 16,75 |
| Fluconazolum | Flucofast, kaps. twarde, 100 mg | 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.) | 91,8 | 97,31 | 109,85 | 98,02 | 50% | 49,01 | 60,84 |
| Fluconazolum | Fluconazin, syrop, 5 mg/ml | 150 ml (but.) | 25,14 | 26,65 | 33,1 | 32,72 | 50% | 16,36 | 16,74 |
| Fluconazolum | Fluconazole Polfarmex, tabl., 150 mg | 1 tabl. (blist.) | 3,87 | 4,1 | 5,84 | 5,25 | 50% | 2,62 | 3,22 |
| Fluconazolum | Fluconazole Polfarmex, tabl., 150 mg | 3 tabl. (blist.) | 11,6 | 12,3 | 16,4 | 15,75 | 50% | 7,87 | 8,53 |
| Fluconazolum | Fluconazole Polfarmex, tabl., 100 mg | 28 tabl. | 72,18 | 76,51 | 89,05 | 89,05 | 50% | 44,52 | 44,53 |
| Fluconazolum | Fluconazole Polfarmex, syrop, 5 mg/ml | 150 ml (but.) | 24,79 | 26,28 | 32,72 | 32,72 | 50% | 16,36 | 16,36 |
| Fluconazolum | Fluconazole Polfarmex, tabl., 50 mg | 14 tabl. (2 blist.po 7 szt.) | 19,09 | 20,24 | 25,77 | 24,51 | 50% | 12,25 | 13,52 |
| Fluconazolum | Fluconazole Polfarmex, tabl., 50 mg | 7 tabl. (blist.) | 9,02 | 9,56 | 13,08 | 12,25 | 50% | 6,12 | 6,96 |
| Fluconazolum | Fluconazole Polfarmex, tabl., 100 mg | 7 tabl. (blist.) | 19,09 | 20,24 | 25,77 | 24,51 | 50% | 12,25 | 13,52 |
| Fluconazolum | Fluconazole Polfarmex, tabl., 200 mg | 7 szt. (1 blist.po 7) | 36,5 | 38,69 | 47,23 | 47,23 | 50% | 23,61 | 23,62 |
| Fluconazolum | Fluconazole Polfarmex, tabl., 200 mg | 14 szt. (2 blist.po 7) | 72,36 | 76,7 | 89,25 | 89,25 | 50% | 44,62 | 44,63 |
| Fluconazolum | Flumycon, kaps., 50 mg | 14 kaps. | 24,08 | 25,52 | 31,05 | 24,51 | 50% | 12,25 | 18,8 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Urzędowa cena zbytu, PLN | Cena hurtowa brutto, PLN | Cena detaliczna, PLN | Wysokość limitu finansowania, PLN | Poziom odpłatności | Wyso-kość ref., PLN | Wysokość dopłaty chorego, PLN |
|-------------------|-------------------------------|------------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------|-----------------------------------|--------------------|---------------------|-------------------------------|
