



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Opracowanie w sprawie oceny efektywności
produktów leczniczych w populacji osób
powyżej 75 roku życia
część 1/3**

Nr: OT.4322.1.2018

Data ukończenia: 11 kwietnia 2018

Wykaz wybranych skrótów

AAO	Amerykańska Akademia Okulistyki (ang. American Academy of Ophtamology)
ACPA	przeciwciała przeciwko cyklicznym cytrulinowanym peptydom
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ANC	liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. Absolute Neutrophil Count)
ANN	alergiczny nieżyt nosa
AO	analgetyki opioidowe
ARIA	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma
ASA	kwas acetylosalicylowy
ATA	American Thyroid Association
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AZBŚN	alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa
bDMARDs	biologiczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. biologic disease-modifying antirheumatic drugs)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index)
BP	bifosfoniary
BTP	ból przemijający
CD	cena detaliczna
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
COO	The College of Optometrists
csDMARDs	klasyczne syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. classic synthetic disease-modifying antirheumatic drugs)
CTC-NCI	Common Toxicity Criteria of National Cancer Institute
CTH	chemioterapia
DALY	lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. disability-adjusted life years)
DDD	określona dawka dobowo / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DMARDs	leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. disease-modifying antirheumatic drug),
DW	współczynnik obciążenia chorobą (ang. disability weights)
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
EAU	European Association of Urology
ECAP	Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce
ECCO/EFCA	European Crohn's and Colitis Organisation/ European Federation of Crohn's & Ulcerative Colitis Associations
EHA	European Hematology Association
EKG	elektrokardiografia
EORTC	European Organization of Research and Treatment of Cancer
ERS	European Respiratory Society
ESC/EAS	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne/ Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe

ESCMID	Narodowy Program Ochrony Antybiotyków
ESMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESPEN	The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
EULAR	European League Against Rheumatism
FEV	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
GBD	The Global Burden of Disease Study
G-CSFs	czynniki stymulujące wzrost kolonii granulocytów (ang. Granulocyte-Colony Stimulating Factors)
GINA	Global Initiative for Asthma
GKS	glikokortykosteroidy
GN/FN	gorączka neutropeniczna (ang. febrile neutopenia)
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
GRADE	The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HDCz	heparyna drobnocząsteczkowa
HNF	heparyna niefrakcjonowana
IASP	Międzynarodowe Towarzystwo Badania Bólu (ang. International Association for the Study of Pain)
IDF	International Diabetes Federation
IDSA	Narodowy Program Ochrony Antybiotyków
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
inh-PDE4	inhibitor fosfodiesterazy-4
INR	międzynarodowy współczynnik czasu protrombinowego
IPCRG	International Primary Care Respiratory Group
IR	natychmiastowe uwalnianie (ang. immediate release)
KLRP	Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce
KP	Konsensus Polski
LABA	długodziałający β 2-agonista (ang. long-acting β 2-agonist)
LAMA	długodziałający cholinolityk (ang. long-acting muscarinic antagonist)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LTRA	antagoniści leukotrienów (ang. leukotriene receptor antagonists)
mMRC	skala nasilenia duszności
MODS	zespół niewydolności wielonarządowej (ang. multiple organ dysfunction syndrome)
MR	modyfikowane uwalnianie (ang. modified release)
MRSA	gronkowiec złocisty oporny na metycylinę (ang. methicillin-resistant Staphylococcus aureus)
MS	stwardnienie rozsiane
MSSA	gronkowiec złocisty wrażliwy na metycyklinę
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPCP	National Council on Potassium in Clinical Practice

nd	nie dotyczy
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NOAC	nowe doustne antykoagulanty
NPOA	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
NT	niedoczynność tarczycy
OARSI	Osteoarthritis Research Society International
OOZN	ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PDD	prescribed daily dose
PHN	neuralgia półpaścowa
PO	poziom odpłatności
POCHP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
PoSLeNN	Polskie Standrady Leczenia Nieżytów Nosa
PPI	inhibitor pompy protonowej (ang. proton-pump inhibitor)
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
PTGE	Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
PTHIT	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
PTO	Polskie Towarzystwo Okulistyczne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTR	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne
PUP	przerywany ucisk pneumatyczny
PZP	pozaszpitalne zapalenie płuc
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RF	czynnik reumatoidalny
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SABA	krótkodziałający β 2-agonista (ang. short-acting β 2-agonist)
SAMA	krótkodziałający cholinolityk (ang. short-acting muscarinic antagonist)
sDMARDs	syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. synthetic disease-modifying antirheumatic drugs)
SIQG	International Society of Geriatric Oncology
SIRS	zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej
SM PTD	Sekcja Mykologiczna Polskiego Towarzystwa Dermatologii
SNRI	inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny
TCA/TLPD	trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (ang. tricyclic antidepressants)
TDK	Towarzystwo Dietetyki Klinicznej
TRIP	Turning Research into Practice

tsDMARDs	celowane syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs)
TSH	hormon tyreotropowy
UCZ	urzędowa cena zbytu
UD	dawka jednostkowa (ang. unit dose)
VKA	antagoniści witaminy K
VVC	drożdżakowe zapalenie pochwy i sromu, ang. VulvoVaginalCandidiasis
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
wGKS	wziewne glikokortykosteroidy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego
YLD	lata życia utracone w skutek życia z jednostką chorobową
YLL	lata życia utracone w skutek przedwczesnej śmierci spowodowanej jednostką chorobową
ZTP	zator tętnicy płucnej
ZUM	zakażenie układu moczowego
ZŻG	zakrzepica żył głębokich
ŻChZZ	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Przedmiot i historia zlecenia	9
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Charakterystyka populacji docelowej	10
2.2. Charakterystyka problemów zdrowotnych populacji 75+	11
2.3. Metodologia opracowania	18
3. Problemy zdrowotne	20
3.1. Zakażenia bakteryjne	20
3.1.1. Opis choroby	20
3.1.2. Rekomendacje kliniczne	25
3.1.3. Dostępność leków dla pacjenta	33
3.2. Zakażenia grzybicze	34
3.2.1. Opis choroby	34
3.2.2. Rekomendacje kliniczne	37
3.2.3. Dostępność leków dla pacjenta	43
3.3. Zakażenia pasożytnicze	47
3.3.1. Opis choroby	47
3.3.2. Rekomendacje kliniczne	48
3.3.3. Dostępność leków dla pacjenta	51
3.4. Wrzodziejąca zapalenie jelita grubego	52
3.4.1. Opis choroby	52
3.4.2. Rekomendacje kliniczne	54
3.4.3. Dostępność leków dla pacjenta	57
3.5. Reumatoidalne zapalenie stawów	59
3.5.1. Opis choroby	59
3.5.2. Rekomendacje kliniczne	60
3.5.3. Dostępność leków dla pacjenta	64
3.6. Brak apetytu w nowotworach	67
3.6.1. Opis choroby	67
3.6.2. Rekomendacje kliniczne	68
3.6.3. Dostępność leków dla pacjenta	70
3.7. Neutropenia	71
3.7.1. Opis choroby	71
3.7.2. Rekomendacje kliniczne	72
3.7.3. Dostępność leków dla pacjenta	76
3.8. Ból i ból neuropatyczny	78
3.8.1. Opis choroby	78

3.8.2.	Rekomendacje kliniczne	79
3.8.3.	Dostępność leków dla pacjenta	85
3.9.	Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa	89
3.9.1.	Opis choroby	89
3.9.2.	Rekomendacje kliniczne	90
3.9.3.	Dostępność leków dla pacjenta	94
3.10.	Astma i POChP	96
3.10.1.	Opis choroby	96
3.10.2.	Rekomendacje kliniczne	99
3.10.3.	Dostępność leków dla pacjenta	106
3.11.	Niedobory potasu (hipokaliemia).....	114
3.11.1.	Opis choroby	114
3.11.2.	Rekomendacje kliniczne	114
3.11.3.	Dostępność leków dla pacjenta	116
3.12.	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	117
3.12.1.	Opis choroby	117
3.12.2.	Rekomendacje kliniczne	118
3.12.3.	Dostępność leków dla pacjenta	122
3.13.	Stany zapalne oka.....	125
3.13.1.	Opis choroby	125
3.13.2.	Rekomendacje kliniczne	127
3.13.3.	Dostępność leków dla pacjenta	131
3.14.	Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy	132
3.14.1.	Opis choroby	132
3.14.2.	Rekomendacje kliniczne	133
3.14.3.	Dostępność leków dla pacjenta	137
3.15.	Niedoczynność tarczycy.....	138
3.15.1.	Opis choroby	138
3.15.2.	Rekomendacje kliniczne	139
3.15.3.	Dostępność leków dla pacjenta	141
3.16.	Cukrzyca – hipoglikemia	143
3.16.1.	Opis choroby	143
3.16.2.	Rekomendacje kliniczne	144
3.16.3.	Dostępność leków dla pacjenta	147
4.	Źródła.....	148
5.	Załączniki.....	154

1. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 22.03.2018, znak PLO.461.26.2018.BRB.1282434, (data wpływu do AOTMiT 22.03.2018), skorygowanym pismem z dnia 23.03.2018 r., znak: PLO.461.26.2018.BRB.2.1282434 (data wpływu 23.03.2018), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opracowania AOTMiT, opinii Rady Przejrzystości oraz Prezesa AOTMiT na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm) w przedmiocie efektywności wskazanych w załączniku produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75. roku życia oraz przygotowania danych do rankingu przedmiotowych leków z uwzględnieniem:

- znaczenia jednostki chorobowej w ramach potrzeb zdrowotnych pacjentów z populacji 75 r.ż. na podstawie podręczników medycznych, danych o chorobie, obciążenia pacjenta chorobą tj. wpływem choroby podstawowej na stan pacjenta - w skali od 0 do 1;
- skuteczności i bezpieczeństwa oraz siły zaleceń dotyczących stosowania leku na podstawie najnowszych rekomendacji klinicznych – w skali od 0 do 1;
- aktualnej dostępności dla świadczeniobiorców do wskazanych terapii w oparciu o wielkość dopłat do wymienionych leków – w skali od 0 do 1.

Ze względu na obszerność zlecenia listę opracowanych leków podzielono na 3 części, dla których stopniowo będą przygotowywane opracowania Agencji (zgodnie z pismem znak: OT.4322.1.2018.MPa.4 przekazany MZ dnia 9.04.2018 r.).

Listę dotyczącą pierwszej części leków z załącznika, których opracowanie zadkelarowano w pierwszej kolejności wraz z uwzględnionymi wskazaniami przedstawiono w rozdz. 2.2.

Niniejsze opracowanie przygotowano w oparciu o wcześniejsze analizy Agencji w zakresie leków zleconych do oceny w populacji powyżej 75. roku życia (Opracowanie nr. OT.434.25.2016, OT.434.55.2016). Tam gdzie było to możliwe (szczególnie w zakresie jednostek chorobowych) wykorzystano wcześniej opracowane materiały.

2. Problem decyzyjny

2.1. Charakterystyka populacji docelowej

Populację docelową opracowania stanowią pacjenci w wieku powyżej 75 lat. Ograniczenie wiekowe zlecenia wynika z treści ustawy z dnia 18 marca 2016 r. o *zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz niektórych innych ustaw*. Populacja ta została również uwzględniona w ustawie z dnia 28 listopada 2003 r. o *świadczeniach rodzinnych* (Dz.U. 2003 Nr 228 poz. 2255). Zgodnie z nią, osoby w wieku powyżej 75 lat kwalifikują się do otrzymywania zasiłku pielęgnacyjnego.

Populacja osób starszych cechuje się pewnymi odrębnościami zarówno jeśli chodzi o diagnostykę, jak i leczenie specyficznych jednostek chorobowych. Istotnym elementem leczenia jest prawidłowa relacja pomiędzy pacjentem a lekarzem, która warunkuje zrozumienie i akceptację, a co za tym idzie prawidłowe wypełnianie zaleceń leczniczych. Zalecenia muszą być sformułowane w sposób możliwie prosty i jasny, aby zminimalizować ryzyko pomyłki tzn. niewłaściwego zastosowania leku lub zapomnienia, czyli zaniechania dalszego leczenia.

Chorzy geriatryczni często mają utrwalone nawyki dotyczące leczenia oraz stosowania określonych środków, co wynika z przyzwyczajenia dającego poczucie bezpieczeństwa. Precyzyjne wyjaśnienie problemu zdrowotnego oraz możliwości terapii pozwala uniknąć prób wymuszania na lekarzu przepisywania określonych leków lub prób „samoleczenia” przy pomocy leków już posiadanych lub preparatów dostępnych bez recepty. Lekarze wchodzący w skład zespołu geriatrycznego muszą również umieć odróżnić objawy procesu chorobowego od zmian związanych ze starzeniem się organizmu. W wielu przypadkach nie jest to łatwe, np.: spowolnienie reakcji, trudności w zapamiętywaniu czy zaburzenia koncentracji, które są charakterystyczne i postępują wraz ze starzeniem się organizmu mogą również wynikać z niedoczynności tarczycy bądź chorób upośledzających ukrwienie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (do czego może dochodzić w zaawansowanej miażdżycy tętnic szyjnych).

Istotnym elementem utrudniającym leczenie chorego jest tzw. „wielochorobowość”, wymagająca zastosowania wielu leków np. w przypadku migotania przedsionków, infekcji układu oddechowego, choroby wrzodowej żołądka i choroby zwyrodnieniowej stawów. Stwarza to ryzyko niebezpiecznych interakcji np. pomiędzy doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi i niektórymi antybiotykami czy lekami przeciwbólowymi. Należy pamiętać, że objawy choroby w wieku podeszłym mogą się różnić w zależności od stanu ogólnego chorego czy chorób towarzyszących, a niektóre z nich mogą być wynikiem prowadzonej farmakoterapii. Specyficzną manifestacją zawału serca czy nasilenia POCHP mogą być np. upadki związane ze zmniejszonym zaopatrzeniem w tlen OUN. Przy wprowadzaniu nowych leków należy się liczyć ze zmianami dotyczącymi zarówno farmakodynamiki, jak i farmakokinetyki leku. Wielu chorych wymaga zmienionej dawki, zarówno ze względu na charakterystyczne dla zaawansowanego wieku zmniejszenie zawartości tkanki tłuszczowej czy zaniku tkanki mięśniowej, jak i zaburzeń funkcji wątroby i nerek, a więc możliwości upośledzenia metabolizmu i eliminacji leku.

W populacji chorych geriatrycznych należy się również liczyć z wystąpieniem tzw. efektu domina, czyli postępującej dysfunkcji jednego narządu, która w konsekwencji prowadzi do upośledzenia czynności kolejnych. Przykładem takiej sytuacji może być chory, u którego w wyniku niewydolności serca dochodzi do pogorszenia funkcji OUN, nerek, zaburzeń wchłaniania czy zmniejszenia sprawności ruchowej. Obok „efektu domina” występują również mechanizmy prowadzące do tzw.: kaskad, czyli ciągów objawów wzajemnie z siebie wynikających i cykli – mechanizmów samonapędzających się błędnych kół chorobowych. Przykładem cyklu może być sytuacja chorego niedożywionego, co powoduje zmniejszenie mobilności, co z kolei prowadzi do depresji i braku motywacji do przygotowywania posiłków. W literaturze dotyczącej opieki nad chorym geriatrycznym opisywane są również tzw. wielkie zespoły geriatryczne, które często występują jednocześnie i są ogromnym wyzwaniem podczas terapii chorego geriatrycznego. Należą do nich takie schorzenia jak nowotwory, zaburzenia układu krążenia, cukrzyca, zaburzenia równowagi, upośledzenie lokomocji, upadki, zespoły otępienne, depresja, osłabienie pamięci, bezsenność, nietrzymanie moczu i stolca, zaparcia, upośledzenie wzroku i słuchu, kurcze nocne mięśni kończyn dolnych, odleżyny oraz osteoporoza. Powyższe zespoły geriatryczne tworzą sieć przyczynowo-skutkową, co oznacza, że wystąpienie jednego z nich zwiększa ryzyko pojawienia się kolejnych. Nigdy jednak nie są one wynikiem jedynie zaawansowanego wieku i choć trudno poddają się leczeniu powinny być przez chorych raportowane i leczone w stopniu umożliwiającym bezpieczne funkcjonowanie.

Podejmując się opieki i leczenia chorego geriatrycznego należy pamiętać, że osoba w wieku podeszłym nie posiada rezerw, które mogłyby uchronić ją przed nagłym pogorszeniem stanu zdrowia w reakcji na silny stres. „Zespół słabości” (ang. *frailty syndrome*) charakteryzuje się wystąpieniem takich objawów jak niezamierzona

utrata masy ciała, uczucie zmęczenia, osłabienie, wolne tempo poruszania się i niski poziom aktywności fizycznej, które prowadzą do nasilonych zaburzeń homeostazy i stwarzają ryzyko wystąpienia ciężkiej niesprawności.

[Źródła: Szczekliak 2015, Rosenthal 2009, Kostka 2009]

Cechy charakterystyczne populacji docelowej:

- lekceważenie potrzeb zdrowotnych (doprowadza do wystąpienia powikłań) bądź nadmierne skupienie na dolegliwościach co skutkuje „wymuszaniem leczenia” i samoleczeniem (polipragmazja);
- konieczność leczenia kilku jednostek chorobowych jednocześnie – wielochorobowość i wielolekowość (interakcje);
- niespecyficzność objawów chorobowych;
- trudności w odróżnieniu zmian chorobowych od zmian będących konsekwencją starzenia się;
- wysokie ryzyko wystąpienia „efektu domina”: dysfunkcja jednego narządu może prowadzić do uszkodzenia kolejnych;
- ryzyko wystąpienia kaskad (ciągi objawów wzajemnie z siebie wynikających) i cykli (mechanizmy samonapędzających się błędnych kół) objawowych;
- „zespół słabości” (ang. *frailty syndrome*): wyczerpywanie się rezerw w reakcji na stres co może prowadzić do załamania homeostazy i niesprawności;
- konieczność zmiany dawkowania leków (niewydolność nerek, wątroby – zmiany w eliminacji);
- nieprawidłowe przyjmowanie leków, brak zrozumienia zaleceń;
- zaburzenia wchłaniania i zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego;
- zmiany w farmakokinetyce leków (niedokrwistość, hipoalbuminemia);
- problemy lokomocyjne, transportowe i logistyczne (utrudniony dojazd/dostęp do lekarza);
- feminizacja i singularyzacja starości;
- „wielkie zespoły geriatryczne” opisywane w literaturze: nowotwory, zaburzenia układu krążenia, cukrzyca, zaburzenia równowagi, upośledzenie lokomocji, upadki, zespoły otępienne, depresja, osłabienie pamięci, bezsenność, nietrzymanie moczu i stolca, zaparcia, upośledzenie wzroku i słuchu, kurcze nocne mięśni kończyn dolnych, odleżyny, osteoporoza.

[Źródła: Szczekliak 2015, Rosenthal 2009, Kostka 2009, Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia 137/2016]

2.2. Charakterystyka problemów zdrowotnych populacji 75+

W populacji geriatrycznej często wystąpienie jednej jednostki chorobowej zwiększa prawdopodobieństwo rozwoju innych schorzeń. Poniżej przedstawiono zestawienie najczęściej występujących chorób oraz ich przyczyn i czynników ryzyka:

- nadciśnienie tętnicze: dyslipidemie, cukrzyca, złe nawyki żywieniowe (spożywanie sodu, tłuszcze nasycone, alkohol), leczenie hormonalne;
- choroba niedokrwienna serca: miażdżycy (hiperlipidemia);
- niewydolność serca: choroba niedokrwienna serca (miażdżycy), choroby obejmujące mięsień serca, zastawki i układ przewodzący;
- udar mózgu: miażdżycy naczyń mózgowych, choroba zakrzepowo-zatorowa;
- choroba zakrzepowo-zatorowa: uszkodzenie śródbłonka naczyniowego, zaburzenia przepływu krwi (żylaki), zaburzenia w składzie krwi (choroby hematologiczne);

- astma: procesy zapalne u osób podatnych, ze zwiększoną reaktywnością dróg oddechowych na bodźce;
- POChP (przewlekła obturacyjna choroba płuc, obejmuje przewlekłe zapalenie oskrzeli i rozedmę): nieprawidłowa odpowiedź zapalna płuc na szkodliwe cząstki i gazy, które skutkuje postępującym, nie w pełni odwracalnym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe;
- cukrzyca: zmniejszenie wydzielania insuliny, insulinooporność, zmniejszenie masy mięśniowej;
- depresja: przyczyny endogenne (choroba afektywna), psychologiczne (depresje reaktywne) i somatyczne (nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, zawał serca, operacje, urazy);
- otępienie: zmiany zwyrodnieniowe typu alzheimerskiego, choroby naczyniowe (miażdżyca), choroba Parkinsona.

[Źródła: Szczeklik 2015, Rosenthal 2009, Kostka 2009, Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia 137/2016]

Opracowanie odnosi się do oceny poszczególnych leków tylko w zakresie wybranych, najistotniejszych wskazań do stosowania w populacji osób starszych, tj. nie wszystkie wskazania do stosowania leków wymienionych w załączniku do zlecenia zostały uwzględnione w raporcie. Jest to uzasadnione ze względu na zapisy ustawy, zgodnie, z którymi sporządzona zostanie lista leków wydawanych bezpłatnie, bez dopłat pacjenta, niezależnie od wskazań, których dotyczą. Jednocześnie, zgodnie z treścią komunikatu MZ z dnia 28.08.2016 r. w sprawie leków dla seniorów: „Przysługują one uprawnionym pacjentom we wskazaniach określonych w decyzji o objęciu refundacją. Jeżeli lek jest refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, to jest w nich wszystkich bezpłatny dla pacjenta. Jeżeli natomiast lek jest refundowany w określonych wskazaniach, to jest bezpłatny dla seniorów tylko i wyłącznie w tych właśnie wskazaniach.” W związku z powyższym w niniejszym opracowaniu oceniano tylko wskazania refundowane wskazane w aktualnym Obwieszeniu MZ w sprawie leków refundowanych.