| Fluconazolum | Flumycon, kaps., 100 mg | 7 kaps. | 26,67 | 28,27 | 33,81 | 24,51 | 50% | 12,25 | 21,56 |
| Fluconazolum | Flumycon, kaps., 100 mg | 28 kaps. | 80,72 | 85,56 | 98,1 | 98,02 | 50% | 49,01 | 49,09 |
| Fluconazolum | Flumycon, kaps., 50 mg | 7 kaps. (blist.) | 9,56 | 10,13 | 13,65 | 12,25 | 50% | 6,12 | 7,53 |
| Fluconazolum | Flumycon, syrop, 5 mg/ml | 150 ml | 24,84 | 26,33 | 32,77 | 32,72 | 50% | 16,36 | 16,41 |
| Fluconazolum | Flumycon, kaps., 150 mg | 7 kaps. | 28,08 | 29,76 | 36,82 | 36,76 | 50% | 18,38 | 18,44 |
| Fluconazolum | Flumycon, kaps., 150 mg | 1 kaps. (blist.) | 4,58 | 4,85 | 6,59 | 5,25 | 50% | 2,62 | 3,97 |
| Fluconazolum | Flumycon, kaps., 200 mg | 7 kaps. | 38,18 | 40,47 | 49,01 | 49,01 | 50% | 24,5 | 24,51 |
| Fluconazolum | Mycosyst, kaps., 100 mg | 7 kaps. (blist.) | 23,61 | 25,03 | 30,57 | 24,51 | 50% | 12,25 | 18,32 |
| Fluconazolum | Mycosyst, kaps., 50 mg | 7 kaps. (blist.) | 9,89 | 10,48 | 14 | 12,25 | 50% | 6,12 | 7,88 |
| Fluconazolum | Mycosyst, kaps., 100 mg | 28 kaps. (blist.) | 90,72 | 96,16 | 108,71 | 98,02 | 50% | 49,01 | 59,7 |
| Fluconazolum | Mycosyst, kaps., 200 mg | 7 kaps. (blist.) | 36,72 | 38,92 | 47,47 | 47,47 | 50% | 23,73 | 23,74 |
| Itraconazolum | Itragen, kaps. twarde, 100 mg | 28 kaps. | 79,92 | 84,72 | 97,26 | 97,26 | 50% | 48,63 | 48,63 |
| Itraconazolum | Itrax, kaps. twarde, 100 mg | 4 kaps. | 11,28 | 11,96 | 15,77 | 14 | 50% | 7 | 8,77 |
| Itraconazolum | Itrax, kaps. twarde, 100 mg | 28 kaps. | 78,9 | 83,63 | 96,18 | 96,18 | 50% | 48,09 | 48,09 |
| Itraconazolum | Orungal, kaps., 100 mg | 4 kaps. | 13,28 | 14,08 | 17,89 | 14 | 50% | 7 | 10,89 |
| Itraconazolum | Orungal, kaps., 100 mg | 28 kaps. | 85,32 | 90,44 | 102,99 | 98,02 | 50% | 49,01 | 53,98 |
| Itraconazolum | Trioxal, kaps., 100 mg | 4 kaps. | 14,9 | 15,79 | 19,6 | 14 | 50% | 7 | 12,6 |
| Itraconazolum | Trioxal, kaps., 100 mg | 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.) | 85,32 | 90,44 | 102,99 | 98,02 | 50% | 49,01 | 53,98 |