Dobór problemów zdrowotnych omówionych w niniejszym opracowaniu został wykonany na podstawie zarówno zarejestrowanych, jak i niezarejestrowanych wskazań refundacyjnych (twz. „off-label”) produktów leczniczych znajdujących się w załączniku do przedmiotowego zlecenia. W doborze problemów zdrowotnych uwzględniono również fakt, iż część leków znajdujących się na liście leków refundowanych posiada dwa lub więcej poziomy odpłatności. W takich przypadkach, zgodnie z treścią zlecenia MZ analizowano problemy zdrowotne odrębnie dla każdego poziomu odpłatności. Przede wszystkim oceniono jednostki chorobowe charakterystyczne dla populacji osób w podeszłym wieku i mające znaczący wpływ na jakość ich życia.

Listę ocenionych substancji wraz z uwzględnionymi wskazaniami przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Lista leków wraz z przypisanymi im kodami ATC i uwzględnionymi wskazaniami

Anatomiczna grupa główna	Podgrupa terapeutyczna	Podgrupa farmakologiczna	Kod	Substancja czynna	Oceniane wskazanie	Refundowane wskazania*
Leki przeciwnieinfekcyjne stosowane ogólnie	Leki przeciwbakteryjne stosowane ogólnie	Aminoglykozydy	J01GB03	Gentamicinum	Zakażenia bakteryjne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Leki przeciwnieinfekcyjne stosowane ogólnie	Leki przeciwgrzybicze stosowane ogólnie	Leki przeciwgrzybicze stosowane ogólnie	J02AC01	Fluconazolum	Zakażenia grzybicze	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Leki przeciwnieinfekcyjne stosowane ogólnie	Leki przeciwgrzybicze stosowane ogólnie	Leki przeciwgrzybicze stosowane ogólnie	J02AC02	Itraconazolum		We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Leki stosowane w dermatologii	Leki przeciwgrzybicze stosowane w dermatologii	Leki przeciwgrzybicze do stosowania miejscowego	D01AC52	Miconazolum + Mazipredonum		We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Leki stosowane w dermatologii	Leki przeciwgrzybicze stosowane w dermatologii	Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego	D01BA02	Terbinafinum		We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Układ moczowo-płciowy i hormony płciowe	Leki przeciwzakaźne i antyseptyki stosowane w ginekologii	Preparaty zawierające leki przeciwzakaźne i antyseptyki, z wyłączeniem preparatów złożonych zawierających kortykosteroidy	G01AF02	Clotrimazolum		We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Układ moczowo-płciowy i hormony płciowe	Leki przeciwzakaźne i antyseptyki stosowane w ginekologii	Preparaty zawierające leki przeciwzakaźne i antyseptyki, z wyłączeniem preparatów złożonych zawierających kortykosteroidy	G01AF04	Miconazolum		We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Leki przeciw pasożytnicze, środki owadobójcze i repelenty	Leki przeciw robakom	Leki przeciw obleńcom	P02CA01	Mebendazolum	Zakażenia pasożytnicze	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Leki przeciw pasożytnicze, środki owadobójcze i repelenty	Leki przeciw robakom	Leki przeciw obleńcom	P02CC01	Pyrantelum		We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Przewód pokarmowy i metabolizm	Leki przeciwbiegunkowe, przeciwdrobnoustrojowe stosowane w chorobach przewodu pokarmowego	Leki przeciwzapalne stosowane w chorobach przewodu pokarmowego	A07EC02	Mesalazinum	WZJG	Choroba Leśniowskiego-Crohna; Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Anatomiczna grupa główna	Podgrupa terapeutyczna	Podgrupa farmakologiczna	Kod	Substancja czynna	Oceniane wskazanie	Refundowane wskazania*
Przewód pokarmowy i metabolizm	Leki przeciwbiegunkowe, przeciwzapalne i przeciwdrobnoustrojowe stosowane w chorobach przewodu pokarmowego	Leki przeciwzapalne stosowane w chorobach przewodu pokarmowego	A07EC01	Sulfasalazinum [#]	RZS	Choroba Leśniowskiego-Crohna; Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
						We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
						Aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów
						We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące	Leki immunosupresyjne	Leki immunosupresyjne	L04AA13	Leflunomidum	RZS	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Leki przeciwpasożytnicze, środki owadobójcze i repelenty	Leki przeciwpierwotniakowe	Leki przeciwzimmnicze	P01BA01	Chloroquinum		We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące	Leki przeciwnowotworowe	Antymetabolyty	L01BA01	Methotrexatum		We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące	Leki hormonalne	Hormony i związki podobnej strukturze	L02AB01	Megestrolu acetat		Brak apetytu w nowotworach
Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące	Leki immunostymulujące	Leki immunostymulujące	L03AA02	Filgrastinum	Neutropenia	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Układ nerwowy	Leki przeciwbólne	Opioidy	N02AA05	Oxycodonum	Ból i ból neuropatyczny	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
						Neuralgia popółpaścowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia
						Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym
Układ nerwowy	Leki przeciwpadaczkowe	Leki przeciwpadaczkowe	N03AX16	Pregabalinum	Ból i ból neuropatyczny	Padaczka oporna na leczenie**
Układ nerwowy	Leki przeciwpadaczkowe	Leki przeciwpadaczkowe	N03AX12	Gabapentinum		
Układ oddechowy	Preparaty donosowe	Leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej i inne donosowe	R01AD05	Budesonidum	Alergiczne zapalenie błony	We wszystkich zarejestrowanych
			R01AD08	Fluticasolum		

Anatomiczna grupa główna	Podgrupa terapeutyczna	Podgrupa farmakologiczna	Kod	Substancja czynna	Oceniane wskazanie	Refundowane wskazania*
		preparaty do stosowania miejscowego	R01AD09	Mometasonum	śluzowej nosa	wskazaniach
Układ oddechowy	Leki stosowane w chorobach przebiegających ze skurczem oskrzeli	Wziewne leki adrenergiczne	R03AC04	Fenoterolum	Asthma + POCHP	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
			R03AC13	Formeterolum		Asthma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli
			R03AC02	Salbutamolum		We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
			R03AC12	Salmeterolum		Asthma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli
			R03AK07	Budesonidum + Formoterolum		
			R03AK06	Fluticasoni propionas + Salmeterolum		
			R03AK08	Beclometasonum + Formoterolum		
Układ oddechowy	Leki stosowane w chorobach przebiegających ze skurczem oskrzeli	Inne wziewne leki stosowane w chorobach przebiegających ze skurczem oskrzeli	R03BA01	Beclometasonum [^]	Asthma + POCHP	Asthma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli
Układ oddechowy	Leki stosowane w chorobach przebiegających ze skurczem oskrzeli	Inne wziewne leki stosowane w chorobach przebiegających ze skurczem oskrzeli	R03BA01	Ciclesonidum [^]	Asthma + POCHP	Asthma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli
Układ oddechowy	Leki stosowane w chorobach przebiegających ze skurczem oskrzeli	Inne wziewne leki stosowane w chorobach przebiegających ze skurczem oskrzeli	R03BA05	Fluticasonum	Asthma + POCHP	Asthma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli
Układ oddechowy	Leki stosowane w chorobach przebiegających ze skurczem oskrzeli	Inne wziewne leki stosowane w chorobach przebiegających ze skurczem oskrzeli	R03BA07	Mometasonum [^]	Asthma + POCHP	Asthma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli
Układ oddechowy	Leki stosowane w chorobach przebiegających ze skurczem oskrzeli	Inne wziewne leki stosowane w chorobach przebiegających ze skurczem oskrzeli	R03BB01	Ipratropii bromidum	Asthma + POCHP	Asthma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli

Anatomiczna grupa główna	Podgrupa terapeutyczna	Podgrupa farmakologiczna	Kod	Substancja czynna	Oceniane wskazanie	Refundowane wskazania*
Układ oddechowy	Leki stosowane w chorobach przebiegających ze skurczem oskrzeli	Wziewne leki adrenergiczne	R03AL04	Indacaterolum + Glycopyrronii bromidum		Przewlekła obturacyjna choroba płuc – leczenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia
Układ oddechowy	Leki stosowane w chorobach przebiegających ze skurczem oskrzeli	Wziewne leki adrenergiczne	R03AL06	Olodaterolum + Tiotropii bromidum ^{^^}		Przewlekła obturacyjna choroba płuc – leczenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia
Układ oddechowy	Leki stosowane w chorobach przebiegających ze skurczem oskrzeli	Wziewne leki adrenergiczne	R03AL03	Umeclidinii bromidum + Vilanterolum		Przewlekła obturacyjna choroba płuc – leczenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia
Układ oddechowy	Leki stosowane w chorobach przebiegających ze skurczem oskrzeli	Inne leki stosowane ogólnie w chorobach przebiegających ze skurczem oskrzeli	R03DA04	Theophyllum		We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Przewód pokarmowy i metabolizm	Preparaty uzupełniające niedobór składników mineralnych	Związki potasu	A12BA01	Kalii chloridum	Niedobory potasu	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Przewód pokarmowy i metabolizm	Preparaty uzupełniające niedobór składników mineralnych	Związki potasu	A12BA01	Kalii citras + Kalii hydrocarbonas		We wszystkich zarejes-trowanych wskazaniach
Krew i układ krwiotwórczy	Leki przeciwzakrzepowe	Leki przeciwzakrzepowe	B01AB04	Dalteparinum natricum	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Krew i układ krwiotwórczy	Leki przeciwzakrzepowe	Leki przeciwzakrzepowe	B01AB05	Enoxaparinum natricum		
Krew i układ krwiotwórczy	Leki przeciwzakrzepowe	Leki przeciwzakrzepowe	B01AB06	Nadroparinum calcicum		
Narządy zmysłów	Leki oftalmologiczne	Leki rozszerzające źrenicę i porażające akomodację	S01FA01	Atropinum	Stany zapalne oka	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Narządy zmysłów	Leki oftalmologiczne	Leki przeciwnieinfekcyjne	S01AA11	Gentamicinum		We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Przewód pokarmowy i metabolizm	Leki stosowane w chorobach związanych z nadmierną kwasowością soku żołądkowego	Leki stosowane w chorobie wrzodowej i chorobie refluksowej	A02BX02	Sucralfatum	Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Hormony stosowane ogólnie z wyłączeniem hormonów płciowych i insuliny	Leki stosowane w chorobach tarczycy	Preparaty zawierające hormony tarczycy	H03AA01	Levothyroxinum natricum	Niedoczynność tarczycy	Niedoczynność tarczycy

Anatomiczna grupa główna	Podgrupa terapeutyczna	Podgrupa farmakologiczna	Kod	Substancja czynna	Oceniane wskazanie	Refundowane wskazania*
Hormony stosowane ogólnie z wyłączeniem hormonów płciowych i insuliny	Hormony trzustki	Hormony glikogenolityczne	H04AA01	Glucagonum	Cukrzyca – hipoglikemia	Cukrzyca

* wymieniono wskazania refundacyjne zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi

**wskazanie off-label: ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory

^lek zarejestrowany do stosowania w astmie

^^lek zarejestrowany w leczeniu POChP

#suflasalazyna dostępna jest dla pacjentów w ramach dwóch odpłatności w zależności od wskazań (ryczałt – WZJG, 30% - RZS)

WZJG – wrzodziejące zapalenie jelita grubego, RZS – Reumatoidalne zapalenie stawów

Uwzględnione w niniejszym opracowaniu problemy zdrowotne są jednostkami chorobowymi o charakterze przewlekłym, których leczenie jest najczęściej kontynuowane do końca życia pacjenta lub o charakterze ostrym, które mają wpływ na długość lub jakość życia pacjentów.

[Źródła: Szczeklik 2015, Rosenthal 2009, Kostka 2009]

2.3. Metodologia opracowania

Opracowanie podzielono na poszczególne jednostki chorobowe, których wybór przedstawiono we wcześniejszym rozdziale.

W zakresie **kategorii A** wskazanej w zleceniu, tj. *uwzględnienie znaczenia jednostki chorobowej w ramach potrzeb zdrowotnych pacjentów z populacji powyżej 75. r.ż.*, starano się odnaleźć informacje na temat obciążenia chorobą w populacji docelowej. W tym celu przeszukano podręczniki medyczne, w szczególności poświęcone populacji geriatrycznej oraz inną literaturę fachową.

W opracowaniu przedstawiono wartość wskaźnika lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*, DALY). Parametr ten wyraża łącznie: lata życia utracone w skutek przedwczesnej śmierci spowodowanej jednostką chorobową (ang. *years of life lost*, YLL) oraz lata życia utracone w skutek życia z jednostką chorobową (ang. *years lost due to disability*, YLD). Wskaźnik ten pozwala na pomiar obciążenia danej populacji określoną jednostką chorobową. Jeden DALY oznacza utratę jednego roku w zdrowiu, którego przyczyną może być przedwczesna śmierć lub inwalidztwo. Wskaźnik ten jest wykorzystywany przez Światową Organizację Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) oraz inne instytucje z obszaru zdrowia publicznego do szacowania wpływu danej jednostki chorobowej na zdrowie społeczeństwa. Wartość wskaźnika DALY podawana jest w tysiącach.

Jeżeli dla danego problemu zdrowotnego nie odnaleziono współczynnika DALY, w opracowaniu przedstawiono wartość dla innej jednostki chorobowej o zbliżonej charakterystyce. Przedstawione wartości dotyczą populacji polskiej w wieku powyżej 70 lat na podstawie *Global Health Estimates 2015: Disease burden by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2015. Geneva, World Health Organization; 2016*. W przypadku problemów zdrowotnych, które stanowiły temat wcześniejszych opracowań, obok wartości DALY pochodzącej z opracowania WHO 2016 przedstawiono wartości, które zostały wykorzystane we wcześniejszych raportach.

W opracowaniu przedstawiono również wartość współczynnika obciążenia jednostką chorobową pacjenta (ang. *disability weights*, DW). Parametr ten odzwierciedla dotkliwość danej choroby/stanu zdrowia w skali od 0 (pełne zdrowie) do 1 (odpowiednik śmierci). W uzasadnionych przypadkach (szczególnie w przypadku braku wartości *disability weight* dla danej jednostki chorobowej ogółem) przedstawiono również wartość DW dla powikłań określonej jednostki chorobowej.

Podobnie jak w przypadku DALY, jeżeli dla danego problemu zdrowotnego nie odnaleziono współczynnika DW, w opracowaniu przedstawiono wartość dla innej jednostki chorobowej o zbliżonej charakterystyce. Przedstawione wartości zostały oszacowane dla populacji ogólnej. W opracowaniu przedstawiono wartości DW pochodzące z *The Global Burden of Disease Study 2016* (GBD 2016). W przypadku problemów zdrowotnych przedstawionych we wcześniejszych opracowaniach Agencji, przedstawiono również wartości DW pochodzące z wcześniejszych publikacji.

W odniesieniu do **kategorii B** zlecenia, tj. *skuteczności i bezpieczeństwa oraz siły zaleceń dotyczących stosowania leku*, ocena została wykonana na podstawie informacji z rekomendacji oraz wytycznych praktyki klinicznej.

W związku z ograniczeniami czasowymi oraz kadrowymi Agencji, nie było możliwe przeprowadzenie pełnego przeglądu systematycznego opublikowanych opracowań. Wyszukiwania zostały ograniczone do najnowszych polskich, brytyjskich (NICE) i/lub międzynarodowych (europejskie lub światowe) rekomendacji i wytycznych (ostatnie 6 lat), odnoszących się do zastosowania wskazanych substancji czynnych w danym problemie zdrowotnym, ze szczególnym uwzględnieniem zaleceń dotyczących leczenia populacji geriatrycznej. W pierwszej kolejności koncentrowano się na opracowaniach, w których przedstawiono siłę rekomendacji oraz jakość dowodów, na podstawie których została wydana. W przypadku gdy nie odnaleziono rekomendacji dotyczących bezpośrednio danej substancji leczniczej, przedstawiono zalecenia dotyczące zastosowania danej grupy leków. W trakcie wyszukiwania starano się odnaleźć opracowania dotyczące wszystkich substancji leczniczych/grup leków objętych przedmiotowym zleceniem. W przypadku odnalezienia wytycznych europejskich i światowych, przedstawiano jedynie najnowszą publikację. W przypadku braku odnalezienia wytycznych brytyjskich i międzynarodowych przedstawiano wytyczne pochodzące z USA. W przypadku braku

odnalezienia jakichkolwiek wytycznych opublikowanych w ciągu ostatnich 6 lat, przedstawiono starsze opracowania.

W opisach rekomendacji szczególną uwagę zwrócono na informacje dotyczące umiejscowienia ocenianej substancji czynnej/grupy leków w stosunku do innych opcji terapeutycznych zalecanych w tym wskazaniu.

W opracowaniu przedstawiono również informacje o wydanych przez Agencję rekomendacjach Prezesa AOTMiT dotyczących ocenianych substancji w uwzględnionych wskazaniach. W przypadku substancji leczniczych, dla których nie wydano rekomendacji Prezesa w analizowanych wskazaniach, poszukiwano opinii Rady Przejrzystości lub Rady Konsultacyjnej (wskazania off-label).

Ponadto, w rozdziałach dotyczących rekomendacji klinicznych zamieszczono dodatkowe informacje z ChPL (o ile takie informacje były podane), dotyczące stosowania analizowanych leków w populacji osób w podeszłym wieku.

Kategorię C zlecenia, tj. *dostępność dla świadczeniobiorców do wskazanych terapii*, wyznaczono poprzez wskazanie wielkości dopłat pacjentów do wymienionych leków w wybranych jednostkach chorobowych.

W opracowaniu uwzględniono produkty lecznicze, które znalazły się na liście refundacyjnej, obowiązującej od 1 marca 2018 roku i których poziom odpłatności był inny niż bezpłatny.

Wartość dopłaty świadczeniobiorcy (WŚD) w przeliczeniu na DDD/PDD obliczono wg poniższego wzoru:

$$\frac{WDS}{\text{ilość DDD}} = \frac{WDS}{\frac{\text{dawka} \times \text{liczba dawek}}{DDD}}$$

przy czym, zawsze gdzie było to możliwe w pierwszej kolejności wyznaczano dopłatę pacjenta przeliczoną na DDD. W przypadku produktów złożonych, wykorzystano dane dotyczące DDD pochodzące ze strony WHO: https://www.whocc.no/ddd/list_of_ddds_combined_products/. W przypadku maści przeciwgrzybiczych, dla których nie ma ustalonego DDD, ani PDD, przyjęto, iż opakowanie leku wystarcza na miesiąc terapii (Według Kurnatowski 2007 leczenie miejscowe grzybic jest prowadzone przez 4-6 tyg.).

Zawsze gdy należało rozstrzygnąć, którą wartość PDD do oszacowania uwzględnić (np. jeżeli PDD było wyrażone zakresem stosowanych dawek), przyjmowano założenie konserwatywne (tj. uwzględniając większe zużycie leku). Założenie to jest na korzyść dla pacjenta, ponieważ większe koszty leczenia z perspektywy pacjenta oznaczają większą potrzebę refundacji leku (zgodnie z przyjętą metodyką) w analizowanej populacji pacjentów.

W przypadku kropli do oczu, PDD obliczono na podstawie danych z charakterystyk produktów leczniczych, przyjmując za wielkość jednej kropli 0,05 ml, zgodnie z informacjami podanymi przez WHO (http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=S01EA05&showdescription=yes).

W tabelach dotyczących poszczególnych produktów leczniczych pogrubieniem zaznaczono te produkty, które stanowią podstawę limitu w swoich grupach. Należy zwrócić uwagę, że nie zawsze oznacza to, że stanowią podstawę limitu dla wszystkich produktów, zawierających daną substancję czynną, ze względu np. na odmienną drogę podania.

3. Problemy zdrowotne

3.1. Zakażenia bakteryjne

3.1.1. Opis choroby

W ramach prac nad opracowaniem OT.434.25.2016 nie odnaleziono współczynnika obciążenia jednostką chorobową bezpośrednio dla zakażeń bakteryjnych ogółem. Poniżej przedstawiono wartości dla najbardziej zbliżonych stanów klinicznych ocenianych w opracowaniu. Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0- pełnia zdrowia; 1- śmierć):

Zakażenia układu moczowego

- objawowe zapalenie cewki moczowej (w zakażeniu rzeżączką): 0,067
- zaawansowana choroba nerek (w zakażeniu schistosomatozą): 0,104

Zakażenia skóry

- choroby skóry: 0,056
- otwarta rana: 0,108

Zapalenie płuc

- epizod choroby: 0,279 (0,275 – 0,280)
- przewlekłe powikłania: 0,099.

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*, DALY) w polskiej populacji osób powyżej 60. roku życia dla zakażeń dolnych dróg oddechowych podany na podstawie danych WHO z 2004 r. wynosił: 26 (tys.).