8 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

- [Redacted list item]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

- [Redacted list item]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

The table is almost completely redacted with black bars. Only a few small black rectangular shapes are visible within the table's grid structure, likely representing data points or specific cell contents that were not fully obscured.

9 Problem decyzyjny według schematu PICO

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pozakonazolu (Noxafil®, MSD) w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych dorosłych:

- z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych w porównaniu do flukonazolu i/lub itrakonazolu (tj. leków z grupy azoli starszej generacji);
- po przeszczepieniu szpiku, którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych w porównaniu do flukonazolu i/lub itrakonazolu (tj. leków z grupy azoli starszej generacji) i worykonazolu (tj. leku z grupy azoli nowej generacji).

Określony w ramach niniejszej analizy kontekst kliniczny analizy wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 33. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

| Kryterium | Charakterystyka |
|-----------------|---|
| Populacja (P) | 1. pacjenci z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujący chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych 2. pacjenci po przeszczepieniu szpiku kostnego, którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych |
| Interwencja (I) | pozakonazol (Noxafil®, MSD) |
| Komparator (C) | populacja 1: flukonazol i/lub itrakonazol populacja 2: flukonazol i/lub itrakonazol |

| Kryterium | Charakterystyka |
|----------------------|---|
| Efekty zdrowotne (O) | <p><u>ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• potwierdzone lub prawdopodobne IZG w fazie właściwej badań i w okresie leczenia, w tym inwazyjna aspergiloza i kandydoza oraz inne, niespecyficzne zakażenia grzybicze;• czas do wystąpienia IZG;• sukces kliniczny;• niepowodzenie terapii i jej powody:<ul style="list-style-type: none">○ potwierdzone lub prawdopodobne IZG;○ stosowanie leków przeciwgrzybiczych przez ≥ 4 kolejne dni z powodu podejrzenia IZG;○ zdarzenie niepożądane powodujące przerwanie leczenia możliwe lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem badanego leku;○ stosowanie leków dożylnie przez ≥ 4 kolejne dni lub 10 dni łącznie w trakcie leczenia;○ wycofanie z badania z jakiegokolwiek powodu lub utrata z obserwacji;• stosowanie leków dożylnie oraz empirycznej terapii przeciwgrzybiczej;• przerwanie leczenia z powodu ZN;• przerwanie leczenia w fazie właściwej badania,• zgony i powody zgonów. <p><u>ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• ciężkie ZN (możliwie lub prawdopodobnie) związane z leczeniem łącznie,• ZN (możliwie lub prawdopodobnie) związane z leczeniem łącznie,• ciężkie ZN (możliwie lub prawdopodobnie) związane z leczeniem,• ZN (możliwie lub prawdopodobnie) związane z leczeniem. |

Spis tabel

| | |
|--|----|
| Tab. 1. Zachorowalność i umieralność na białaczki szpikowe (C92) w Polsce zgodnie z danymi KRN z 2010 roku..... | 16 |
| Tab. 2. Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż. (S01) w Polsce w kolejnych latach zgodnie z systemem JGP..... | 16 |
| Tab. 3. Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA (S22) w Polsce w kolejnych latach zgodnie z systemem JGP..... | 17 |
| Tab. 4. Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego (S23) w Polsce w kolejnych latach zgodnie z systemem JGP..... | 18 |
| Tab. 5. Liczba procedur S22 i S23 u chorych > 18 r.ż. w Polsce w kolejnych latach..... | 18 |
| Tab. 6. Częstość śmiertelnych zakażeń grzybiczych w odniesieniu do profilu chorób, którym towarzyszą..... | 20 |
| Tab. 7. Kryteria rozpoznania potwierdzonej grzybicy inwazyjnej..... | 23 |
| Tab. 8. Kryteria rozpoznania prawdopodobnej grzybicy inwazyjnej..... | 23 |
| Tab. 9. Wytyczne NCCN 2013 dotyczące profilaktyki zakażeń grzybiczych..... | 27 |
| Tab. 10. Wytyczne ESCMID 2012 dotyczące profilaktyki zakażeń grzybami z rodzaju <i>Candida</i> | 28 |
| Tab. 11. Wytyczne ECIL 2011 dotyczące profilaktyki pierwotnej zakażeń grzybiczych..... | 29 |
| Tab. 12. Wytyczne GSHO 2009 dotyczące profilaktyki zakażeń grzybiczych..... | 30 |
| Tab. 13. Wytyczne grupy ekspertów z Australii i Nowej Zelandii z 2008 roku dotyczące profilaktyki zakażeń grzybiczych..... | 32 |
| Tab. 14. Podsumowanie wytycznych klinicznych..... | 33 |
| Tab. 15. Podsumowanie rekomendacji agencji HTA dotyczących stosowania leków w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z nowotworami hematologicznymi i po przeszczepie szpiku kostnego..... | 35 |
| Tab. 16. Zestawienie danych dotyczących pozakonazolu..... | 36 |
| Tab. 17. Zalecane dawkowanie pozakonazolu w zależności od wskazania..... | 38 |
| Tab. 18. Działania niepożądane - pozakonazol..... | 40 |
| Tab. 19. Skala stosowania preparatów przeciwgrzybiczych w profilaktyce u pacjentów z AML lub MDS leczonych chemioterapią mogącą wywołać neutropenię..... | 44 |
| Tab. 20. Skala stosowania preparatów przeciwgrzybiczych w profilaktyce u pacjentów po allo-HSCT z GVHD..... | 44 |
| Tab. 21. Status rejestracyjny wybranych komparatorów..... | 45 |
| Tab. 22. Zestawienie danych dotyczących flukonazolu..... | 46 |
| Tab. 23. Działania niepożądane – flukonazol..... | 50 |
| Tab. 24. Zestawienie danych dotyczących itraconazolu..... | 51 |
| Tab. 25. Dawkowanie itraconazolu – grzybice układowe..... | 52 |
| Tab. 26. Działania niepożądane – itraconazol..... | 54 |

The table content is completely redacted with black bars. There are four rows of redaction, each consisting of a solid black bar with a thin yellow border on the top and bottom edges.

Tab. 33. Kontekst kliniczny wg schematu PICO..... 76

Piśmiennictwo

- ¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009.
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf [dostęp 25.10.2013 r.].
- ² European Medicines Agency (EMA). Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL): Noxafil®.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000610/WC500037784.pdf [dostęp 25.10.2013 r.].
- ³ Biliński P, Seferyńska I, Warzocha K. Diagnostyka i leczenie układowych zakażeń grzybiczych w onkematologii. *Onkol. Prak. Klin.* 2008;4:15–24.
- ⁴ Butrym A, Zywar K, Dziętczenia J, Mazur G. Inwazyjne zakażenia grzybicze u pacjentów z nowotworami hematologicznymi. *Mikologia Lekarska.* 2011;18(1):47-53.
- ⁵ Szczeklik A: Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012. Kraków: Medycyna Praktyczna, 2012.
- ⁶ Tomaszewska A, Jędrzejczak WW. Propozycja schematu postępowania w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów hematoonkologicznych. *Zakażenia.* 2006;4.
http://www.zakazenia.org.pl/index.php?okno=7&id=163&art_type=11 [dostęp 25.10.2013 r.].
- ⁷ Seferyńska I, Pałynyczko G, Warzocha K. Układowe zakażenia grzybicze: etiologia, rozpoznanie i nowe możliwości lecznicze. *Acta Haematologica Polonica.* 2005;36(1):45-54.
- ⁸ Asciglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, Denning DW, Donnelly JP, Edwards JE, Erjavec Z, Fiere D, Lortholary O, Maertens J, Meis JF, Patterson TF, Ritter J, Selleslag D, Shah PM, Stevens DA, Walsh TJ; Invasive Fungal Infections Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer; Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis.* 2002;34(1):7-14.
- ⁹ Raporty na podstawie danych Zakładu Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie. Krajowa Baza Danych Nowotworowych. epid.coi.waw.pl/krn/ [dostęp 25.10.2013 r.].
- ¹⁰ Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Statystyka JGP (Jednorodne Grupy Pacjentów). <http://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/> [dostęp 25.10.2013 r.].
- ¹¹ Hahn-Ast C, Glasmacher A, Mückter S, Schmitz A, Kraemer A, Marklein G, Brossart P, von Lilienfeld-Toal M. Overall survival and fungal infection-related mortality in patients with invasive fungal infection and neutropenia after myelosuppressive chemotherapy in a tertiary care centre from 1995 to 2006. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Apr;65(4):761-8.
- ¹² Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, Helfgott D, Holowiecki J, Stockelberg D, Goh YT, Petrini M, Hardalo C, Suresh R, Angulo-Gonzalez D. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med.* 2007 Jan 25;356(4):348-59.
- ¹³ Neofytos D, Lu K, Hatfield-Seung A, Blackford A, Marr KA, Treadway S, Ostrander D, Nussenblatt V, Karp J. Epidemiology, outcomes, and risk factors of invasive fungal infections in adult patients with acute myelogenous leukemia after induction chemotherapy. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013 Feb;75(2):144-9.