[Źródło: OT.434.25.2016]

W ramach niniejszego opracowania podano natomiast współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0- pełnia zdrowia; 1- śmierć) dla wskazań zbliżonych do ocenianego na podstawie danych GBD z 2016 r.:

Zakażenia układu moczowego

- łagodne śródmiąższowe zapalenie nerek i infekcje dróg moczowych: 0,006 (0,002 – 0,012)
- umiarkowane śródmiąższowe zapalenie nerek i infekcje dróg moczowych: 0,051 (0,032 – 0,074)

Zakażenia układu oddechowego

- ciężkie zakażenie dolnych dróg oddechowych: 0,133 (0,088 – 0,19)
- umiarkowane zakażenie dolnych dróg oddechowych: 0,051 (0,032 – 0,074)
- łagodne zakażenie górnych dróg oddechowych: 0,006 (0,002 – 0,012)
- umiarkowane zakażenie górnych dróg oddechowych: 0,051 (0,032 – 0,074)

Zakażenia skóry

- ropień lub inne bakteryjne zakażenia skóry: 0,006 (0,002 – 0,012)
- łagodny cellulitis: 0,006 (0,002 – 0,012)
- umiarkowany cellulitis: 0,051 (0,032 – 0,074)
- ciężki cellulitis: 0,133 (0,088 – 0,19).

[Źródło: WHO 2016, GDB 2016]

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*, DALY) w polskiej populacji osób powyżej 70. roku życia dla zakażeń dróg oddechowych przedstawiony w opracowaniu WHO

z grudnia 2016 r. wynosi ogółem 100,1 (tys.), dla zakażeń dolnych dróg oddechowych 98,9 (tys.), dla górnych dróg oddechowych 0,6 (tys.).

[Źródło: WHO 2016, GBD 2016]

Definicja

Starzenie się organizmu prowadzi do powstania zmian anatomicznych i fizjologicznych, które powodują utrudnienia w zwalczaniu zakażeń w wieku podeszłym. Zmiany w obrębie skóry i błony śluzowej predysponują do rozwoju poważnych zakażeń. Ścieńczenie naskórka, zmniejszenie liczby komórek Langerhansa, zmniejszona produkcja IL-1 prowadzą do częstszych stanów zapalnych skóry i tkanki podskórnej (cellulitis), zakażeń i owrzodzeń skóry. Zaburzenia mechanizmów odporności wrodzonej i nabytej wpływa na wzrost zapadalności i śmiertelności z powodu zapalenia płuc czy tężca.

Najczęstszymi zakażeniami występującymi u osób w wieku podeszłym są m.in.: zapalenie płuc, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia układu moczowego, zapalenie gruczołu krokowego, bakterioria (bakteriomocz), bezobjawowa bakterioria, nieżyt żołądkowo-jelitowy, zakażenia skóry (zapalenie skóry i tkanki podskórnej, czyraki, róża, odleżyny). Ze względu na ograniczenia czasowe oraz kadrowe nie było możliwe opisanie wszystkich powyższych zakażeń, w związku z czym ograniczono się do najbardziej dotkliwych jednostek chorobowych: zakażeń układu moczowego, zapalenia płuc i zakażeń skóry.

Na uwagę zasługują zakażenia patogenami takimi jak: paciorkowiec zapalenia płuc oporny na penicylinę, gronkowiec złocisty oporny na metycylinę (MRSA), enterokoki odporne na wankomycynę i wielolekooporne laseczki Gram-ujemne.

Zakażenie układu moczowego

Zakażenie układu moczowego (ZUM) jest to obecność drobnoustrojów w drogach moczowych powyżej zwieracza pęcherza moczowego (w warunkach prawidłowych drogi moczowe są jałowe).

Wyróżnia się kilka rodzajów klasyfikacji ZUM. Ze względu na występowanie objawów podmiotowych i przedmiotowych zakażenie układu moczowego może przebiegać jako białkomocz bezobjawowy lub objawowe ZUM.

Według klasyfikacji zależnej od umiejscowienia zakażenia można wyróżnić:

- 1) zakażenie dolnego odcinka układu moczowego – zapalenie pęcherza moczowego (łac. *cystitis*) lub pęcherza moczowego i cewki moczowej. U mężczyzn może występować ostre zapalenie gruczołu krokowego lub najądrza. Zapalenie cewki moczowej, któremu nie towarzyszy zakażenie dróg moczowych nie zalicza się do ZUM;
- 2) zakażenia górnego odcinka układu moczowego – odmiedniczkowe zapalenie nerek (łac. *pyelonephritis*) i jego powikłania.

Klasyfikacja zależna od przebiegu naturalnego i koniecznego postępowania diagnostycznego i leczniczego:

- 1) niepowikłane zapalenie pęcherza moczowego – oznacza zajęcie przez proces zapalny błony śluzowej pęcherza moczowego u kobiet,
- 2) nawracające zapalenie pęcherza moczowego u kobiet,
- 3) niepowikłane ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek,
- 4) powikłane ZUM (każde ZUM u mężczyzn, ZUM u kobiet z anatomicznym lub czynnościowym zaburzeniem utrudniającym odpływ moczu lub z upośledzeniem mechanizmów obronnych),
- 5) bakteriomocz bezobjawowy (bakteriomocz znamieny, który występuje u osób bez podmiotowych i przedmiotowych objawów ZUM).

Kryteria nawracającego ZUM są następujące: zachorowanie przynajmniej 3 razy w ciągu ostatniego roku lub 2 razy w ciągu ostatnich 6 miesięcy. O nawrocie zakażenia mówimy, gdy kolejne zakażenie jest wywołane tym samym patogenem co poprzednie, o ile infekcja wystąpiła do 2–3 tygodni po zakończeniu leczenia (najczęściej leczenie było zbyt krótkie lub niewłaściwe). Ponowne zakażenie (reinfekcję) rozpoznaje się, gdy jest ono spowodowane innym patogenem i rozwinię się do 21 dni po wyjałowieniu moczu i ustąpieniu objawów zakażenia, albo jakimkolwiek drobnoustrojem po 21 dniach od wyleczenia.

Przyczyną niepowikłanego i nawracającego zapalenia pęcherza moczowego są przede wszystkim bakterie z rodziny *Enterobacteriaceae* – *Escherichia coli* (70-95% przypadków). *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.*, *Enterococcus spp.* i inne są odpowiedzialne za mniej niż 5% zachorowań.

Zapalenie gruczołu krokowego może mieć podłoże infekcyjne (zakażenie bakteryjne). Istnieją również przypadki występowania stanu zapalnego, w którego przypadku nie ma możliwości wykrycia czynników etiologicznych. Klasycznie rozpoznawanie ustalane jest na podstawie obecności *E.coli* i *Klebsiella*, bądź innych bakterii uropatogennych w hodowlach wykonanych z posiewu moczu lub po masażu gruczołu krokowego.

Ostre zapalenie jądra i najądrza jest najczęściej konsekwencją infekcji układu moczowego. U mężczyzn powyżej 50. r.ż. wiąże się z powszechnymi uropatogennymi tj. *Escherichia coli* oraz *Enterobacteriaceae*.

[Źródło: OT.434.25.2016]

Zapalenie płuc

Zapalenie płuc stanowi zakażenie miąższu płuc. Zapalenie płuc jest spowodowane rozwojem drobnoustrojów w pęcherzykach płucnych, czego następstwem jest odpowiedź immunologiczna organizmu. Do zakażenia dochodzi poprzez dostanie się drobnoustrojów do dolnego odcinka układu oddechowego najczęściej w wyniku aspiracji z jamy ustnej bądź gardła. U osób starszych często dochodzi do aspiracji niewielkiej ilości wydzieliny podczas snu.

Zapalenie płuc dzieli się na pozaszpitalne i związane z opieką medyczną. Coraz częściej zapalenie płuc występujące poza szpitalem wiąże się z zakażeniem drobnoustrojami lekoopornymi. Jest to spowodowane między innymi starzeniem się populacji, dostępnością i częstym stosowaniem antybiotyków o szerokim spektrum działania, wcześniejszym wypisywaniem pacjentów ze szpitala, powszechnym stosowaniem leków immunomodulujących. Do bakterii, które najczęściej są przyczyną pozaszpitalnego zapalenia płuc należą: *Streptococcus pneumoniae* (11-42%), *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *C. pneumoniae*, *Legionella spp.* Pneumokoki były stwierdzane u 1/3 pacjentów, u których nie została określona etiologia na podstawie rutynowej diagnostyki mikrobiologicznej. Aczkolwiek pozaszpitalne zapalenie płuc (PZP) może być również wynikiem zakażeń wirusami, grzybami i pierwotniakami.

Czynnikami ryzyka dla PZP jest m.in. alkoholizm, astma, immunosupresja, zamieszkanie w dużych skupiskach ludzkich (domy opieki), wiek ≥ 70 lat w porównaniu z osobami w wieku 60-69 lat.

W celu oceny ryzyka śmiertelności ocenia się ciężkość zapalenia płuc (łagodne, umiarkowane, ciężkie) na podstawie dwóch metod prognozowania. Niestety są one mniej czułe w populacji ≥ 75 . r.ż.

Zakażenia skóry

Według Rosenthal 2009 najczęściej występującymi zakażeniami skóry u osób w podeszłym wieku jest zapalenie skóry i tkanki podskórnej, czyraki, róża i zakażenia związane z obecnością odleżyn. Powierzchnowe zakażenia skóry występują najczęściej w populacji osób starszych.

Zakażenia gronkowcami dotyczą: zapalenia przymieszkowego owłosionej skóry głowy, czyraków, ropnego zapalenia gruczołów potowych, łojowych.

Róża jest infekcją skóry wywołaną *S. pyogenes*, charakteryzującą się nagłym pojawieniem czerwonych obrzmiń twarzy albo kończyn.

Zapalenie tkanki łącznej podskórnej (cellulitis) jest ostrym stanem zapalnym skóry, który charakteryzuje się bólem, obrzmieniem oraz lokalnym wzrostem temp.

Zapalenie wywołane przez *Streptococcus agalactiae* (paciorkowiec gr. B) dotyka przede wszystkim osób starszych z cukrzycą bądź chorobą naczyń obwodowych.

Odleżyny powstają natomiast w efekcie ucisku tkanek, prowadzącego do niedokrwienia skóry i tkanki podskórnej. W posiewach wykonanych z odleżyn zazwyczaj hoduje się florę mieszaną, najczęściej są to *S. aureus*, pałeczki Gram-ujemne, *Bacteroides fragilis*, *Proteus mirabilis* i bakterie tlenowe.

Epidemiologia

Choroby zakaźne są przyczyną około 1/3 wszystkich zgonów osób powyżej 65. r.ż. na świecie. Osoby starsze charakteryzują się 20-25 razy wyższą śmiertelnością wywołaną patogenem niż osoby młode.

Zakażenia układu moczowego stanowią 50% zakażeń szpitalnych i 20% wszystkich zakażeń pozaszpitalnych. ZUM dotyczy około 10% mężczyzn i 20% kobiet chorych w wieku podeszłym. Częstość występowania objawowego ZUM zwiększa się u mężczyzn powyżej 60 r.ż. w wyniku łagodnego rozrostu gruczołu krokowego i zastojów moczu. Kobiety chorują 2 krotnie częściej.

W przypadku bakteriomoczu bezobjawowego, częstość występowania zwiększa się z wiekiem i dotyczy 15% mężczyzn po 75 r.ż. Bezobjawowa bakteriuria również jest częstsza u kobiet w podeszłym wieku, niż u młodszych kobiet. Jej częstość w grupie pacjentów w podeszłym wieku szacowana jest w niektórych badaniach na 40-50% (szczególnie pacjenci przebywający w domach opieki). Ponadto należy zauważyć, iż występuje u prawie wszystkich chorych z cewnikiem utrzymywanym przez dłuższy czas w pęcherzu moczowym.

Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek jest częstym schorzeniem występującym w każdym wieku. Kobiety chorują 10 krotnie częściej niż mężczyźni, ze względu na cechy anatomiczne – krótka cewka moczowa oraz zaniedbania higieniczne związane również z defekacją.

Ostre zapalenie gruczołu krokowego dotyczy najczęściej młodych mężczyzn, chociaż może rozwinąć się również u mężczyzn w podeszłym wieku, przede wszystkim jako powikłanie przewlekłego cewnikowania. Przewlekłe zapalenie gruczołu krokowego jest jednostką chorobową obecnie rzadko spotykaną.

Zapadalność na ostre zapalenie jądra i najądrza w krajach wysoko i średnio rozwiniętych wynosi od 25 do 40/100 000 mieszkańców. Nie odnaleziono danych dotyczących mężczyzn w podeszłym wieku.

Zachorowania na PZP nie podlegają rejestracji, stąd brak jest dokładnych danych epidemiologicznych dotyczących zachorowalności. Niemniej szacuje się, że w Europie zapadalność na PZP wynosi około 5-12/1000 osób rocznie. Wśród osób w wieku ≥ 75 lat zapadalność jest wyższa niż 34/1000 osób.

Na zakażenie gronkowcami szczególnie narażone są m.in. osoby z cukrzycą stosujące insulinę w iniekcjach, osoby z nieprawidłowościami skóry i posiadające zaopatrzenie protetyczne.

Na różę częściej chorują osoby w podeszłym wieku, otyłe, z niewydolnością krążenia. Zgodnie z danymi Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny – Zakład Epidemiologii w 2011 r. w Polsce odnotowano 3425 zachorowań na różę. W przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców daje to współczynnik zapadalności na poziomie ok. 8,9. W przybliżeniu 55% spośród tych chorych wymagało hospitalizacji. Jednocześnie dane za 2010 r. wskazują, że zapadalność na różę w Polsce znajdowała się na niższym poziomie 8,2 na 100 tys. mieszkańców.

Ze względu na fakt, iż pod pojęciem *cellulitis* kryje się wiele jednostek chorobowych, epidemiologiczny wzorec występowania jest w tej jednostce chorobowej trudny do określenia.

Ponad 2/3 odleżyn powstaje u osób powyżej 70. r.ż.

Zapalenie mieszków włosowych jest chorobą częstą, która częściowo pokrywa się z występowaniem czyraków lub czyraków mnogich. Czyraki natomiast występują bardzo często szczególnie w warunkach złej higieny lub zmniejszonej odporności.

Rokowanie i skutki następstw choroby

U pacjentów powyżej 65. r.ż. notuje się 90% wszystkich zgonów z powodu zapalenia płuc, natomiast bakteriamią zajmuje 9. miejsce wśród przyczyn zgonów w populacji osób w podeszłym wieku.

Zakażenia układu moczowego

Celem leczenia jawnego ZUM jest eliminacja drobnoustrojów chorobotwórczych z układu moczowego. Leczenie prowadzi się z zastosowaniem leków przeciwdrobnoustrojowych, początkowo wybranych empirycznie, a następnie na podstawie wyniku posiewu moczu. W przypadku niepowikłanego zapalenia pęcherza

moczowego albo w przypadku ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek leczenie zazwyczaj prowadzi do całkowitego wyleczenia.

Należy zaznaczyć, iż leczenie osób starszych z bezobjawowym bakteriomoczem nie przynosi żadnych korzyści. Co więcej może okazać się szkodliwe ze względu na objawy niepożądane oraz rozwój antybiotykoodporności szczepów bakteryjnych.

Ze względu na wzrost antybiotykoodporności i zakażeń szpitalnych, niezwykle istotne jest przypisywanie pacjentom leków o wąskim spektrum działania i unikanie antybiotyków o szerokim spektrum działania.

Zakażenia układu moczowego wiążą się z dużymi kosztami, z danych amerykańskich towarzystw ubezpieczeniowych wynika, iż w 2011 r. w Stanach Zjednoczonych odbyło się 7 mln wizyt ambulatoryjnych, 1 milion przyjęć nagłych oraz 100 000 hospitalizacji związanych z tego typu zakażeniami. Koszty leczenia oceniono na 1,6-2 miliardy dolarów rocznie.

Zapalenie płuc

Zapalenie płuc jest częstą przyczyną zachorowalności i śmiertelności. Często jest ono źle rozpoznawane, nierozpoznawane lub źle leczone. Śmiertelność wśród chorych leczonych ambulatoryjnie nie przekracza 1%, natomiast wśród chorych hospitalizowanych wynosi 15-20%. Wskaźniki te są wyższe dla osób w podeszłym wieku. U chorych po 65. r.ż. ryzyko zgonu wynosi 20-50%. W Polsce umieralność na PZP wynosi około 20/100 000. Należy również pamiętać, iż pełny powrót do zdrowia pacjentów w podeszłym wieku może trwać kilka tygodni. W Stanach Zjednoczonych całoroczny koszt związany z PZP szacowany jest na 9-10 miliardów dolarów (USA).

Zapalenie skóry i tkanki podskórnej

Do potencjalnych powikłań cellulitisu i róży należą: posocznica, zakrzepowe zapalenie żył, septyczne zapalenie stawów, zapalenie szpiku i wsierdza. Wcześniej róża była chorobą nierzadko kończącą się śmiercią. Obecnie dzięki zastosowaniu antybiotyków stanowi dużo mniejsze zagrożenie. Ze względu na szybką odpowiedź na stosowane leczenie ostre powikłania róży występują rzadko. W przypadku cellulitisu u pacjentów z obniżoną odpornością rokowanie nie jest pewne. Natomiast u osób bez obniżonej odporności oczekuje się zazwyczaj wyzdrowienia.

Zapalenie mieszków włosowych ma charakter przewlekły i nawracający. Czyraki zazwyczaj się goją, pozostawiając bliznę. Niektóre czyraki mogą okazać się niebezpieczne, szczególnie ze względu na ich lokalizację w części środkowej twarzy. U każdego pacjenta z gorączką, dreszczami i powiększonymi węzłami chłonnyymi w związku z obecnością czyraka należy podejrzewać posocznicę.

W przypadku odleżyn, pozostawienie ich bez leczenia lub ich nieodpowiednie leczenie może skutkować wtórnym zapaleniem tkanki podskórnej, martwiczym zapaleniem powięzi, zapaleniem kości, bakteriecią, sepsą, infekcyjnym zapaleniem wsierdza lub rzadziej tężcem.

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Celem leczenia jest eliminacja drobnoustrojów chorobotwórczych z organizmu chorego i zapobieganie powikłaniom, nawrotom i ponownym zakażeniom. Należy pamiętać, iż zakażenia w wieku podeszłym mogą charakteryzować się nietypowymi objawami. Wczesne ustalenie rozpoznania i podjęcie prawidłowego leczenia pozwala na zmniejszenie chorobowości i śmiertelności z tej przyczyny w tej grupie chorych.

Zakażenia układu moczowego

Bezobjawowa bakteriuuria w większości przypadków nie wpływa na uszkodzenie nerek. Zakażenie dolnego odcinka układu moczowego wiąże się z obecnością dyskomfortu, chorobowością oraz obciążeniem systemu finansowania opieki zdrowotnej. Zakażenie dolnych dróg moczowych może również prowadzić do zakażeń górnego odcinka układu moczowego i bakteriemii. Istnieje jednak niewielka liczba dowodów wskazujących, iż w zakażeniu tym dochodzi do uszkodzenia nerek. Najczęściej w dolnym odcinku układu moczowego dochodzi do nawrotów zakażeń. Również ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek rzadko prowadzi do upośledzenia funkcji nerek i ich przewlekłej choroby. W przypadku zakażenia górnego odcinka układu moczowego również często dochodzi do nawrotów, a nie ponownej infekcji. Natomiast powtarzające się

objawowe ZUM u osób z uropatią zaporową, wadą strukturalną nerek lub cukrzycą może powodować uszkodzenie nerek i prowadzić do rozwoju przewlekłej choroby nerek.

Starszy wiek predysponuje do występowania zakażeń układu moczowego poprzez upośledzenie ogólnych i miejscowych mechanizmów obronnych, upośledzenie autonomicznego układu nerwowego, menopauzę (zmiany fizjologicznej flory pochwy i sromu) i obecność wielu chorób (cukrzyca, kamica moczowa), zaburzenia w opróżnianiu pęcherza moczowego na skutek powiększenia gruczołu krokowego lub opadania macicy. Ze względu na obecność tych czynników, przebieg kliniczny ZUM w tej grupie pacjentów może być nietypowy i powikłany. Powikłania ZUM np.: urosepsa, dotycząca zwłaszcza osób starszych, wiążą się z dużą śmiertelnością.

Zapalenie płuc

Zapalenie płuc w podeszłym wieku często stanowi wskazanie do leczenia szpitalnego. Celem leczenia jest eliminacja drobnoustrojów chorobotwórczych z dolnego odcinka układu oddechowego. Jednocześnie niezwykle istotne jest przeciwdziałanie powikłaniom, w tym: niewydolności oddechowej, wstrząsu czy zaostrzenia współwystępujących chorób przewlekłych. Stąd oprócz antybiotykoterapii w przypadku niektórych pacjentów niezbędna jest hospitalizacja. W jednym badaniu wykazano, iż wśród chorych leczonych ambulatoryjnie 18,4% stanowiły osoby po 65 r.ż., natomiast wśród chorych hospitalizowanych z powodu PZP osoby w podeszłym wieku stanowiły aż 58,7%. Nierozwiązanym problemem w PZP jest rosnąca antybiooporność.