- ¹⁴ Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, Pastore D, Picardi M, Bonini A, Chierichini A, Fanci R, Caramatti C, Invernizzi R, Mattei D, Mitra ME, Melillo L, Aversa F, Van Lint MT, Falcucci P, Valentini CG, Girmenia C, Nosari A. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica*. 2006 Aug;91(8):1068-75.
- ¹⁵ Gratwohl A, Baldomero H, Aljurf M, Pasquini MC, Bouzas LF, Yoshimi A, Szer J, Lipton J, Schwendener A, Gratwohl M, Frauendorfer K, Niederwieser D, Horowitz M, Kodera Y; Worldwide Network of Blood and Marrow Transplantation. Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective. *JAMA*. 2010 Apr 28;303(16):1617-24.
- ¹⁶ Passweg JR, Baldomero H, Bregni M, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Falkenburg JH, Kröger N, Farge-Bancel D, Gaspar HB, Marsh J, Mohty M, Peters C, Sureda A, Velardi A, Ruiz de Elvira C, Madrigal A; European Group for Blood and Marrow Transplantation. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2011. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Sep;48(9):1161-7.
- ¹⁷ Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, Greinix H, Morais de Azevedo W, Reddy V, Boparai N, Pedicone L, Patino H, Durrant S. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2007 Jan 25;356(4):335-47.
- ¹⁸ Marks DI, Pagliuca A, Kibbler CC, Glasmacher A, Heussel CP, Kantecki M, Miller PJ, Ribaud P, Schlamm HT, Solano C, Cook G; IMPROVIT Study Group. Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Br J Haematol*. 2011 Nov;155(3):318-27.
- ¹⁹ Dugdale DC, Chen Y-B, Zieve D. Graft-versus-host disease. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/001309.htm> [dostęp 25.10.2013 r.].
- ²⁰ Neofytos D, Horn D, Anaissie E, Steinbach W, Olyaei A, Fishman J, Pfaller M, Chang C, Webster K, Marr K. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis*. 2009 Feb 1;48(3):265-73.
- ²¹ Sipsas NV, Lewis RE, Tarrand J, Hachem R, Rolston KV, Raad II, Kontoyiannis DP. Candidemia in patients with hematologic malignancies in the era of new antifungal agents (2001-2007): stable incidence but changing epidemiology of a still frequently lethal infection. *Cancer*. 2009 Oct 15;115(20):4745-52.
- ²² Zielińska E. Kontrowersje dotyczące optymalnej profilaktyki i leczenia zakażeń grzybami w stanach obniżonej odporności. *Przegl. Epidemiol*. 2003;57:299-307.
- ²³ Romanowska E. Diagnostyka zakażeń grzybiczych. Opieka paliatywna nad dziećmi. 2009;17:163-165.
- ²⁴ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Prevention and treatment of cancer-related infections. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 1.2013. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf [dostęp 02.10.2013 r.].
- ²⁵ Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, Viscoli C, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bassetti M, Bille J, Calandra T, Castagnola E, Cornely OA, Donnelly JP, Garbino J, Groll AH, Hope WW, Jensen HE, Kullberg BJ, Lass-Flörl C, Lortholary O, Meersseman W, Petrikos G, Richardson MD, Roilides E, Verweij PE, Cuenca-Estrella M; ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect*. 2012 Dec;18 Suppl 7:53-67.
- ²⁶ Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely OA, Flückiger U, Frère P, Gachot B, Heinz WJ, Lass-Flörl C, Ribaud P, Thiebaut A, Cordonnier C; Third European Conference on Infections in Leukemia. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3--2009 update. *Bone Marrow Transplant*. 2011 May;46(5):709-18.