Zapalenie skóry i tkanki podskórnej

Zakażenia skóry są zróżnicowaną grupą chorób zarówno w zakresie objawów, jak i ciężkości przebiegu. Celem leczenia jest eliminacja drobnoustrojów chorobotwórczych z zastosowaniem antybiotykoterapii. W przypadku róży szybkie wdrożenie antybiotykoterapii pozwala na osiągnięcie bardzo dobrych wyników. W ostrej fazie choroby niezbędna może być hospitalizacja. W przypadku czyraków niezbędne jest odpowiednie leczenie przeciwgronkowcowe oparte na znajomości lokalnej lekooporności.

Celem podawania antybiotyków w leczeniu odleżyn jest zmniejszenie liczby bakterii znajdujących w ranie odleżynowej. Leczenie odleżyn za pomocą antybiotykoterapii jest konieczne w przypadku podejrzenia powikłań związanych z zakażeniem.

[Źródło: OT.434.25.2016]

3.1.2. Rekomendacje kliniczne

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania następujących substancji czynnych:

- Gentamycynum – grupa farmakologiczna: aminoglikozydy; podanie parenteralne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- guidance.nice.org.uk/CG
- scholar.google.pl
- oraz strony internetowe polskich i zagranicznych towarzystw naukowych.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 5-6 kwietnia 2017 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd rekomendacji klinicznych wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Zakażenia układu moczowego	
NPOA 2015 (Polska)	Wytyczne dotyczą diagnostyki, terapii i profilaktyki zakażeń układu moczowego u dorosłych. Populacja: osoby z ostrym niepowikłanym zapaleniem pęcherza, u których istnieje duże prawdopodobieństwo równoczesnego bezobjawowego zajęcia procesem chorobowym nerek lub stercza – wzrost ryzyka - m.in. osoby w

wieku podeszłym.

Antybiotykoterapia empiryczna niepowikłanego zakażenia układu moczowego w tej grupie klinicznej obejmuje doustne zastosowanie:

Leki I wyboru:

- nitrofurantoiny (100 mg, 2 razy dziennie przez 5 dni) [AI],
- kotrimoksazolu (trimetoprim + sulfametoksazol, 160/800 mg 2 razy dziennie przez 3 dni) [AI],
- fosfomycyny (3 g jednorazowo) [AI],

Leki II wyboru:

- fluorochinolony (ofloksacyna, cyprofloksacyna, lewofloksacyna) [AI],
- beta – laktamy (amoksycylina z kwasem klawulanowym, cefaklor) [BI].

W przypadku mężczyzn nawrót zakażenia sugeruje zapalenie gruczołu krokowego. U mężczyzn z nawrotem zakażenia i zapaleniem gruczołu krokowego należy zastosować fluorochinolony przez 4 do 6 tygodni. Lekiem alternatywnym jest kotrimoksazol (przez 4-12 tygodni) [BIII].

Populacja: chorzy z powikłanym ZUM – wzrost ryzyka – m.in. płeć męska, wiek podeszły.

W leczeniu empirycznym obowiązują takie same zasady jak w przypadku niepowikłanego OZM (ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek) [AIII], a czas leczenia wynosi średnio 7-14 dni [AI]. W razie uporczywych wymiotów, nieustępowania lub nasilenia objawów klinicznych mimo stosowanego leczenia lub braku współpracy pacjenta, a także wątpliwości co do rozpoznania zaleca się hospitalizację [BIII]. Chorym wymagającym leczenia szpitalnego podaje się zwykle antybiotyk doustnie. W wybranych sytuacjach, uwzględniając stan kliniczny chorego, czas leczenia wydłuża się do 21 dni. Lekami pierwszego wyboru są fluorochinolony. W Polsce, ze względu na stwierdzoną oporność pozaszpitalnych szczepów *E. coli* na fluorochinolony $\geq 20\%$ lub w przypadku zastosowania leczenia II rzutu, zaleca się rozpoczęcie leczenia od podania doustnego jednorazowej dawki długo działającego antybiotyku (np. ceftriakson 1g lub dobowej dawki **gentamycyny**) [BIII].

Leki rekomendowane w leczeniu chorych w przypadku lokalnej lekooporności <20%:

- fluorochinolony,
- aminopenicyliny z inhibitorem betalaktamazy,
- cefalosporyny III generacji – cefotaksym, ceftriakson,
- **aminoglikozydy**.

W razie nieskuteczności leczenia empirycznego i braku posiewu moczu zaleca się podanie antybiotyku o szerokim spektrum działania i aktywności wobec *Pseudomonas* lub *Proteus* (cefalospryny III generacji, piperacyklina/tazobaktam, karbapenemy w połączeniu z **aminglikozydem** lub bez) [BI].

Podstawowe znaczenie może mieć interwencja urologiczna [CIII].

W leczeniu empirycznym (i.v.) chorych na powikłane ZUM, inne niż zapalenie pęcherza moczowego jako leki I wyboru zaleca się:

- cyprofloksacyna,
- lewofloksacyna,
- ceftriakson,
- cefepim,
- **gentamycyna** (+ampicylina),
- ampicylina + sulbaktam,

Populacja: osoby z bakteriomoczem bezobjawowym

Leukocyturia współistniejąca z bezobjawowym bakteriomoczem nie stanowi wskazania do leczenia przeciwdrobnoustrojowego [AII]

Populacja: mężczyźni z zakażeniem układu moczowego

W leczeniu mężczyzn z ZUM zaleca się fluorochinolony lub kotrimoksazol przez 10-14 dni [BII]

Siła zaleceń dowodów według NPOA 2015

Kategoria	Siła zaleceń
A	mocne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania
B	umiarkowanie silne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania
C	słabe dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania
D	umiarkowanie silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu
E	silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu

Jakość zaleceń dowodów według NPOA 2015

Kategoria	Siła zaleceń
I	dowody pochodzące z więcej niż 1 badania naukowego przeprowadzonego z randomizacją i kontrolowanym
II	dowody pochodzące z więcej niż 1 właściwie przeprowadzonego badania naukowego, bez randomizacji, dowody z badań kohortowych lub klinicznych kontrolowanych (najlepiej z więcej niż 1 ośrodka), dowody z badań przeprowadzonych w sposób niekontrolowany, ale z bardzo wyraźnymi wynikami
III	oparte na opinii ekspertów, doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych

Konflikty interesów: brak informacji w dokumencie.

Źródło finansowania: wydawnictwo sfinansowane ze środków będących w dyspozycji Ministra Zdrowia w ramach programu zdrowotnego pn.: „Narodowy Program Ochrony Antybiotyków na lata 2011-2015”

EAU 2015 (Europa)	<p>Wytyczne dotyczą zakażeń układu moczowego – w większości wskazań nie wskazano odrębnych rekomendacji dla pacjentów w podeszłym wieku.</p> <p>Populacja: osoby dorosłe z bakteriomoczem bezobjawowym</p> <p>Leczenie kobiet z nawracającym bakteriomoczem bezobjawowym nie jest zalecane (poziom dowodów: 1b, stopień rekomendacji: A). U mężczyzn w przypadku nawracającego, objawowego ZUM i bakteriomoczu bezobjawowego, przewlekłego zapalenia gruczołu krokowego należy rozważyć leczenie jak w bakteryjnym zakażeniu gruczołu krokowego (informacja poniżej). Wykazano, iż leczenie pacjentów starszych, przebywających w różnych ośrodkach pomocy nie jest korzystne. (poziom dowodów: 1b, stopień rekomendacji: A)</p> <p>Populacja: osoby dorosłe z zapaleniem pęcherza moczowego i odmiedniczkowym zapaleniem nerek</p> <p>Ostre niepowikłane zapalenie pęcherza</p> <p>Antybiotykoterapia jest zalecana, gdyż wykazuje się wyższą skutecznością niż placebo w populacji kobiet (poziom dowodów: 1a, stopień rekomendacji: A). Rekomendowane antybiotyki pierwszego wyboru dla kobiet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fosfomicyna 3g w pojedynczej dawce, • piwampicylina 400 mg 3 x dziennie przez 3 dni, • nitrofurantoina 100 mg 2 x dziennie przez 5 dni (poziom dowodów: 1a, stopień rekomendacji: A). <p>Alternatywnie mogą być stosowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cyprofloksacyna 250 mg 2 x dziennie przez 3 dni, • lewofloksacyna 250 mg 4 x dziennie przez 3 dni, • ofloksacyna 200 mg 2 x dziennie przez 3 dni, • cefalosporyna 500 mg 2 x dziennie przez 3 dni, <p>W przypadku gdy lokalna oporność <i>E.coli</i> < 20%:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trimetoprim 200 mg 2 x na dzień przez 5 dni, • trimetoprim i sulfametaksazol 160/800 mg 2 x dzień przez 3 dni. <p>Ostre niepowikłane odmiedniczkowe zapalenie nerek u dorosłych</p> <p>Rekomendowana doustna terapia w lekkim i umiarkowanym niepowikłanym odmiedniczkowym zapaleniu nerek obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cyprofloksacyna 500-650 mg 2 x dziennie przez 7-10 dni (poziom dowodów: 1b, stopień rekomendacji: A), • lewofloksacyna 500 mg 4 x dziennie przez 7-10 dni (1bA) lub 750 mg 4 x dziennie przez 5 dni (poziom dowodów: 1b, stopień rekomendacji: B). <p>Alternatywnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cefpodoksym 200 mg 2 x dziennie przez 10 dni lub ceftybuten 400 mg 4 x dziennie przez 10 dni (poziom dowodów: 1b, stopień rekomendacji: B). <p>W przypadku znanej lekowrażliwości patogenu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trimetoprim i amoksiklaw. <p>W terapii ciężkiego niepowikłanego odmiedniczkowego zapalenia nerek stosuje się leki dożylnie.</p> <p>Populacja: osoby z zapaleniem cewki moczowej</p> <p>Zapalenie cewki wywołane przez:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chlamydie – standard: azytromycyna/ alternatywa: doksycylina, • <i>mycoplasma genitalium</i> – standard: azytromycyna/ alternatywa: moksyflokscyna, • <i>ureaplasma urealyticum</i> – standard: doksycylina/ alternatywa: azytromycyna, • <i>trichomonas vaginalis</i> – standard: metronidazol • leczenie zapalenia pęcherza niewywołanego przez gonokoki – standard: doksycylina/ alternatywa: azytromycyna. <p>Populacja: osoby z bakteryjnym zapaleniem gruczołu krokowego</p> <p>Antybiotyki stanowią terapię ratującą życie w ostrym bakteryjnym zapaleniu gruczołu karkowego oraz są rekomendowane w przypadku przewlekłych zakażeń. Początkowo leki podaje się dożylnie, po obniżeniu gorączki i normalizacji parametrów związanych z infekcją leczenie można kontynuować lekami doustnymi przez 2 – 4 tygodnie.</p> <p>W przewlekłym zapaleniu gruczołu krokowego fluorochinolony tj. cyprofloksacyna i lewofloksacyna są uznawane za leki z wyboru ze względu na ich korzystne właściwości farmakokinetyczne (poziom dowodów: 2b, stopień rekomendacji: B), ich ogólnie korzystny profil bezpieczeństwa i aktywność przeciwbakteryjną w stosunku do bakterii Gram-ujemnych, w tym patogenu <i>P. aeruginosa</i>. Innymi lekami wskazanymi do stosowania w zapaleniu gruczołu krokowego są: trimetoprim, tetracykliny, makrolidy.</p> <p>Populacja: osoby z zapaleniem najądrzy i jąder</p> <p>Z niewielkiej liczby leków przebadanych w powyższym wskazaniu fluorochinolony wykazują korzystne właściwości (poziom dowodów: 2a). Alternatywnie mogą być stosowane makrolidy (stopień rekomendacji: C).</p> <p>Tabela 3. Poziomy wiarygodności dowodu naukowego</p> <table border="1" data-bbox="316 1899 1474 2004"> <thead> <tr> <th>Poziom</th> <th>Typ dowodu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1a</td> <td>dowody uzyskane z metaanalizy badań z randomizacją</td> </tr> </tbody> </table>	Poziom	Typ dowodu	1a	dowody uzyskane z metaanalizy badań z randomizacją
	Poziom	Typ dowodu			
1a	dowody uzyskane z metaanalizy badań z randomizacją				

1b	dowody uzyskane w co najmniej jednym badaniu z randomizacją
2a	dowody uzyskane z jednego dobrze zaprojektowanego badania z grupą kontrolną, bez randomizacji
2b	dowody uzyskane z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania innego typu, <i>quasi</i> -eksperymentalnego
3	dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanego badania nieeksperymentalnego, takiego jak badania porównawcze, badania korelacji i opisy przypadków
4	dowody uzyskane z raportów komisji ekspertów, opinii lub doświadczeń klinicznych szanowanych autorytetów naukowych

Tabela 4. Stopnie rekomendacji

Stopień	Charakter zaleceń
A	na podstawie badań klinicznych dobrej jakości i spójności, w tym co najmniej jednego badania randomizowanego, skierowanego na konkretne zalecenia
B	na podstawie prawidłowo przeprowadzonych badań klinicznych, jednak bez randomizowanych badań klinicznych
C	utworzone pomimo braku dobrej jakości badań klinicznych

Konflikt interesów: potencjalne źródła konfliktu interesów zgłoszono na stronie internetowej EAU.

Źródło finansowania: Przygotowanie rekomendacji było finansowane przez EAU

Zapalenie płuc

Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego 2010 – nie przedstawiono odrębnych rekomendacji dla osób w wieku podeszłym.

Populacja: Osoby dorosłe z pozaszpitalnym zapaleniem płuc.

Wybór antybiotyku powinien uwzględniać jego udowodnioną skuteczność w leczeniu PZP, spektrum działania obejmujące przede wszystkim *S. pneumoniae* oraz korzystny profil bezpieczeństwa i koszt.

W pierwszym rzucie leczenia:

- antybiotyk skuteczny wobec *Streptococcus pneumoniae*, przede wszystkim amoksycylina 3 x 1 g doustnie lub ampicylina w dawce 4 x 1 g dożylnie [AI].

Leczenie PZP u dorosłych w I rzucie w zależności od potwierdzonej etiologii:

- *Streptococcus pneumoniae*
 - amoksycylina lub penicylina iv
 - leczenie alternatywne: lewofloksacyna, moksifloksacyna, ceftriakson, cefotaksym, linezolid, wankomycyna, teilkoplanina
- *Mycoplasma pneumoniae*
 - klarytromycyna lub azytromycyna
 - leczenie alternatywne: doksycylina
- *Legionella pneumophila*
 - lewofloksacyna
 - leczenie alternatywne: azytromycyna
- *Staphylococcus aureus* metycylinowrażliwy
 - kloksacylina
 - leczenia alternatywne: cefazolina
- *Staphylococcus aureus* metycylinooporny
 - wankomycyna lub linezolid
 - leczenie alternatywne: te koplanina
- *Moraxella catarrhalis*
 - Amoksycylina z kwasem klawulanowym
 - leczenie alternatywne: sulfametoksazol z trimetoprimem, doksycylina, cefalosporyny II-III generacji, ciprofloksacyna
- *Haemophilus influenzae*
 - Amoksycylina, amoksycylina z kwasem klawulanowym
 - leczenie alternatywne: doksycylina, ciprofloksacyna, cefuroksym, cefriakson

W wyborze antybiotyku w pozaszpitalnym zapaleniu płuc u dorosłych należy uwzględnić czynniki ryzyka wystąpienia rzadziej spotykanych drobnoustrojów [BII].

Czas leczenia niepowikłanego pozaszpitalnego zapalenia płuc o lekkim i umiarkowanie ciężkim przebiegu powinien wynosić około 7 dni lub około 3 dni od uzyskania stabilizacji stanu klinicznego [AII].

Wytyczne na podstawie danych z publikacji wskazują, iż w przypadku szczepów *S. pneumoniae* o MIC (minimalne stężenie hamujące) ≥ 8 mg/l skuteczne pozostają najczęściej wankomycyna oraz nowe fluorochinolony (moksyfloksacyna i lewofloksacyna).

NPOA 2016
(Polska)

	<p>W przypadku niepowodzenia leczenia I rzutu w leczeniu ambulatoryjnym istnieje konieczność zmiany antybiotyku lub hospitalizacji chorego.</p> <p>W reakcji nadwrażliwości typu I, gdy nie jest możliwe zastosowanie antybiotyków beta-laktamowych w leczeniu PZP u dorosłych można zastosować makrolidy, a w cięższych przypadkach glikopeptydy lub linezolid z cyprofloksacyną, a w monoterapii moksycyloksacynę.</p> <p>Siła zaleceń dowodów</p> <table border="1" data-bbox="316 383 1474 539"> <thead> <tr> <th>Kategoria</th> <th>Siła zaleceń</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>mocne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>umiarkowanie silne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>słabe dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>umiarkowanie silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu</td> </tr> </tbody> </table> <p>Jakość zaleceń dowodów</p> <table border="1" data-bbox="316 562 1474 763"> <thead> <tr> <th>Kategoria</th> <th>Siła zaleceń</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>dowody pochodzące z więcej niż 1 badania naukowego przeprowadzonego z randomizacją i kontrolowanego</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>dowody pochodzące z więcej niż 1 właściwie przeprowadzonego badania naukowego bez randomizacji, dowody z badań kohortowych lub klinicznych kontrolowanych (najlepiej z więcej niż 1 ośrodka), dowody z badań przeprowadzonych w sposób niekontrolowany, ale z bardzo wyraźnymi wynkami</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>oparte na opinii ekspertów, doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji w dokumencie.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: wydawnictwo sfinansowane ze środków będących w dyspozycji Ministra Zdrowia w ramach programu zdrowotnego pn.: „Narodowy Program Ochrony Antybiotyków na lata 2011-2015”</i></p>	Kategoria	Siła zaleceń	A	mocne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania	B	umiarkowanie silne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania	C	słabe dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania	D	umiarkowanie silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu	E	silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu	Kategoria	Siła zaleceń	I	dowody pochodzące z więcej niż 1 badania naukowego przeprowadzonego z randomizacją i kontrolowanego	II	dowody pochodzące z więcej niż 1 właściwie przeprowadzonego badania naukowego bez randomizacji, dowody z badań kohortowych lub klinicznych kontrolowanych (najlepiej z więcej niż 1 ośrodka), dowody z badań przeprowadzonych w sposób niekontrolowany, ale z bardzo wyraźnymi wynkami	III	oparte na opinii ekspertów, doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych
Kategoria	Siła zaleceń																				
A	mocne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania																				
B	umiarkowanie silne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania																				
C	słabe dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania																				
D	umiarkowanie silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu																				
E	silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu																				
Kategoria	Siła zaleceń																				
I	dowody pochodzące z więcej niż 1 badania naukowego przeprowadzonego z randomizacją i kontrolowanego																				
II	dowody pochodzące z więcej niż 1 właściwie przeprowadzonego badania naukowego bez randomizacji, dowody z badań kohortowych lub klinicznych kontrolowanych (najlepiej z więcej niż 1 ośrodka), dowody z badań przeprowadzonych w sposób niekontrolowany, ale z bardzo wyraźnymi wynkami																				
III	oparte na opinii ekspertów, doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych																				
<p>NICE 2014 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia zapalenia płuc u osób dorosłych – wytyczne nie wskazują na odrębne postępowanie u osób w wieku podeszłym.</p> <p>Populacja: osoby dorosłe z zapaleniem płuc</p> <p>Osoby z lekkim PZP</p> <p>Pacjenci powinni przyjmować jeden antybiotyk przez 5 dni.</p> <p>W pierwszej kolejności należy rozważyć podanie amkosycyliny. Makrolidy lub tetracykliny powinny być brane pod uwagę u pacjentów z alergią na penicylinę.</p> <p>Należy rozważyć przedłużenie antybiotykoterapii o 5 dni w przypadku pacjentów, u których po 3 dniach leczenia nie nastąpiła poprawa.</p> <p>Nie należy rutynowo podawać pacjentom z lekkim PZP fluorochinolonów i terapii skojarzonej dwoma antybiotykami.</p> <p>Osoby z umiarkowanym i ciężkim PZP</p> <p>Pacjenci powinni przyjmować antybiotykoterapię przez 7 do 10 dni.</p> <p>U pacjentów z umiarkowanym PZP należy rozważyć terapię skojarzoną z dwóch antybiotyków: amoksycyliny i antybiotyku makrolidowego.</p> <p>U pacjentów z ciężkim PZP należy rozważyć terapię skojarzoną z dwóch antybiotyków: beta-laktamowego i makrolidowego.</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji w dokumencie.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji w dokumencie.</i></p>																				
Zapalenie skóry i tkanki podskórnej																					
<p>NPOA 2012 (Polska)</p>	<p>Wytyczne dotyczące stosowania antybiotyków w wybranych zakażeniach skóry i tkanek miękkich – wytyczne nie wskazują odrębnych zaleceń dla osób w wieku podeszłym</p> <p>Populacja: osoby z zakażeniem przewlekłych zmian skórnych: odleżyny i owrzodzenia towarzyszące chorobom naczyń żylnych.</p> <p>Wskazania do antybiotyków podawanych ogólnoustrojowo</p> <p>Ocena skuteczności antybiotykoterapii przewlekłych zakażeń tkanek miękkich nie została przeprowadzona w wystarczającej liczbie poprawnie zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych, z tego powodu rekomendacje opierają się jedynie na opiniach ekspertów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • antybiotyki nie powinny być podawane jako profilaktyka zakażenia lub jako leczenie niezakażonej przewlekłej zmiany skórnej; • wskazania do podania antybiotyków ogólnoustrojowo w zakażeniach rany: objawy ogólne zakażenia, cellulitis dookoła rany, zakażenie kości i szpiku, zakażenie w obrębie mięśni i powięzi oraz zapalenie naczyń chłonnych; • terapia doustna może być prowadzona od początku jedynie w łagodnych zakażeniach, bez obecności objawów ogólnych, bez cech znacznego niedokrwienia oraz przy zastosowaniu antybiotyków o wysokiej biodostępności. <p>Wybór antybiotyku w terapii empirycznej:</p>																				

	<ul style="list-style-type: none"> • jeżeli rana pojawiła się w ciągu 4 tygodni i zakażenie ma charakter umiarkowany, to w terapii należy wybierać antybiotyk skuteczny wobec <i>S. aureus</i> i paciorkowców; • jeżeli rana pojawiła się ponad 4 tygodnie temu i zakażenie ma charakter umiarkowany, to w terapii należy wybrać antybiotyk skuteczny wobec <i>S. aureus</i>, paciorkowców, beztlenowców i <i>Enterobacteriaceae</i>; • jeżeli zakażenie ma przebieg ciężki, z objawami sepsy, antybiotyk dodatkowo powinien obejmować swym działaniem również <i>Pseudomonas aeruginosa</i>. <p>Czas trwania antybiotykoterapii w leczeniu zakażeń przewlekłych zmian skórnych nie został określony, a najczęściej podawane przedziały to ok. 7 dni – gdy leczony jest cellulitis, 10-14 dni – gdy występują objawy sepsy, i 6 tygodni – 3 miesiące – w przypadku obecności zapalenia kości i szpiku (analogicznie jak w przypadku stopy cukrzycowej). W przypadku gdy nie ma objawów ogólnych zakażenia, a stwierdzona została krytyczna kolonizacja utrudniająca gojenie lub gdy obszar zapalny dookoła rany nie przekracza 1 cm, nie zaleca się stosowania antybiotyków ogólnoustrojowo, ponieważ nie zmniejszają one stężenia bakterii w ziarninie; w tej sytuacji powinny być stosowane środki działające miejscowo.</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji w dokumencie.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: wydawnictwo sfinansowane ze środków będących w dyspozycji Ministra Zdrowia w ramach programu zdrowotnego pn.: „Narodowy Program Ochrony Antybiotyków na lata 2011-2015”</i></p>												
<p>IDSA 2014 (USA)</p>	<p>Wytyczne diagnostyki i leczenia zakażeń skóry i tkanek miękkich – wytyczne nie wskazują odrębnych zaleceń dla osób w wieku podeszłym.</p> <p>Leczenie ropnych infekcji skóry i tkanek miękkich (ropnie skórne, czyraki, czyrak mnogi, zapalne torbiele naskórka).</p> <p>1. Nacięcie i drenaż są zalecanymi sposobami leczenia torbiele naskórka, czyraków (silne, wysokiej jakości dowody) Decyzja o podaniu antybiotyków przeciwko <i>S. aureus</i> jako terapii dodatkowej do drenażu powinna być oparta na stwierdzeniu obecności lub braku obecności ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej (SIRS) tj. temp > 38°C, tachypnoe > 24 oddechów na minutę, tachykardia > 90 uderzeń na minutę, liczba białych krwinek > 12 000 lub < 400 komórek/μL (silne dowody o niskiej jakości). Antybiotyki aktywne wobec MRSA zalecane są u pacjentów z czyrakami mnogimi lub obecnością ropni, u których początkowa antybiotykoterapia zakończyła się niepowodzeniem, u pacjentów z upośledzoną odpornością oraz u pacjentów z zespołem ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (ang. <i>systemic inflammatory response syndrome</i>, SIRS) i niedociśnieniem (silne rekomendacje, niskiej jakości dowody).</p> <p>Leczenie róży i cellulitisu</p> <p>1. Pacjenci z typowym przebiegiem cellulitisu, bez ogólnoustrojowych objawów infekcji powinni otrzymać antybiotyk, który jest aktywny w stosunku do paciorkowców (rekomendacje silne, jakość dowodów umiarkowana). Dla osób z objawami ogólnoustrojowymi infekcji wskazane są antybiotyki ogólnoustrojowe. W przypadku zakażenia MRSA niezbędnym jest podawanie antybiotyków dożylnie: wankomycyny lub innych antybiotyków wykazujących aktywność przeciwbakteryjną wobec MRSA i paciorkowcom (silne, umiarkowane). W przypadku pacjentów, u których zakażenie przebiega ciężko wskazane jest zastosowanie antybiotyku o szerokim spektrum działania (rekomendacje słabe, jakość dowodów średnia). W ciężkich infekcjach zalecane jest stosowanie wankomycyny w połączeniu z piperacyliną + tazobaktam lub imipenem/ meropenem.</p> <p>2. Czas leczenia powinien wynieść 5 dni, jednakże może zostać przedłużony w przypadku braku poprawy.</p> <p>3. Leczenie poza szpitalem jest wskazane dla pacjentów, u których nie występuje SIRS.</p> <p>Wytyczne wskazują substancje czynne stosowane w martwiczych zakażeniach skóry i tkanek miękkich wywołanych przez gatunki bakterii: <i>Staphylococcus</i> i <i>Streptococcus</i>, <i>Clostridium</i>, <i>Aeromonas hydrophila</i>, <i>Vibrio vulnificus</i>. W żadnym przypadku nie jest zalecane stosowanie gentamycyny. Jedynie w przypadku ciężkiej nadwrażliwości na penicylinę w przypadku mieszanych zakażeń wymienia się możliwość stosowania aminglikozydów.</p> <p>Gentamycyna zalecana jest do stosowania w nosaciznie, dżumie i tularemii.</p> <p>Poziom dowodów</p> <table border="1" data-bbox="316 1496 1476 2042"> <thead> <tr> <th data-bbox="316 1496 603 1594">Siła dowodów i jakość dowodów</th> <th data-bbox="603 1496 890 1594">Klarowność równowagi pomiędzy efektami pożądanymi i niepożądanymi</th> <th data-bbox="890 1496 1136 1594">Jakość metodologiczna dowodów (przykłady)</th> <th data-bbox="1136 1496 1476 1594">Implikacje</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="316 1594 603 1765">Silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości</td> <td data-bbox="603 1594 890 1765">Pożądane efekty wyraźnie przewyższają niepożądane efekty i vice versa</td> <td data-bbox="890 1594 1136 1765">Spójne dowody z prawidłowo przeprowadzonych RCT lub wyjątkowo mocne dowody z badań obserwacyjnych.</td> <td data-bbox="1136 1594 1476 1765">Rekomendacje mogą odnosić się do większości pacjentów w większości sytuacji.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="316 1765 603 2042">Silna rekomendacja, średniej jakości dowody</td> <td data-bbox="603 1765 890 2042">Pożądane efekty wyraźnie przewyższają niepożądane efekty i vice versa</td> <td data-bbox="890 1765 1136 2042">Dowody pochodzące z RCT z ważnymi ograniczeniami (brak spójności wyników, błędy metodologiczne, niebezpośrednie, lub brak precyzyjności) lub wyjątkowo silne dowody z badań obserwacyjnych.</td> <td data-bbox="1136 1765 1476 2042">Rekomendacje mogą odnosić się do większości pacjentów w większości sytuacji. Dalsze badania (jeśli zostaną przeprowadzone) mogą mieć istotny wpływ na pewność w oszacowaniach efektu i mogą zmienić oszacowania.</td> </tr> </tbody> </table>	Siła dowodów i jakość dowodów	Klarowność równowagi pomiędzy efektami pożądanymi i niepożądanymi	Jakość metodologiczna dowodów (przykłady)	Implikacje	Silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości	Pożądane efekty wyraźnie przewyższają niepożądane efekty i vice versa	Spójne dowody z prawidłowo przeprowadzonych RCT lub wyjątkowo mocne dowody z badań obserwacyjnych.	Rekomendacje mogą odnosić się do większości pacjentów w większości sytuacji.	Silna rekomendacja, średniej jakości dowody	Pożądane efekty wyraźnie przewyższają niepożądane efekty i vice versa	Dowody pochodzące z RCT z ważnymi ograniczeniami (brak spójności wyników, błędy metodologiczne, niebezpośrednie, lub brak precyzyjności) lub wyjątkowo silne dowody z badań obserwacyjnych.	Rekomendacje mogą odnosić się do większości pacjentów w większości sytuacji. Dalsze badania (jeśli zostaną przeprowadzone) mogą mieć istotny wpływ na pewność w oszacowaniach efektu i mogą zmienić oszacowania.
Siła dowodów i jakość dowodów	Klarowność równowagi pomiędzy efektami pożądanymi i niepożądanymi	Jakość metodologiczna dowodów (przykłady)	Implikacje										
Silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości	Pożądane efekty wyraźnie przewyższają niepożądane efekty i vice versa	Spójne dowody z prawidłowo przeprowadzonych RCT lub wyjątkowo mocne dowody z badań obserwacyjnych.	Rekomendacje mogą odnosić się do większości pacjentów w większości sytuacji.										
Silna rekomendacja, średniej jakości dowody	Pożądane efekty wyraźnie przewyższają niepożądane efekty i vice versa	Dowody pochodzące z RCT z ważnymi ograniczeniami (brak spójności wyników, błędy metodologiczne, niebezpośrednie, lub brak precyzyjności) lub wyjątkowo silne dowody z badań obserwacyjnych.	Rekomendacje mogą odnosić się do większości pacjentów w większości sytuacji. Dalsze badania (jeśli zostaną przeprowadzone) mogą mieć istotny wpływ na pewność w oszacowaniach efektu i mogą zmienić oszacowania.										

Silna rekomendacja, niskiej jakości dowody	Pożądanе efekty wyraźnіe przewyższają niepożądane efekty i vice versa	Dowody dla przynajmniej 1 krytycznego punktu końcowego pochodzące z badania obserwacyjnego, RCT z poważnymi wadami lub dowody pośrednie.	Rekomendacja może zostać zmieniona, gdy dostępne będą dane o wyższej jakości. Dalsze badania (jeśli zostaną przeprowadzone) mogą mieć istotny wpływ na pewność w oszacowaniach efektu i mogą zmienić oszacowania.
Silna rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów	Pożądanе efekty wyraźnіe przewyższają niepożądane efekty i vice versa	Dowody dla przynajmniej 1 krytycznego punktu końcowego pochodzące z niesystematycznej obserwacji klinicznej lub dowody w dużym stopniu pośrednie.	Rekomendacja może ulec zmianie, gdy dane o wyższej jakości staną się dostępne; wszystkie oszacowania dotyczące efektu w zakresie co najmniej 1 krytycznego wyniku są w znacznym stopniu niepewne.
Słaba rekomendacja, wysokiej jakości dowody	Pożądanе efekty równoważą niepożądane efekty	Spójne dowody z prawidłowo przeprowadzonych RCT lub wyjątkowo mocne dowody z bezstronnych badań obserwacyjnych.	Wybór najlepszego działania może się różnić w zależności od sytuacji lub od systemu wartości pacjenta lub społeczeństwa. Prowadzenie dalszych badań nie zmieni pewności co do przeprowadzonych oszacowań dotyczących efektu.
Słaba rekomendacja, średniej jakości dowody	Pożądanе efekty równoważą niepożądane efekty	Dowody z RCT mają poważne ograniczenia (niespójne wyniki, wady metodologiczne, dowody pośrednie lub nieprecyzyjne) lub wyjątkowo silne dowody z bezstronnych badań obserwacyjnych.	Alternatywne podejście może być lepsze dla niektórych pacjentów w pewnych okolicznościach. Dalsze badania (jeśli zostaną przeprowadzone) mogą mieć istotny wpływ na pewność w oszacowaniach efektu i mogą zmienić oszacowania.
Słaba rekomendacja, niskiej jakości dowody	Niepewność w szacunkach dotyczących pożądaných efektów, szkodliwości, obciążeń; pożądanе efekty, działania szkodliwe i obciążenia mogą być zrównoważone	Dowody dla przynajmniej 1 krytycznego punktu końcowego pochodzące z badania obserwacyjnego, RCT z poważnymi wadami lub dowody pośrednie.	Inne terapie alternatywne mogą być tak samo korzystne. Dalsze badania mogą mieć istotny wpływ na pewność w oszacowaniach efektu i mogą zmienić oszacowania.
Słaba rekomendacja, dowody o bardzo niskiej jakości	Duża niepewność w zakresie oszacowań dotyczących pożądaných efektów, szkodliwości i obciążeń; efekt pożądaný mogą nie być zrównoważone przez działania niepożądane	Dowody dla przynajmniej 1 krytycznego punktu końcowego pochodzące z niesystematycznej obserwacji klinicznej lub dowody w dużym stopniu pośrednie.	Inne rozwiązania alternatywne mogą być równie skuteczne. Wszystkie oszacowania dotyczące efektu w zakresie co najmniej 1 krytycznego wyniku są w znacznym stopniu niepewne.

Konflikt interesów: autorzy podali informacje o potencjalnych źródłach konfliktu interesów.

Źródło finansowania: Infectious Diseases Society of America

OOZN - ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek; PZP – pozaszpitalne zakażenia płuc, SIRS - zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej; MRSA - gronkowiec złocisty oporny na metycylinę, MSSA – gronkowiec złocisty wrażliwy na metycylinę

Podsumowanie rekomendacji – zakażenie układu moczowego

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje: polskie rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki zakażeń układu moczowego u dorosłych przygotowane w ramach Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków (NPOA 2015), rekomendacje europejskie: *Guidelines on Urological Infections European Association of Urology* (EAU 2015). Wszystkie wytyczne wskazują, iż nie należy leczyć antybiotykami bezobjawowego bakteriomoczu.

Żadne z odnalezionych wytycznych nie odnoszą się do populacji osób starszych.

W polskich wytycznych NPOA 2015 wskazano możliwość stosowania antybiotyków aminoglikozydowych, do których między innymi należy gentamycyna w leczeniu chorych z powikłanym ZUM w przypadku lokalnej lekooporności (umiarkowanie silna rekomendacja, oparta na opinii ekspertów, doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych). Gentamycyna wymieniana jest również jako lek podawany dożylnie u chorych na powikłane ZUM, inne niż zapalenie pęcherza moczowego (brak informacji o sile zaleceń). Europejskie wytyczne nie odnoszą się do możliwości stosowania gentamycyny w zakażeniach układu moczowego.

Podsumowanie rekomendacji – zapalenie płuc

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące leczenia pacjentów z pozaszpitalnym zapaleniem płuc: polskie - rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego 2016 (NPOA 2016), brytyjskie wytyczne - *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE 2014).

Wytyczne nie wymieniają możliwości stosowania gentamycyny w pozaszpitalnym zakażeniu płuc u osób dorosłych.

Podsumowanie rekomendacji – zakażenia skóry

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące leczenia pacjentów z zakażeniami skóry – polskie rekomendacje dotyczące stosowania antybiotyków w wybranych zakażeniach skóry i tkanek miękkich (NPOA 2012), w których opisano wytyczne dotyczące postępowania w antybiotykoterapii odleżyn i amerykańskie wytyczne - *Infectious Diseases Society of America* (IDSA 2014), w których wskazano zarówno wytyczne dotyczące leczenia niegroźnych infekcji skórnych, jak i zakażeń zagrażających życiu.

Polskie wytyczne w zakresie leczenia odleżyn wskazują, iż antybiotykoterapia doustna może być prowadzona jedynie w przypadku łagodnych infekcji. Wytyczne nie wskazują konkretnych substancji stosowanych w leczeniu, jednakże wskazują, iż przy wyborze antybiotyku należy mieć na względzie jego skuteczność względem szczepów bakteryjnych, przypuszczalnie powodujących zakażenie. Wytyczne w zakresie leczenia odleżyn oparte są jedynie na opiniach ekspertów.

W rekomendacji IDSA 2014 nie wskazano gentamycyny, jako terapii możliwej do zastosowania w leczeniu ropnych infekcji skóry i tkanek miękkich (ropnie skórne, czyraki, czyrak mnogi, zapalne torbiele naskórka), w leczeniu róży i cellulitisu. Aminoglikozydy mogą być stosowane w martwiczym zapaleniu skóry i tkanek miękkich, wywołanymi przez różne bakterie jedynie w przypadku ciężkiej nadwrażliwości na penicylinę. Gentamycyna zalecana jest natomiast do stosowania w nosaciznie, dżumie i tularemii.

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Gentamycyna** – brak rekomendacji.

Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- **Gentamycyna** – Podczas stosowania gentamycyny mogą wystąpić objawy ototoksyczności, zwłaszcza u dzieci, osób w podeszłym wieku i pacjentów z niewydolnością nerek. U osób z ciężką niewydolnością nerek i u pacjentów w podeszłym wieku (ponad 65 lat) należy dostosować dawkowanie leku do czynności nerek. Należy dbać o prawidłowe nawodnienie pacjenta (nefrotoksyczność gentamycyny jest częstsza, jeśli stężenie gentamycyny w surowicy stale przekracza 2 µg/ml, u osób w podeszłym wieku). Monitorowanie stężenia gentamycyny w surowicy jest zalecane szczególnie u osób w podeszłym wieku.

3.1.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2018.13), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 5. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Gentamicinum									
Gentamicin KRKA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 40 mg/ml	10 amp.po 1 ml	7,02	7,37	10,08	9,60	50%	5,28	0,24 g	3,17
Gentamicin KRKA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 40 mg/ml	10 amp.po 2 ml	14,04	14,74	19,19	19,19	50%	9,60	0,24 g	2,88

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD/PDD dla produktów leczniczych zawierających:

- Gentamicinum: 2,88 zł – 3,17 zł.

3.2. Zakażenia grzybicze

3.2.1. Opis choroby

Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0 – pełnia zdrowia; 1 – śmierć):

- inne grzybicze choroby skóry 0,006 (0,002–0,012).

[Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/record/global-burden-disease-study-2016-gbd-2016-disability-weights>]

Nie odnaleziono wskaźnika lat życia skorygowany niepełnosprawnością dla wskazania zakażenia grzybicze. W związku z czym zdecydowano o przedstawieniu wartości wskaźnika dla rozpoznania najbardziej zbliżonego do analizowanego.

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w polskiej populacji osób powyżej 70. roku życia dla innych chorób infekcyjnych wynosi: 0,7 (tys.).

[Źródło: WHO 2016, GBD 2016]

Definicja

Grzybice skóry i błon śluzowych to choroby zakaźne wywoływane przez grzyby chorobotwórcze. Większość zakażeń rozwija się u osób z upośledzoną odpornością i ma charakter zakażeń oportunistycznych. Tylko nieliczne rodzaje grzybów są bezwzględnie chorobotwórcze (*Histoplasma*, *Blastomyces*) i wywołują zakażenia także u ludzi z prawidłowym układem immunologicznym.

Zakażenia grzybicze dzieli się na powierzchowne (skóra i błony śluzowe) oraz głębokie (narządowe, układowe). Układowe zakażenia grzybicze mogą dotyczyć jednego lub więcej narządów, przybierając postać zakażenia uogólnionego przebiegającego z fungemią (obecność patogenu we krwi).

[Źródło: Biliński 2008, Flis 2012]

1) Grzybice powierzchniowe

Grzybica owłosionej skóry głowy – zmiany są powodowane zakażeniem różnymi dermatofitami (*Trichophyton tonsurans*, *T. entagrophytes*, *T. verruosum*, *T. violaceum*, *T. schoenleinii*, *Microsporum canis*, *M. audouinii*). Obraz kliniczny zależy jest od czynników wywołujących grzybicę.

Grzybica brody – powodowana jest na ogół przez dermatofity zoofilne. W obrazie klinicznym występują odgraniczone ostrozapalne guzy, bądź zlewające się ze sobą nacieczone krosty. Zlokalizowane na brodzie i wardze górnej u dorosłych mężczyzn. Infekcji grzybiczej zwykle towarzyszy powiększenie okolicznych węzłów chłonnych.

Grzybica skóry gładkiej – wywołwana jest przez wszystkie dermatofity zarówno zoofilne, antropofilne i geofilne. Typowe objawy kliniczne mają postać okrągłych rumieniowo-złuszczających zmian wyraźnie odgraniczonych od otoczenia.

Grzybica pachwin – zakażenie wywołwane jest głównie przez *Epidermophyton floccosum* rzadziej inne dermatofity: *Trichophyton rubrum* czy *Trichophyton mentagrophytes varietas interdigitale*. Są to szerzące się obwodowo zmiany rumieniowo-złuszczające o nieregularnym wielokolistym kształcie. Na obwodzie występują grudki i pęcherzyki.

Grzybica rąk – grzybica rąk niemal zawsze jest wtórna do grzybicy stóp skąd zwykle następuje jej przeniesienie. Najczęstszymi czynnikami etiologicznymi są *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes varietas interdigitale* rzadziej *Epidermophyton fl occosum*. Wykwity chorobowe lokalizują się zwykle na jednej dłoni. Podobnie jak grzybica stóp może przybierać różne postaci od potnicowej do maceracyjnej. Najczęstsza jest odmiana złuszczająca.

Grzybica stóp – wyróżnia się kilka odmian klinicznych grzybicy stóp w zależności od obrazu klinicznego: odmiana międzypalcowa (*varietas interdigitalis*) – zaczerwienienie i świąd, a następnie maceracja i pękanie naskórka, odmiana potnicowa (*varietas dyshydrotica*) – liczne pęcherzyki oraz mogą tworzyć się zlewne

ogniska wysiękowe, odmiana złuszcząca (*varietas desquamativa*) – ogniska złuszczenia lub nadmiernego rogowacenia.