- ²⁷ Herbrecht R, Flückiger U, Gachot B, Ribaud P, Thiebaut A, Cordonnie C. Antifungal Therapy in Leukemia Patients. UPDATE ECIL 4, 6 September 2011.
<http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ECIL/Documents/ECIL%204Update%202011%20Antifungal%20therapy.pdf> [dostęp 25.10.2013 r.].
- ²⁸ Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR, Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 15;52(4):427-31.
- ²⁹ Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, Wingard JR, Young JA, Boeckh MJ; Center for International Blood and Marrow Research; National Marrow Donor program; European Blood and Marrow Transplant Group; American Society of Blood and Marrow Transplantation; Canadian Blood and Marrow Transplant Group; Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America; Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada; Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Oct;15(10):1143-238.
- ³⁰ Cornely OA, Böhme A, Buchheidt D, Einsele H, Heinz WJ, Karthaus M, Krause SW, Krüger W, Maschmeyer G, Penack O, Ritter J, Ruhnke M, Sandherr M, Sieniawski M, Vehreschild JJ, Wolf HH, Ullmann AJ. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies. Recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Oncology. *Haematologica*. 2009 Jan;94(1):113-22.
- ³¹ Slavin MA, Heath CH, Thursky KA, Morrissey CO, Szer J, Ling LM, Milliken ST, Grigg AP. Antifungal prophylaxis in adult stem cell transplantation and haematological malignancy. *Intern Med J*. 2008 Jun;38(6b):468-76.
- ³² Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). <http://www.aotm.gov.pl/> [stan na 25.10.2013 r.].
- ³³ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <http://www.nice.org.uk/> [stan na 25.10.2013 r.].
- ³⁴ Scottish Medicines Consortium (SMC). <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home> [stan na 25.10.2013 r.].
- ³⁵ All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). <http://www.awmsg.org/> [stan na 25.10.2013 r.].
- ³⁶ Haute Autorité de Santé (HAS). www.has-sante.fr/ [stan na 25.10.2013 r.].
- ³⁷ *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*. <https://www.iqwig.de/> [stan na 25.10.2013 r.].
- ³⁸ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). <http://www.cadth.ca/> [stan na 25.10.2013 r.].
- ³⁹ Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). <http://www.pbs.gov.au> [stan na 25.10.2013 r.].
- ⁴⁰ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.
- ⁴¹ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL): Fluconazin®.
http://leki.urpl.gov.pl/files/FLUCONAZIN_5.pdf [dostęp 12.11.2013 r.].

⁴² Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL): Fluconazole Polfarmex®.

http://leki.urpl.gov.pl/files/FluconazolePolfarmex_50_100_150.pdf [dostęp 12.11.2013 r.].

⁴³ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL): Flucofast®.

http://leki.urpl.gov.pl/files/Flucofast_50_150.pdf [dostęp 12.11.2013 r.].

⁴⁴ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL): Mycocyst®.

http://leki.urpl.gov.pl/files/Mycocyst50_100.pdf [dostęp 12.11.2013 r.].

⁴⁵ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).


Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL): Orungal®. http://leki.urpl.gov.pl/files/Orungal_100.pdf [dostęp 25.10.2013 r.].

⁴⁷ Opinia Rady Przejrzystości nr 54/2012 z dnia 23 kwietnia 2012 r. w sprawie objęcia refundacją leków w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, wg wykazu stanowiącego załącznik do pisma Ministra Zdrowia o sygn. MZ-PLS-460-13602-16/AP/12.

⁴⁸ Opinia Rady Przejrzystości nr 110/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r. w sprawie objęcia refundacją leków hematologicznych i hematoonkologicznych określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-31/DG/12 w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

⁴⁹ Indeks Leków Medycyny Praktycznej. <http://indeks.mp.pl/> [stan na 25.10.2013 r.].

⁵⁰ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zmianami).

 (Noxafil®) w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z nowotworami hematologicznymi oraz po przeszczepie szpiku kostnego. Analiza kliniczna. Warszawa, grudzień 2013.