[Źródło: Trzmiel 2011]

Grzybica paznokci – uważa się, że grzybica paznokci jest jedynie problemem kosmetycznym, ale może prowadzić do zapalenia tkanki łącznej (cellulitis) u osób starszych oraz do owrzodzeń stóp u pacjentów z cukrzycą.

[Źródło: Trzmiel 2011, Westberg 2015]

Zakażenia drożdżakowe – kandydozy – zakażenia drożdżakowe to zmiany zapalne błon śluzowych, skóry i paznokci o rozmaitym obrazie klinicznym. W przypadku załamania odporności mogą mieć charakter układowy. Z klinicznego punktu widzenia zakażenia drożdżakowe można podzielić na drożdżyce: błon śluzowych, skóry, paznokci i wałów paznokciowych oraz ziarniak drożdżakowaty i zakażenie lipofilnym drożdżakiem *Pityrosporum orbiculare* (łupież pstry).

[Źródło: Trzmiel 2011]

- Zapalenie drożdżakowe błon śluzowych – u osób w starszym wieku, które noszą uzupełnienia protetyczne, najczęściej występuje: przewlekła kandydoza zanikowa i zapalenie kątów ust, przewlekła kandydoza rzekomobłonicza oraz przewlekła kandydoza rozrostowa.
- Kandydoza przełyku – zapalenie przełyku wywołane drożdżakiem *Candida albicans* daje charakterystyczny obraz endoskopowy, w postaci biało-żółtawych płytek na zaczerwienionej błonie śluzowej. Charakterystycznymi objawami kandydozy przełyku są ból przy połykaniu (odynofagia) i dysfagia. Rzadziej występuje samoistny ból zamostkowy czy ból w nadbrzuszu. Kandydozie przełyku rzadko towarzyszą objawy ogólne (np. gorączka). Do rozwoju zakażenia przełyku szczególnie predysponowani są między innymi pacjenci leczeni z powodu nowotworów układu limfatycznego i krwiotwórczego. Dodatkowymi czynnikami ryzyka kandydozy przełyku są stosowanie inhibitorów pompy protonowej oraz współistniejące choroby przełyku (np. achalazja). Do rzadkich powikłań choroby należą: krwawienie, perforacja, wytworzenie przetoki przełykowo-aortalnej bądź też rozsiew zakażenia.
- Kandydoza żołądka i jelit – zakażenia grzybicze prawie zawsze mają charakter wtórny do wcześniej istniejących w żołądku zmian patologicznych i najczęściej dotyczą pacjentów z chorobami nowotworowymi. W przebiegu kandydozy żołądka i jelit najczęściej stwierdza się owrzodzenia, rzadziej występują powierzchowne nadżerki, białawe płytki bądź błony rzekome. Objawy kliniczne z reguły są niespecyficzne. Należą do nich biegunka, nudności, wymioty, wzdęcia i bóle brzucha oraz krwawienie z przewodu pokarmowego.
- Kandydoza skóry okolicy odbytu – zakażenia w tej lokalizacji mają charakter infekcji powierzchownych i towarzyszy im często intensywny odczyn rumieniowy oraz maceracja skóry. Najczęstszym powikłaniem jest szerzenie się zakażenia w obrębie skóry krocza bądź kanału odbytu.

[Źródło: Rogalski 2010]

- Drożdżyce skóry – może wystąpić pod kilkoma postaciami klinicznymi, z których najczęściej występuje drożdżyca wyprzeniowa fałdów skórnych. Lokalizuje się w fałdach pachwinowych i ich okolicach, fałdach podsutkowych i w fałdach na brzuchu, szczególnie u osób otyłych. W miejscach tych stwierdza się ostry lub podostry stan zapalny z bardzo wyraźnym ścienieniem.
- Drożdżyca paznokci i wałów paznokciowych – drożdżaki wnikające w szczeliny między wałem paznokciowym a płytką powodują stan zapalny, objawiający się obrzękiem, bolesnością i wydzieliną ropną. Utrzymuje się często przez wiele miesięcy i wykazuje okres remisji i zaostrzeń. Płytki paznokciowe ulegają częściowemu zniszczeniu, są pobruzdowane, szarobrunatne, tracą połysk, rozwarstwiają się i oddzielają od macierzy.
- Łupież pstry – wywołany przez *Pityrosporum orbiculare*. W obrazie klinicznym dominują różowobrunatne lub żółtobrunatne, lekko złuszczące się plamy o powierzchni od kilku milimetrów do dużych zlewających się ognisk. Występują głównie na klatce piersiowej, plecach i karku.
- Zapalenie drożdżakowe sromu i pochwy i zapalenie drożdżakowe żołądki i napletka – Choroba jest spowodowana najczęściej zakażeniami *C. albicans*, *C. glabrata* i *C. tropicalis*. Błona śluzowa warg sromowych i pochwy jest zaczerwieniona i obrzęknięta, z obecnością białawych serowatych nalotów. Występują upławy oraz silny świąd. Stan zapalny ze śluzówki pochwy i sromu może przejść na krocze fałdy pachwinowe, gdzie dochodzi do maceracji, rozwoju pęcherzyków i krost. U mężczyzn

zapalenie żołądki i nadżerek objawia się zaczerwienieniem z obecnością pęcherzyków i płytkich nadżerek.

[Źródło: Trzmiel 2011]

Zakażenia wywołane przez grzyby pleśniowe

Występują głównie u ludzi w starszym wieku w obrębie paznokci dużych palców stóp i zwykle nie dają żadnych dolegliwości, dlatego też chorzy z tym problemem rzadko zgłaszają się do lekarza.

Zakażenia grzybami pleśniowymi dotyczą najczęściej paznokci, rzadziej skóry. Są spowodowane najczęściej przez grzyby z rodzaju *Aspergillus* oraz gatunek *Scopulariopsis brevicaulis*, który wywołuje akauliozę paznokci lub skóry. Zakażenia skóry i paznokci mogą być również wywołane przez grzyby z rodzaju *Acremonium*, *Alternaria*, *Chrysosporium*, *Cladosporium*, *Chaetomium*, *Fusarium*, *Mucor*, *Penicillium*, *Rhizopus*. Zwykle atakują one skórę zmienioną chorobowo, w miejscach owrzodzeń, nadżerek, oparzeń czy maceracji.

Grzyby z rodzaju *Aspergillus* wywołują głównie grzybicę układową w przebiegu, której w około 5% przypadków dochodzi do rozwoju zmian skórnych. Do pierwotnej aspergilozy skórnej dochodzi rzadko.

Grzyby z rodzaju *Fusarium* wywołują głównie grzybice układowe, ale czasami spotykamy również ogniskowe zakażenia skóry wywołane tymi grzybami. Mają one najczęściej charakter kolonizacji owrzodzeń kończyn dolnych. *Fusarium solani* i *Fusarium oxysporum* infekuje przestrzenie międzypalcowe stóp. Najczęstszymi patogenami tego rodzaju są gatunki: *F. oxysporum*, *F. moniliforma*, *F. solani*, *F. dimerum*.

[Źródło: Trzmiel 2011]

2) Grzybice inwazyjne

Wspólną cechą kandydoz inwazyjnych jest wnikanie komórek grzybów do naczyń krwionośnych z następczą fungemią i zajęciem innych narządów. Kandydoza inwazyjna teoretycznie może dotyczyć każdego narządu. Wyróżnia się 4 główne formy kandydozy inwazyjnej, mogące współistnieć u jednego pacjenta:

- kandydemię,
- ostrą rozsianą kandydozę,
- przewlekłą rozsianą kandydozę (kandydozę wątrobowo-śledzionową),
- kandydozę narządową.

Zmiany charakterystyczne dla wszystkich form rozsianej kandydozy mogą lokalizować się w obrębie narządów układu pokarmowego.

[Źródło: Rogalski 2010]

Kandydemia

Kandydemia dotyczy zakażenia ogólnoustrojowego grzybami z gatunku *Candida* (dodatni posiew krwi świadczący o zakażeniu).

Obraz kliniczny zależy od zakresu infekcji (zmiany skórne mogą również pojawiać się podczas rozsiewu drogą krwi): zakażenia błon śluzowych (pleśniawki), miejscowe zakażenia skóry, zakażenie układu oddechowego, grzybica paznokci oraz zanokcica, przewlekła śluzówkowo-skórna kandydoza, kandydoza pęcherza moczowego, kandydoza nerek (ropnie nerek, martwica brodawkowata lub fungus ball moczowodu albo miedniczek nerkowych), zapalenie otrzewnej wywołane *Candida* (może prowadzić do kandydozy krwiotwórczej), kandydoza ośrodkowego układu nerwowego (objawy podobne do bakteryjnego zapalenia opon mózgowych), kandydoza serca (przypomina bakteryjne zapalenie wsierdzia, z gorączką oraz nowym lub zmiennym szmerem serca), kandydoza krwiopochodna oka (zapalenia naczyńki, siatkówki i wewnętrzne oka), zakażenie kości i stawów wywołane *Candida* (kręgowo zapalenie szpiku z miejscowym bólem i niską gorączką).

[Źródło: Szczeklik 2014, AWA Voriconazol 2015]

Rozsiana kandydoza

Objawy kliniczne rozsianej kandydozy najczęściej nie są charakterystyczne. Należą do nich: gorączka będąca często jedynym objawem kandydozy inwazyjnej, zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS, systemic inflammatory response syndrome), zespół niewydolności wielonarządowej (MODS, *multiple organ dysfunction syndrome*). Wymienione objawy najczęściej występują mimo stosowanej antybiotykoterapii o szerokim spektrum.

Niezależnie od objawów ogólnoustrojowych dla kandydozy rozsianej charakterystyczne jest powstawanie zmian skórnych (m.in. wysypka gruboguzkowa, grudki) i zmian w siatkówce widocznych w badaniu dna oka.

W przebiegu ostrych postaci inwazyjnej kandydozy najczęściej dochodzi również do powstawania mikroropni (wielkości 1–5 mm), które mogą się lokalizować we wszystkich narządach. Należy również pamiętać, że w każdym przypadku potwierdzonej kandydemii leczenie powinno się rozpocząć w ciągu 24 godzin od uzyskania dodatniego wyniku posiewu.

[Źródło: Rogalski 2010]

Epidemiologia

Najbardziej rozpowszechniona jest grzybica stóp, oceniana na 15-30% w całej populacji.

Grzybica paznokci występuje u 10% osób w populacji ogólnej, ale jest częstsza u osób starszych; jej częstość występowania wynosi 20% u osób > 60. r.ż. oraz 50% u osób > 70. r.ż. Wzrastająca częstość pojawiania się tego schorzenia u osób starszych jest związana z występowaniem chorób naczyń obwodowych, zaburzeń immunologicznych oraz cukrzycy. Ryzyko grzybicy paznokci jest 1,9-2,8 x większe u osób z cukrzycą w porównaniu z populacją ogólną.

Gatunek *Candida* jest najczęstszą przyczyną zakażeń grzybiczych (70-90% wszystkich przypadków) i stanowi od 5% do 15% leczonych infekcji ogółem. Szacuje się, że 25-50% osób zdrowych jest nosicielami *Candida*, która stanowi części normalnej flory jamy ustnej. Dostępne dane epidemiologiczne wskazują, że 5-10/1000 pacjentów z grup wysokiego ryzyka (choroby nowotworowe, neutropenia, zabiegi operacyjne układu pokarmowego, wcześniaki, pacjenci powyżej 70 r.ż.) ulegnie zakażeniu układu krwionośnego wywołane przez *Candida* (8-10% zakażeń szpitalnych krwi).

Drożdżakowe zapalenie pochwy i sromu (*Vulvo Vaginal Candidiasis* – VVC) jest po waginozie bakteryjnej drugą co do częstości występowania nieprawidłowością związaną z zaburzeniem biocenozy pochwy u kobiet. Większość kobiet doświadczy co najmniej jednego objawowego epizodu VVC w ciągu życia, a 40-50% będzie leczona z tego powodu więcej niż dwa razy. Odsetek pacjentek zgłaszających w ciągu roku 3-4 krotnie nawroty dolegliwości na tle kolonizacji pochwy i sromu przez drożdżaki wynosi od 5–10% populacji kobiet z VVC.

[Źródło: AWA Voriconazol 2015, Murray 2011, Szczeklik 2014, FUNGINOS 2006, Jabłońska 2008, SZE PTG 2008, SZE PTG 2011, Westerberg 2015]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Rokowanie zależy od postaci kandydozy. W postaci skórnej i śluzówkowej rokowanie jest dobre, natomiast w narządowej i rozsianej – poważne. W kandydozie wątroby i śledziony ryzyko zgonu jest bardzo duże. Śmiertelność w przypadku kandydemii wynosi od 20-40%.

W wyniku nadmiernego rozrostu drożdżaków, w szczególności w przewodzie pokarmowym, dochodzi do zaburzeń w układzie odpornościowym, wchłaniania witamin i minerałów, a niebezpieczne toksyny pochodzące z metabolizmu grzybów i bakterii łatwo dostają się do krwiobiegu poprzez nieszczelną barierę jelitową. Efektem kandydozy mogą być choroby autoimmunologiczne, zaburzenia hormonalne, a także zaburzenia funkcjonowania układu nerwowego.

[Źródło: Szczeklik 2017]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Celem leczenia jest eradykacja infekcji. Leczenie różni się w zależności od nasilenia zmian, odpowiedzialnego za nie mikroorganizmu, a także kwestii związanych z działaniami niepożądanymi oraz interakcjami lekowymi.

[Źródło: Staniszewska 2014, Westberg 2015]

3.2.2. Rekomendacje kliniczne

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania następujących substancji czynnych:

- Fluconazolum – grupa farmakologiczna: leki przeciwgrzybicze stosowane ogólnie (pochodne triazolu); podanie doustne,
- Itraconazolum – grupa farmakologiczna: leki przeciwgrzybicze stosowane ogólnie (pochodne triazolu); podanie doustne,
- Miconazolum + Mazipredonum – grupa farmakologiczna: leki przeciwgrzybicze do stosowania miejscowego (pochodne imidazolu i triazolu), podanie na skórę,

- Terbinafinum – grupa farmakologiczna: leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, podanie doustne,
- Clotrimazolum – grupa farmakologiczna: preparaty zawierające leki przeciwzakaźne i antyseptyki, z wyłączeniem preparatów złożonych zawierających kortykosteroidy, podanie dopochwowe,
- Miconazolum – grupa farmakologiczna: preparaty zawierające leki przeciwzakaźne i antyseptyki, z wyłączeniem preparatów złożonych zawierających kortykosteroidy, podanie dopochwowe.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- guidance.nice.org.uk/CG
- scholar.google.pl
- oraz strony internetowe polskich i zagranicznych towarzystw naukowych.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 5-6 kwietnia 2017 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Wytyczne praktyki klinicznej dot. zakażeń grzybiczych

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
SM PTD 2015 (Polska)	<p>Przy wyborze leku przeciwgrzybiczego należy brać pod uwagę lokalizację zakażenia oraz czynniki predysponujące do wystąpienia grzybicy.</p> <p><u>Grzybica dermatofitowa paznokci – leczenie ogólne</u></p> <p>Terapią z wyboru jest doustne podawanie jednego z dwóch leków przeciwgrzybiczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • itrakonazolu – podawany doustnie w dawce 200 mg/ dobę przez 6 tyg. w grzybicy paznokci rąk i przez 12 tyg. w grzybicy paznokci stóp; najczęściej jednak lek ten zaleca się stosować metodą pulsową, inaczej zwaną cykliczną (2 × 200 mg/dobę przez 1 tydzień w miesiącu) – w grzybicy paznokci rąk ordynowane są 2, a w grzybicy paznokci stóp 3 pulsy; • terbinafiny – podawana osobom dorosłym doustnie w dawce 250 mg/dobę przez 6 tygodni w grzybicy paznokci rąk i 12 tygodni w grzybicy paznokci stóp. <p>Flukonazol jest obecnie rzadko stosowany ze względu na wyraźnie gorsze wyniki leczenia w porównaniu z itrakonazolem i terbinafiną. Flukonazol w grzybicy dermatofitowej paznokci jest podawany znacznie dłużej niż dwa pozostałe leki (co najmniej 3 miesiące w przypadku grzybicy paznokci rąk i od 6 do nawet 12 miesięcy w przypadku grzybicy paznokci stóp). Zaleca się stosowanie go w jednorazowej dawce 150 mg/tydzień, przy czym podawanie większej dawki (300–450 mg/tydzień) zwiększa jego stężenie w płytce i skuteczność terapii.</p> <p>U ludzi starszych po 3 miesiącach leczenia itrakonazolem lub terbinafiną i miesięcznej obserwacji po terapii w przypadku utrzymującego się dodatniego badania mikologicznego wskazany jest dodatkowy puls itrakonazolu lub podawanie przez miesiąc terbinafiny.</p> <p><u>Grzybica dermatofitowa paznokci – leczenie skojarzone</u></p> <p>U chorych z rozległą grzybicą paznokci, u osób w starszym wieku oraz w razie niepowodzenia wcześniej przeprowadzonego leczenia doustnymi lekami przeciwgrzybiczymi korzystne jest zalecenie tzw. leczenia skojarzonego. Poniżej opisano kilka metod skojarzonej kuracji przeciwgrzybiczej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sekwencyjna terapia itrakonazolem i terbinafiną – podawanie przez miesiąc terbinafiny po 2 pulsach itrakonazolu. Skuteczność takiej kuracji nie odbiega jednak od skuteczności standardowo podawanego itrakonazolu czy terbinafiny. • Skojarzenie doustnych leków przeciwgrzybiczych z aplikowanymi na płytki paznokciowe lakierami przeciwgrzybiczymi. • Kojarzenie doustnych preparatów przeciwgrzybiczych z lekami rozszerzającymi obwodowe naczynia krwionośne - metoda ta polega na łączeniu doustnych leków przeciwgrzybiczych z pentoksyfiliną, podawaną doustnie 2 razy dziennie po 400 mg przez okres kuracji przeciwgrzybiczej. Pentoksyfilina poprawia obwodowe ukrwienie tkanek, co ułatwia przenikanie doustnych leków przeciwgrzybiczych do dystalnych części kończyn. Ma to szczególne znaczenie u starszych osób z zaburzeniami krążenia obwodowego kończyn dolnych. • Kojarzenie zabiegowego usunięcia paznokci z ogólnym i miejscowym leczeniem przeciwgrzybiczym – metoda ta polega na kojarzeniu chirurgicznego lub ablacyjnego usunięcia zakażonych płytek paznokciowych z podawaniem w sposób ciągły przez miesiąc po zabiegu itrakonazolu w dawce 200 mg/dobę lub terbinafiny w dawce 250 mg/dobę oraz starannym miejscowym leczeniem przeciwgrzybiczym do czasu pełnego odrostu paznokci. Postępowanie to jest bardzo skuteczne, ale kosztowne i uciążliwe dla chorych, dlatego zalecane jest jedynie w przypadkach niepowodzeń zachowawczych metod leczenia. <p><u>Grzybica stóp – leczenie ogólne</u></p> <p>Grzybica stóp bez współistniejącej grzybicy paznokci nie wymaga zwykle ogólnego leczenia przeciwgrzybiczego. Leczenie ogólne jest zalecane w przypadkach bardziej rozległych i uporczywych. Stosuje się itrakonazol w dawce 200 mg/dobę przez 7 dni, flukonazol w dawce 150 mg/tydzień przez 4–6 tygodni i terbinafinę w dawce 250 mg/dobę przez 2 tygodnie.</p> <p><u>Grzybica skóry owłosionej</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>1) Grzybica drobnozarodnikowa (mikrosporiaza)</p> <p>Rekomendowane jest leczenie skojarzone – ogólne i miejscowe. Leczenie ogólne obejmuje następujące leki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • – terbinafina – przez 2 mies. w dawce 250 mg/ dobę u osób dorosłych, • – itakonazol – od 16. roku życia w sposób ciągły przez 8 tygodni w dawce 200 mg/dobę, • – flukonazol – przez 8 tygodni u osób dorosłych w dawce 100 mg/dobę, • – grzeofulwina – w dawce 20–25 mg/kg m.c./dobę przez 8–12 tygodni. <p>Leczenie miejscowe polega na: depilacji włosów, przecieraniu ognisk chorobowych 3-procentowym spirytusem rezorcynowym, apl kowaniu preparatów azolowych, cyklopiroksu lub amorolfiny w maści lub kremie, stosowaniu 2 razy w tygodniu przez cały okres leczenia szamponów przeciwgrzybiczych zawierających cyklopiroks, ketokonazol czy ekonazol.</p> <p>2) Grzybica strzygąca głowy owłosionej (trichofytiaza)</p> <p>Leczenie ogólne – terapia jest zwykle przedłużona do 16 tygodni; u osób od 16. roku życia także itakonazol w dawkach jak w m krosporiazie.</p> <p><u>Grzybica pachwin</u></p> <p>Leczenie zależy głównie od rozległości zmian i obecności nasilonego stanu zapalnego. Przy zmianach rozległych i sączących wskazane jest doustne podawanie przez 2 tyg. itakonazolu w dawce 100 mg/dobę, terbinafiny w dawce 250 mg/dobę lub flukonazolu w dawce 100 mg/dobę. W leczeniu miejscowym przy nasilonym stanie zapalnym bardzo korzystne działanie wywiera cyklopiroks w kremie lub pochodne imidazolowe w połączeniu z glikokortykosteroidami. Po ustąpieniu stanu zapalnego stosuje się kremy zawierające pochodne imidazolowe bez dodatku gl kokortykosteroidów.</p> <p><u>Grzybica skóry gładkiej</u></p> <p>Leczenie polega jedynie na terapii miejscowej w przypadku zmian niezbyt rozległych. Aplikowane są maści i kremy zawierające szereg preparatów azolowych oraz cyklopiroks, terbinafinę lub amorolfinę. U chorych z rozległymi zmianami oraz w grzybicy dermatofitowej rąk zaleca się itakonazol w dawce 200 mg/dobę lub terbinafinę w dawce 250 mg/dobę (przez 2–4 tyg.) i flukonazol w dawce jednorazowej 150–300 mg/tydzień przez 4 tyg.</p> <p><u>Drożdżycza wyprzeniowa fałdów skórnych</u></p> <p>Leczenie ogólne jest zalecane w przypadku nasilonych objawów zapalnych i maceracji naskórka w głębi fałdów. Podawany jest zwykle doustnie itakonazol w dawce 100 mg/dobę lub flukonazol również w dawce 100 mg/dobę przez 2 tyg.</p> <p><u>Drożdżycza paznokci i wałów paznokciowych</u></p> <p>Leczenie ogólne zaleca się w przypadku zmian przewlekłych i w drożdżycy płytek paznokciowych – rekomendowane jest doustne podawanie flukonazolu w dawce 100 mg/dobę lub itakonazolu w dawce 100–200 mg/dobę. Terapię tę prowadzi się zwykle w przypadku zakażenia drożdżakowego wałów paznokciowych przez 2–4 tyg., natomiast w drożdżycy płytek paznokciowych przez 3–6 miesięcy, łącząc je z zewnętrznym stosowaniem roztworów i kremów przeciwgrzybiczych.</p> <p><u>Drożdżycza błon śluzowych jamy ustnej i kącików ust</u></p> <p>Leczenie ogólne jest rekomendowane w zmianach bardziej nasilonych i przewlekłych lub bardzo uciążliwych. Wtedy zaleca się, oprócz terapii miejscowej, także doustne podawanie przez 2–4 tyg. flukonazolu w dawce 100 mg/dobę lub itakonazolu w dawce 100–200 mg/dobę.</p> <p><u>Drożdżycza narządów płciowych – sromu i pochwy</u></p> <p>Leczenie miejscowe polega na stosowaniu antybiotyków polienowych i preparatów imidazolowych w postaci tabletek, globulek dopochwowych, żelów i kremów, takich jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nystatyna – 1 tabletkę dopochwowo (vaginalis – vag.) po 100 000 j. przez 21–42 dni, • natamycyna – 1–2 tabletki vag. po 25 mg przez 10–14 dni lub 1 globulka vag. po 100 mg przez 3 dni, • klotrimazol – 1% krem przez 7–14 dni, 1 tabletkę vag. po 100 mg przez 7 dni lub 1 tabletkę vag. po 500 mg jednorazowo, • ekonazol – 1% krem przez 14 dni, 1 globulka vag. po 150 mg przez 3 dni, • mikonazol – 2% krem przez 10 dni, 1 globulka vag. po 100 mg przez 7 dni, 1 globulka vag. po 200 mg przez 3 dni, 1 globulka vag. po 1200 mg jednorazowo, • izokonazol – 2 globulki vag. po 300 mg jednorazowo, • tiokonazol – 1 globulka vag. po 300 mg jednorazowo. <p>Leczenie ogólne polega na podawaniu doustnym itakonazolu w dawce 2 razy 2 kapsułki po 100 mg przez 1 dzień lub 2 razy 1 kapsułkę po 100 mg przez 3 dni lub flukonazolu w dawce 1 tabletkę po 150 mg jednorazowo lub w 3 dawkach po 150 mg, a w przypadku nawrotu – 100 mg przez 7 dni lub do czasu ustąpienia objawów zakażenia.</p> <p><u>Drożdżycza narządów płciowych – żołędzi i napletka</u></p> <p>W leczeniu miejscowym drożdżakowego zapalenia żołędzi i napletka bardzo korzystne działanie wykazują preparaty azolowe (np. izokonazol) lub natamycyna w połączeniu z glikokortykosteroidami. W zmianach bardziej rozległych i uporczywych zaleca się dodatkowo doustne podawanie przez 7 dni flukonazolu lub itakonazolu w dawce po 100 mg/dobę.</p> <p><u>Łupież pstry</u></p> <p>W przypadkach bardziej uporczywych wskazane jest doustne podawanie flukonazolu lub itakonazolu w dawce po</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>100 mg/dobę przez 2 tyg.</p> <p><u>Zakażenie grzybami pleśniowymi</u></p> <p>Leczenie ogólne stosowane jest rzadko – lekiem z wyboru jest itrakonazol podawany przez 3 mies. metodą pulsową wraz z pentoksyliną, podawaną doustnie w dawce 400 mg/dobę 2 razy / dzień przez cały okres kuracji.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p>
NPOA 2015 (Polska)	<p>Leczenie zakażeń grzybiczych o etiologii <i>Candida spp.</i></p> <p><u>Zakażenie układu moczowego</u></p> <p>1) <u>Bezobjawowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych bez objawów zakażenia i bez czynników sprzyjających zakażeniu, kandyduria powinna ustąpić samoistnie w okresie kilku tygodni – kilku miesięcy; leczenie nie jest zalecane, należy jedynie rozważyć wykonanie kontrolnego posiewu moczu. • U pacjentów bez objawów, ale z obecnością czynników ryzyka zakażenia, kandyduria może ustąpić po ich modyfikacji lub ustąpieniu: usunięciu lub wymianie cewnika, normalizacji stężenia glukozy, zakończeniu antybiotykoterapii; leczenie nie jest konieczne, gdyż konsekwencje długotrwałej kandydury są znikome i nie wykazano przewagi leczenia nad stosowaniem placebo. • Leczenie powinno zostać zarezerwowane dla chorych, u których stwierdzone jest zakażenie nerek lub układu zbiorczego lub istnieją silne przesłanki sugerujące uogólnione zakażenie. • Leczenie powinno zostać zastosowane u pacjentów wysokiego ryzyka uogólnienia zakażenia, do których należą m.in. pacjenci z neutropenią lub chorzy poddawani zabiegom urologicznym. • U chorych z neutropenią należy zastosować leczenie jak w przypadku inwazyjnego zakażenia grzybiczego (kandydemii). • U pacjentów z bezobjawową kandydurią, którzy będą poddani zabiegom urologicznym, należy zastosować flukonazol w dawce 200-400 mg/dobę lub amfoterycynę B w dawce 0,3-0,6 mg/kg/dobę przez kilka dni przed i kilka dni po zabiegu. <p>2) <u>Objawowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów, u których kandyduria może być objawem uogólnionego zakażenia, należy wdrożyć leczenie jak w inwazyjnym zakażeniu grzybiczym opisanym poniżej. • W przypadku leczenia zakażenia układu moczowego należy brać pod uwagę zróżnicowane stężenia aktywnych postaci leków przeciwgrzybiczych w moczu: <ul style="list-style-type: none"> ○ azole: jedynie flukonazol uzyskuje stężenie terapeutyczne; stężenia ketokonazolu, worikonazolu i posakonazolu są zbyt niskie, aby spowodować wyleczenie; ○ amfoterycyna B: jedynie klasyczna postać amfoterycyny B osiąga stężenia terapeutyczne w moczu, pozostałe trzy formy lipidowe amfoterycyny, dostępne w Polsce, mają zbyt niskie stężenia, aby spowodować wyleczenie; ○ echinokandyny: zbyt niskie stężenia, brak wystarczających badań klinicznych; ○ flucytozyna: może być stosowana w leczeniu w wyjątkowych sytuacjach, gdy szczep <i>Candida spp.</i> jest oporny na flukonazol, ze skutecznością około 70%. • Zapalenie pęcherza moczowego: <ul style="list-style-type: none"> ○ Szczepy <i>Candida spp.</i> wrażliwe na flukonazol: <ul style="list-style-type: none"> – flukonazol 1 x 200-400 mg/dobę przez 2 tyg. ○ Szczepy <i>Candida spp.</i> odporne na flukonazol <ul style="list-style-type: none"> – amfoterycyna B dożylnie 0,3-1 mg/kg/dobę: dawka jednorazowa jest wystarczająca do wyleczenia ok. 70% zakażeń, – amfoterycyna B – płukanie pęcherza moczowego: 50 mg rozpuszczone w 1 litrze sterylnej wody (stężenie 50 mg/ml) przez 7 dni; skuteczność ok. 90%; ryzyko nawrotów; ryzyko nadkażenia bakteryjnego podczas płukania, – flucytozyna przez 7-10 dni. • Odmiedniczkowe zapalenie nerek <ul style="list-style-type: none"> ○ flukonazol 1 x 200-400 mg/dobę przez 2 tyg. ○ amfoterycyna B 1 x 0,5-0,7 mg/kg/dobę przez 2 tyg. <p><u>Drożdżakowe zapalenie sromu i pochwy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W zakażeniach niepowikłanych zalecane jest stosowanie środków miejscowo lub jednorazowe podanie flukonazolu 150 mg. <p><u>Zakażenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zalecane jest stosowanie miejscowe klotrimazolu lub nystatyny, ewentualnie flukonazolu 1 x 100-200 mg/dobę; w cięższych zakażeniach zalecane jest stosowanie flukonazolu. Czas leczenia 7-14 dni. <p><u>Zakażenie przełyku</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Flukonazol 1 x 200-400 mg – czas leczenia 14-21 dni. • W przypadku izolacji <i>Candida spp.</i> opornych na flukonazol – stosować echinokandynę lub amfoterycynę B. <p><u>Kandydemia (zakażenie krwi) u pacjenta bez neutropenii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Flukonazol dawka nasycająca w 1. dobie 800 mg i następnie 1 x 400 mg/dobę. • Jeżeli do zakażenia doszło u pacjenta wcześniej otrzymującego flukonazol lub skolonizowanego przez szczep <i>Candida spp.</i> oporny na flukonazol lub stan chorego jest ciężki, należy podać echinokandynę lub amfoterycynę B do czasu weryfikacji mykogramem. • Zalecane usunięcie lub wymiana linii naczyniowej centralnej. • Czas leczenia > 14 dni od ustąpienia objawów i uzyskania ujemnych wyników posiewów krwi.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																		
	<ul style="list-style-type: none"> Zalecane przynajmniej jednokrotne badanie dna oka. <p><u>Konflikt interesów</u>: nie podano informacji</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: środki będące w dyspozycji Ministra Zdrowia w ramach programu zdrowotnego pn.: „Narodowy Program Ochrony Antybiotyków na lata 2011–2015”</p>																		
<p>ESCMID 2012 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczą diagnostyki i leczenia kandydoz</p> <p><u>Kandydemia</u></p> <p>W leczeniu celowanym silnie rekomenduje się wykorzystanie echinokandyn (siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I). Słabiej rekomenduje się wykorzystanie liposomalnej amfoterycyny B lub worykonazolu (siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I), natomiast najslabiej rekomenduje się wykorzystanie flukonazolu (siła rekomendacji: C, poziom dowodów: I), poza leczeniem <i>C. parapsilosis</i>.</p> <p>W przypadku niepowiklanej kandydemii zaleca się leczenie trwające przez 14 dni od jej zakończenia (siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II). Koniec zakażenia stwierdza się po codziennym posiewie krwi aż do uzyskania negatywnego wyniku (siła rekomendacji: B, poziom dowodów: III). W celu wykrycia zajęcia narządów, należy wykonać echokardiografię przezprzełykową i oftalmoskopię (siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II). Przejście na leczenie doustne można rozważyć po 10 dniach terapii dożylniej.</p> <p><u>Zakażenie dróg moczowych</u></p> <p>Bezobjawowa kandyduria nie powinna być leczona (siła rekomendacji: A, poziom dowodów: II), natomiast objawowe zapalenie pęcherza moczowego należy leczyć flukonazolem, jeśli wykazano lekowrażliwość (siła rekomendacji: C, poziom dowodów: I). „Kulki” grzybicze (zbudowane z konglomeratów grzybów) w miedniczce nerkowej lub pęcherzu moczowym wymagają interwencji chirurgicznej (siła rekomendacji: A, poziom dowodów: III). Do leczenia odmiedniczkowego zapalenia nerek zaleca się flukonazol (siła rekomendacji: A, poziom dowodów: III) oraz amfoterycynę B na bazie lipidów (siła rekomendacji: A, poziom dowodów: III) w monoterapii lub w skojarzeniu z flucytozyną.</p> <p><u>Kandydoza oka</u></p> <p>W kandydozie gałki ocznej, zalecane jest leczenie liposomalną amfoterycynę B w monoterapii lub w skojarzeniu z flucytozyną, gdy dane na temat lekooporności nie są dostępne. W przypadku stwierdzenia braku lekooporności flukonazol lub worykonazol są lekami z wyboru. W przypadku zajęcia ciała szklistego zaleca się witrektomię i wstrzyknięcie amfoterycyny B do ciała szklistego oprócz terapii ogólnoustrojowej.</p> <p><u>Kandydoza kości i stawów</u></p> <p>Leczenie zapalenia kości i szpiku, zapalenia kręgosłupa lub zapalenia stawów za pomocą flukonazolu jest zalecane, jeśli gatunki grzybów są lekowrażliwe (siła rekomendacji: A, poziom dowodów: II). Terapia flukonazolem może być poprzedzona fazą indukcji amfoterycyną B na bazie lipidów (siła rekomendacji: A, poziom dowodów: II). W przypadku pacjentów z protezą stawów, jeśli nie ma możliwości jej usunięcia, wskazana jest supresyjna terapia flukonazolem przez całe życie (siła rekomendacji: A, poziom dowodów: III).</p> <p>Siła rekomendacji:</p> <table border="1" data-bbox="336 1234 1461 1361"> <thead> <tr> <th>Kategoria</th> <th>Siła zaleceń</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Zdecydowane poparcie dla wykorzystania rekomendacji</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Umiarkowane poparcie dla wykorzystania rekomendacji</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Marginalne poparcie dla wykorzystania rekomendacji</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>Poparcie dla nie wykorzystywania rekomendacji</td> </tr> </tbody> </table> <p>Jakość dowodów:</p> <table border="1" data-bbox="336 1384 1461 1592"> <thead> <tr> <th>Kategoria</th> <th>Siła zaleceń</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>dowody pochodzące z więcej niż 1 badania naukowego przeprowadzonego z randomizacją i kontrolowanego</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>dowody pochodzące z więcej niż 1 właściwie przeprowadzonego badania naukowego, bez randomizacji, dowody z badań kohortowych lub klinicznych kontrolowanych (najlepiej z więcej niż 1 ośrodka), dowody z badań przeprowadzonych w sposób niekontrolowany, ale z bardzo wyraźnymi wynikami</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>oparte na opinii ekspertów, doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Konflikt interesów</u>: autorzy przedstawili deklarację o konflikcie interesów</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: brak informacji</p>	Kategoria	Siła zaleceń	A	Zdecydowane poparcie dla wykorzystania rekomendacji	B	Umiarkowane poparcie dla wykorzystania rekomendacji	C	Marginalne poparcie dla wykorzystania rekomendacji	D	Poparcie dla nie wykorzystywania rekomendacji	Kategoria	Siła zaleceń	I	dowody pochodzące z więcej niż 1 badania naukowego przeprowadzonego z randomizacją i kontrolowanego	II	dowody pochodzące z więcej niż 1 właściwie przeprowadzonego badania naukowego, bez randomizacji, dowody z badań kohortowych lub klinicznych kontrolowanych (najlepiej z więcej niż 1 ośrodka), dowody z badań przeprowadzonych w sposób niekontrolowany, ale z bardzo wyraźnymi wynikami	III	oparte na opinii ekspertów, doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych
Kategoria	Siła zaleceń																		
A	Zdecydowane poparcie dla wykorzystania rekomendacji																		
B	Umiarkowane poparcie dla wykorzystania rekomendacji																		
C	Marginalne poparcie dla wykorzystania rekomendacji																		
D	Poparcie dla nie wykorzystywania rekomendacji																		
Kategoria	Siła zaleceń																		
I	dowody pochodzące z więcej niż 1 badania naukowego przeprowadzonego z randomizacją i kontrolowanego																		
II	dowody pochodzące z więcej niż 1 właściwie przeprowadzonego badania naukowego, bez randomizacji, dowody z badań kohortowych lub klinicznych kontrolowanych (najlepiej z więcej niż 1 ośrodka), dowody z badań przeprowadzonych w sposób niekontrolowany, ale z bardzo wyraźnymi wynikami																		
III	oparte na opinii ekspertów, doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych																		

SM PTD – Sekcja Mykologiczna Polskiego Towarzystwa Dermatologii, ESCMID – European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Podsumowanie rekomendacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne odnoszące się do leczenia zakażeń grzybiczych: polskie wytyczne Sekcji Mykologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (SM PTD 2015) i wytyczne opracowane w ramach Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków (NPOA 2015) oraz europejskie wytyczne *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESMID 2012). Schemat rekomendowanego leczenia zależy od rodzaju grzyba będącego przyczyną choroby oraz od umiejscowienia zakażenia.

Wytyczne SM PTD 2015 odnoszą się do powierzchownych zakażeń wywołanych wszystkimi rodzajami grzybów, tj. dermatofitów, grzybów drożdżopodobnych i pleśni. W leczeniu grzybic wywołanych dermatofitami

zaleca się leczenie głównie flukonazolem, itraconazolem i terbinafiną. W przypadku zakażeń drożdżycowych rekomenduje się stosowanie flukonazolu i itraconazolu, a także klotrimazolu i mikonazolu (w przypadku zakażeń sromu i pochwy). Natomiast zakażenie grzybami pleśniowymi, które występuje głównie u ludzi w starszym wieku, rzadko leczone jest systemowo – w tym przypadku lekiem z wyboru jest itraconazol.

W przypadku kandydozy inwazyjnej europejskie wytyczne ESCMID 2012 zalecają profilaktyczne stosowanie flukonazolu u pacjentów z powikłaniami po operacjach jamy brzusznej. Natomiast u pacjentów z wykrytą kandydemią w leczeniu ukierunkowanym rekomenduje się wykorzystanie echinokandyn (silna rekomendacja), liposomalnej amfoterycyny B lub worykonazolu (słabsza rekomendacja), w dalszej kolejności flukonazolu (najsłabsza rekomendacja). Polskie wytyczne NPOA 2015 dotyczące zakażeń szpitalnych w przypadku wystąpienia kandydemii u pacjenta bez neutropenii zalecają flukonazol, a jeśli do zakażenia doszło u pacjenta wcześniej otrzymującego flukonazol lub skolonizowanego przez szczep *Candida spp.* oporny na flukonazol lub stan chorego jest ciężki - echinokandyne lub amfoterycynę B do czasu weryfikacji mykogramem.

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Flukonazol** – brak rekomendacji.
- **Itraconazol** – brak rekomendacji.
- **Mikonazol + Mazypredon** – brak rekomendacji.
- **Mikonazol** – brak rekomendacji.
- **Terbinafina** – brak rekomendacji.
- **Klotrimazol** – brak rekomendacji.

Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- **Flukonazol** – pacjenci w podeszłym wieku: dawkowanie należy zmodyfikować w zależności od czynności nerek.
- **Itraconazol** – dane dotyczące stosowania itraconazolu u osób w podeszłym wieku są niewystarczające, z tego powodu nie zaleca się jego stosowania, o ile potencjalne korzyści nie przeważają nad możliwym ryzykiem. Zasadniczo zaleca się, by podczas wyboru dawki u osób w podeszłym wieku wziąć pod uwagę większą częstość występowania zaburzeń czynności wątroby, nerek lub serca oraz jednoczesne występowanie innych chorób lub stosowanie innych leków.
- **Mikonazol + Mazypredon** – brak odniesienia do populacji powyżej 75. r.ż. w ChPL omawianych leków.
- **Mikonazol** – brak odniesienia do populacji powyżej 75. r.ż. w ChPL omawianych leków.
- **Terbinafina** – brak danych wskazujących na to, aby pacjenci w podeszłym wieku wymagali innego dawkowania lub doświadczenie wskazuje na inne działania niepożądane niż u pacjentów młodszych. W przypadku przepisywania terbinafiny w postaci tabletek pacjentom w tej grupie wiekowej, należy wziąć pod uwagę występujące wcześniej zaburzenia czynności wątroby lub nerek.
- **Klotrimazol** – brak odniesienia do populacji powyżej 75. r.ż. w ChPL omawianych leków.

3.2.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2018.13), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 7. Produkty lecznicze wskazane w załączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Clotrimazolum									
Clotrimazolum GSK, tabl. dopochwowe, 100 mg	6 szt. (1 blist.po 6 szt.)	7,70	8,09	10,50	8,22	50%	6,39	100 mg	1,07
Fluconazolum									
Flucofast, kaps. twarde, 100 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	78,62	82,55	93,81	78,77	50%	54,43	200 mg	3,89
Flucofast, kaps. twarde, 100 mg	7 szt. (1 blist.po 7 szt.)	19,66	20,64	25,52	19,69	50%	15,68	200 mg	4,48
Flucofast, kaps., 150 mg	1 szt.	4,21	4,42	5,87	4,22	50%	3,76	200 mg	5,01
Flucofast, kaps., 50 mg	14 szt. (2 blist.po 7 szt.)	19,66	20,64	25,52	19,69	50%	15,68	200 mg	4,48
Flucofast, kaps., 50 mg	7 szt.	9,81	10,30	13,33	9,85	50%	8,41	200 mg	4,81
Flucofast, kapsułki twarde, 200 mg	7 kaps.	32,40	34,02	41,58	39,39	50%	21,89	200 mg	3,13
Fluconazole Aurobindo, kaps. twarde, 100 mg	28 szt.	63,94	67,14	78,39	78,39	50%	39,20	200 mg	2,8
Fluconazole Aurobindo, kaps. twarde, 100 mg	7 szt.	15,98	16,78	21,66	19,69	50%	11,82	200 mg	3,38
Fluconazole Aurobindo, kaps. twarde, 200 mg	7 szt.	31,97	33,57	41,13	39,39	50%	21,44	200 mg	3,06
Fluconazole Aurobindo, kaps. twarde, 50 mg	14 szt.	15,98	16,78	21,66	19,69	50%	11,82	200 mg	3,38
Fluconazole Aurobindo, kaps. twarde, 50 mg	7 szt.	7,99	8,39	11,42	9,85	50%	6,50	200 mg	3,71
Fluconazole Genoptim, kaps. twarde, 100 mg	28 szt.	62,21	65,32	76,57	76,57	50%	38,29	200 mg	2,74
Fluconazole Genoptim, kaps. twarde, 100 mg	7 szt.	15,55	16,33	21,21	19,69	50%	11,37	200 mg	3,25
Fluconazole Genoptim, kaps. twarde, 50 mg	14 szt.	15,55	16,33	21,21	19,69	50%	11,37	200 mg	3,25
Fluconazole Genoptim, kaps. twarde, 50 mg	7 szt.	7,78	8,17	11,19	9,85	50%	6,27	200 mg	3,58
Fluconazole Polfarmex, tabl., 100 mg	28 tabl.	71,28	74,84	86,09	78,77	50%	46,71	200 mg	3,34
Fluconazole Polfarmex, tabl., 100 mg	7 tabl.	18,95	19,90	24,78	19,69	50%	14,94	200 mg	4,27
Fluconazole Polfarmex, tabl., 150 mg	1 tabl.	3,70	3,89	5,34	4,22	50%	3,23	200 mg	4,31

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Fluconazole Polfarmex, tabl., 150 mg	3 tabl.	11,02	11,57	15,24	12,66	50%	8,91	200 mg	3,96
Fluconazole Polfarmex, tabl., 200 mg	14 szt.	66,10	69,41	80,66	78,77	50%	41,28	200 mg	2,95
Fluconazole Polfarmex, tabl., 200 mg	7 szt.	33,06	34,71	42,27	39,39	50%	22,58	200 mg	3,23
Fluconazole Polfarmex, tabl., 50 mg	14 tabl.	18,95	19,90	24,78	19,69	50%	14,94	200 mg	4,27
Fluconazole Polfarmex, tabl., 50 mg	7 tabl.	8,96	9,41	12,44	9,85	50%	7,52	200 mg	4,3
Flukonazol Actavis, kaps. twarde, 100 mg	28 szt.	64,86	68,10	79,35	78,77	50%	39,97	200 mg	2,86
Flukonazol Actavis, kaps. twarde, 100 mg	7 szt.	17,28	18,14	23,02	19,69	50%	13,18	200 mg	3,77
Flukonazol Actavis, kaps. twarde, 200 mg	7 szt.	34,00	35,70	43,26	39,39	50%	23,57	200 mg	3,37
Flukonazol Actavis, kaps. twarde, 50 mg	14 szt.	17,82	18,71	23,59	19,69	50%	13,75	200 mg	3,93
Flukonazol Actavis, kaps. twarde, 50 mg	7 szt.	8,10	8,51	11,54	9,85	50%	6,62	200 mg	3,78
Flukonazol Actavis, kapsułki twarde, 150 mg	1 kaps.	3,46	3,63	5,08	4,22	50%	2,97	200 mg	3,96
Mycosyst, kaps., 100 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	69,12	72,58	83,83	78,77	50%	44,45	200 mg	3,18
Mycosyst, kaps., 100 mg	7 szt. (1 blist.po 7 szt.)	15,12	15,88	20,76	19,69	50%	10,92	200 mg	3,12
Mycosyst, kaps., 200 mg	7 szt. (1 blist.po 7 szt.)	32,40	34,02	41,58	39,39	50%	21,89	200 mg	3,13
Mycosyst, kaps., 50 mg	7 szt. (1 blist.po 7 szt.)	7,07	7,42	10,45	9,85	50%	5,53	200 mg	3,16
Fluconazyn, syrop, 5 mg/ml	1 but.po 150 ml	24,28	25,49	31,82	31,82	50%	15,91	200 mg	3,89
Fluconazole Hasco, syrop, 5 mg/ml	1 but. 150 ml	23,76	24,95	31,28	31,28	50%	15,64	200 mg	4,48
Fluconazole Polfarmex, syrop, 5 mg/ml	150 ml (but.)	24,52	25,75	32,08	31,85	50%	16,16	200 mg	5,01
Flumycon, syrop, 5 mg/ml	150 ml w butelce	24,30	25,52	31,85	31,85	50%	15,93	200 mg	4,48
Itraconazolum									
Ipozumax, kaps. twarde, 100 mg	28 szt.	63,72	66,91	78,16	78,16	50%	39,08	200 mg	2,79
Ipozumax, kaps. twarde, 100 mg	4 szt.	9,87	10,36	13,76	11,25	50%	8,14	200 mg	4,07
Itragen, kaps. twarde, 100 mg	28 szt.	64,80	68,04	79,29	78,77	50%	39,91	200 mg	2,85
Itrax, kaps. twarde, 100 mg	28 szt.	64,30	67,52	78,77	78,77	50%	39,39	200 mg	2,81
Itrax, kaps. twarde, 100 mg	4 szt.	10,80	11,34	14,74	11,25	50%	9,12	200 mg	4,56
Itrakast, kaps. twarde, 100 mg	28 szt.	69,23	72,69	83,94	78,77	50%	44,56	200 mg	3,18
Orungal, kaps., 100 mg	28 szt. (7 blist.po 4 szt.)	70,20	73,71	84,96	78,77	50%	45,58	200 mg	3,26

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Orungal, kaps., 100 mg	4 szt. (1 blist.po 4 szt.)	10,02	10,52	13,92	11,25	50%	8,30	200 mg	4,15
Trioxal, kaps., 100 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	69,66	73,14	84,39	78,77	50%	45,01	200 mg	3,22
Trioxal, kaps., 100 mg	4 szt. (1 blist.po 4 szt.)	10,80	11,34	14,74	11,25	50%	9,12	200 mg	4,56
Miconazolum									
Gyno-Femidazol, tabl. dopochwowe, 100 mg	15 szt.	15,12	15,88	20,56	20,56	50%	10,28	100 mg	0,69
Miconazolum + Mazipredonum									
Mycosolon, maść, 20+2,5 mg/g	15 g	17,28	18,14	23,27	23,27	50%	11,64	Brak*	0,39
Terbinafinum									
Erfin, tabl., 250 mg	14 szt. (2 blist.po 7 szt.)	20,41	21,43	26,33	21,91	50%	15,38	250 mg	1,1
Erfin, tabl., 250 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	40,93	42,98	50,58	43,82	50%	28,67	250 mg	1,02
Myconafine, tabl., 250 mg	14 szt. (2 blist.po 7 szt.)	19,87	20,86	25,75	21,91	50%	14,80	250 mg	1,06
Myconafine, tabl., 250 mg	14 tabl.	19,93	20,93	25,83	21,91	50%	14,88	250 mg	1,06
Myconafine, tabl., 250 mg	28 szt.	34,56	36,29	43,89	43,82	50%	21,98	250 mg	0,79
Myconafine, tabl., 250 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	39,74	41,73	49,33	43,82	50%	27,42	250 mg	0,98
Myconafine, tabl., 250 mg	28 tabl.	39,85	41,84	49,44	43,82	50%	27,53	250 mg	0,98
TerbiGen, tabl., 250 mg	14 szt. (1 blist.po 14 szt.)	15,12	15,88	20,78	20,78	50%	10,39	250 mg	0,74
Terbigen, tabl., 250 mg	28 szt.	29,59	31,07	38,67	38,67	50%	19,34	250 mg	0,69
Terbinafine Aurobindo, tabl., 250 mg	28 szt.	29,16	30,62	38,22	38,22	50%	19,11	250 mg	0,68
Terbisil, tabl., 250 mg	14 szt. (1 blist.po 14 szt.)	16,20	17,01	21,91	21,91	50%	10,96	250 mg	0,78
Zelefion, tabl., 250 mg	14 szt. (2 blist.po 7 szt.)	19,44	20,41	25,31	21,91	50%	14,36	250 mg	1,03
Zelefion, tabl., 250 mg	28 szt.	38,88	40,82	48,42	43,82	50%	26,51	250 mg	0,95

* ze względu na brak DDD oraz brak możliwości oszacowania PDD na podstawie informacji zawartych w ChPL założono, że produkt wystarcza na 30 dni terapii

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD/PDD dla produktów leczniczych zawierających:

- Clotrimazolum: 1,07 zł,
- Fluconazolum: 2,74 zł – 5,01 zł,
- Itraconazolum: 2,79 zł – 4,56 zł,

- Miconazolum: 0,69 zł,
- Miconazolum + Mazipredonum: 0,39 zł,
- Terbinafinum: 0,68 zł – 1,1 zł.

3.3. Zakażenia pasożytnicze

3.3.1. Opis choroby

Współczynniki obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0 – pełnia zdrowia; 1 – śmierć) dla zakażeń pasożytniczych, w leczeniu których zarejestrowane są analizowane substancje (mebendazol i pyrantel):

Glistnica:

- ostre wyniszczenie: 0,128 (0,082 – 0,183)
- ciężkie zakażenie glistą ludzką: 0,027 (0,015 – 0,043)
- umiarkowane problemy brzuszno-miedniczne: 0,011 (0,005 – 0,021)

Zakażenie włosogłówką:

- ostre wyniszczenie: 0,128 (0,082 – 0,183)
- ciężkie zakażenie glistą ludzką: 0,027 (0,015 – 0,043)
- umiarkowane problemy brzuszno-miedniczne: 0,011 (0,005 – 0,021)

Zakażenie tęgoryjcem:

- ostre wyniszczenie: 0,128 (0,082 – 0,183)
- ciężkie zakażenie: 0,027 (0,015 – 0,043)
- łagodna anemia: 0,004 (0,001 – 0,008)
- umiarkowana anemia: 0,052 (0,034 – 0,076)
- ostra anemia: 0,149 (0,101 – 0,209)
- umiarkowane problemy brzuszno-miedniczne: 0,011 (0,005–0,021).

Nie odnaleziono współczynników obciążenia jednostką chorobową dla owsicy.

W dokumencie WHO z 2016 r. wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w polskiej populacji osób powyżej 70. roku życia dla analizowanych wskazań wynosi 0.

[Źródło: WHO 2016, GBP 2016]

Definicja

Pasożytnictwo jest związkiem antagonistycznym, w którym osobniki jednego gatunku (pasożyta) wykorzystują osobniki innego gatunku (żywiciela) jako źródło pokarmu i często jako środowisko życia, wpływając negatywnie na populację żywicieli. W przypadku osób starszych pasożyty mogą być szczególnie niebezpieczne, gdyż przy osłabionym układzie odpornościowym znacznie częściej dochodzi do powikłań, które mogą mieć poważne konsekwencje.

Ze względu na miejsce bytowania wyróżnia się pasożyty zewnętrzne, występujące na powierzchni ciała oraz pasożyty wewnętrzne, bytujące w ustroju żywiciela. Pasożytnicze organizmy bytujące w człowieku dzieli się na helminty (robaki), pierwotniaki, stawonogi i grzyby.

Poniżej przedstawiono szczegółowe opisy pasożytów zaliczanych do helmintów, w leczeniu których zarejestrowane są analizowane substancje (mebendazol i pyrantel):

- Owsik ludzki (*Enterobius vermicularis*) to pasożyt jelita grubego, rozpowszechniony zwłaszcza w klimacie umiarkowanym. Występuje częściej u dzieci niż u dorosłych. Zakażenie może przebiegać bezobjawowo;
- Włosogłówka ludzka (*Trichuris trichiura*) jest kosmopolitycznym nicieniem, który w Polsce występuje rzadziej niż owsiki. Bytuje w jelicie ślepym i grubym człowieka. W przypadku intensywnej inwazji dochodzi do objawów ze strony przewodu pokarmowego, układu nerwowego i krążenia, takich jak: bóle w prawym dolnym kwadracie brzucha, biegunka śluzowa, czasami z krwią, bezsenność, stany nerwicowe, zawroty i bóle głowy, niedokrwistość;

- Glista ludzka (*Ascaris lumbricoides*) jest pasożytem występującym w jelicie cienkim u około 1/4 ludności świata, a w niektórych regionach u 90% populacji. Larwy powodują uszkodzenie ściany jelita i wątroby. Do najpoważniejszych zmian dochodzi w płucach.
- Tęgoryjce (*Ancylostoma duodenale* i *Necator americanus*) są pasożytami bytującymi w świetle jelita człowieka. Choroba zwykle dotyczy osób zamieszkujących w ciepłym wilgotnym klimacie, na obszarach o złych warunkach sanitarnych i higienicznych lub w miejscach, gdzie używa się odchodów ludzkich jako nawozów. Tęgoryjce przytwierdzają się do błony śluzowej jelita, powodując uszkodzenie okolicznych naczyń krwionośnych, co umożliwia im żywienie się krwią, ale prowadzi również do przewlekłego krwawienia śluzówkowego i rozwoju niedokrwistości. Przy bardziej licznej inwazji (>500 osobników) często występuje ból brzucha, biegunka, utrata apetytu, zmniejszenie masy ciała i zmęczenie.

Epidemiologia

Według danych WHO w latach 2004-2014 różnymi pasożytami zaraziło się ponad 4,5 miliarda ludzi na świecie, w Europie – co 3 osoba, w USA 85-95% społeczeństwa.

W Polsce inwazja owsików może sięgać 95% dzieci w przedszkolach i domach dziecka. Ekstensywność zarażenia włosogłówką w Polsce jest obecnie niska. W badaniach przeprowadzonych w latach 2000-2006 w Krakowie stwierdzono tylko jeden przypadek zarażenia. Brak jest danych statystycznych dotyczących częstości występowania glistnicy w Polsce. W skali świata szacuje się, iż zarażonych może być 25% osób. W zależności od badanej grupy w Polsce może być zarażonych 1-18% osób. Ocenia się, że ekstensywność zarażenia ludzi *Ascaris lumbricoides* dotyczy głównie dzieci ze środowiska wiejskiego.

[Szetela 2011, Kłapeć 2012]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Działanie fizyczne pasożyta na organizm człowieka polega przede wszystkim na mechanicznym uszkodzeniu tkanki lub narządu: skóry (roztocza i owady), ściany jelita, tkanki mięśniowej lub układu nerwowego (tasiemce, nicienie i pierwotniaki), ale również na doprowadzeniu do czasowych, odwracalnych lub trwałych zmian narządów takich jak wątroba, płuca, mózg i nerki.

Pasożyty bywają również pośrednią przyczyną zagrażającą życiu, ponieważ wytwarzają substancje wywołujące silne reakcje alergiczne i odczyny zapalne. Substancje pochodzące z pasożytów endogennych oraz egzogennych mogą być również przyczyną zaburzeń ogólnych jak np. niedokrwistość i skaza krwotoczna.

Pasożyty są przyczyną ok. 14 mln przypadków zgonów na świecie w ciągu roku.

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Celem leczenia chorób pasożytniczych jest całkowite usunięcie pasożyta z organizmu i zabezpieczenie przed rozprzestrzenianiem się choroby.

Przestrzeganie standardów sanitarno-higienicznych oraz higiena osobista chroni przed zarażeniem jajami pasożytów. Najważniejsze nawyki to mycie rąk zwłaszcza przed jedzeniem, unikanie przynoszenia ziemi z zewnątrz na przedmiotach codziennego użytku, np. na zabawkach czy obuwiu.

Leczenie farmakologiczne opiera się na lekach przeciw pasożytniczych, np. pyrantelu, mebendazolu czy albendazolu z glikokortykosteroidem. Leczenie chirurgiczne wskazane jest w przypadku powikłań, np. niedrożności jelit przy glistnicy.

Nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat znaczenia zakażeń pasożytniczych w populacji pacjentów po 75. roku życia.

[Źródło: Hadaś 2014, Szczeklik 2017]

3.3.2. Rekomendacje kliniczne

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania następujących substancji czynnych:

- Pyrantelum – grupa farmakologiczna: leki przeciw obleńcom, podanie doustne,
- Mebendazolum – grupa farmakologiczna: leki przeciw obleńcom, podanie doustne.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 3 kwietnia 2018 r. i przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie: *Polskie Towarzystwo Parazytologiczne*,
- międzynarodowe: *Trip Database* oraz *National Guideline Clearinghouse*,
- brytyjskie: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*.

Nie odnaleziono polskich ani zagranicznych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia zakażeń pasożytniczych. Na stronie *Centers for Disease Control and Prevention* (agencja rządu federalnego Stanów Zjednoczonych, której zadaniem jest zapobieganie chorobom, zwłaszcza zakaźnym) odnaleziono zalecenia odnośnie substancji leczniczych stosowanych w terapii pasożytów.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd rekomendacji klinicznych wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>CDC 2017 (USA)</p>	<p><u>Glistnica</u> Zalecane jest stosowanie mebendazolu, albendazolu oraz ivermektyny.</p> <p><u>Owsica</u> Rekomendowanymi substancjami są mebendazol, pyrantel i albendazol.</p> <p><u>Zarażenie tęgoryjcem</u> Zalecane jest stosowanie mebendazolu i a bendazolu.</p> <p><u>Zarażenie włosogłówką</u> Zalecane jest stosowanie mebendazolu i a bendazolu.</p> <p>Siła rekomendacji: <i>Brak informacji o sile rekomendacji i jakości dowodów.</i></p> <p>Konflikt interesów: <i>nie dotyczy (rekomendacja organizacji rządowej, nie podano autorów).</i></p> <p>Źródło finansowania: <i>brak informacji.</i></p>
<p>ML 2013* (USA)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tęgoryjec <u><i>Ancylostoma caninum</i></u> Leki z wyboru: <ul style="list-style-type: none"> ○ albendazol 400 mg (doustnie) 1 x dziennie ○ lub mebendazol 100 mg 2 x dziennie przez 3 dni ○ lub zabieg endoskopowy. <u><i>Ancylostoma duodenale, Nacator americanus</i></u> Leki z wyboru: <ul style="list-style-type: none"> ○ albendazol 400 mg (doustnie) 1 x dziennie ○ lub mebendazol 100 mg 2 x dziennie przez 3 dni lub 500 mg 1 x dziennie ○ lub pyrantel doustnie 11 mg/kg (max 1 g)/ dzień przez 3 dni. • Glistnica <u><i>Ascaris lumbricoides</i></u> Leki z wyboru: <ul style="list-style-type: none"> ○ albendazol 400 mg (doustnie) 1 x dziennie ○ lub mebendazol 100 mg 2 x dziennie przez 3 dni i lub 500 mg 1 x dziennie ○ lub ivermektyna doustnie 150-200 mcg/kg 1 x dziennie. • Owsica <u><i>Enterobius vermicularis</i></u> Leki z wyboru: <ul style="list-style-type: none"> ○ albendazol 400 mg (doustnie) jednorazowo; powtórzenie terapii po 2 tyg ○ lub mebendazol 100 mg doustnie jednorazowo; powtórzenie po 2 tyg ○ lub pyrantel doustnie 11 mg/kg (max 1 g) jednorazowo; powtórzenie dawki po 2 tyg. • Zarażenie włosogłówką <u><i>Trichuris trichiura</i></u> Leki z wyboru: <ul style="list-style-type: none"> ○ albendazol 400 mg (doustnie) x 3 dni <p>Alternatywnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ mebendazol 100 mg 2 x dziennie przez 3 dni ○ lub ivermektyna doustnie 200 mcg/kg/d 3 x dziennie.

	Siła rekomendacji: Brak informacji o sile rekomendacji i jakości dowodów. Konflikt interesów: brak informacji. Źródło finansowania: brak informacji.
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

CDC – Centers for Disease Control and Prevention, ML – Medical Letter

Podsumowanie rekomendacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację amerykańskiego Centers for Disease Control and Prevention. W odnalezionych zaleceniach nie odniesiono się do populacji osób starszych. Wg rekomendacji amerykańskiej mebendazol zalecany jest w leczeniu glistnicy, owsicy oraz zakażeniach tęgoryjcem i włosogłówką, natomiast pyrantel wskazano jako substancję zalecaną jedynie w terapii owsicy.

Wytyczne opublikowane w Medical Letter w 2013 r. zalecane jest stosowanie mebendazolu w zakażeniach tęgoryjcem, owsicą, glistnicą i włosogłówką. Wskazania do stosowania pyrantelu obejmują zakażenie: tęgoryjcem i owsicą.

W wytycznych nie doniesiono się do populacji osób powyżej 75 r.ż.

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Mebendazol** – brak rekomendacji.
- **Pyrantel** – brak rekomendacji.

Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- **Mebendazol** – nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat stosowania mebendazolu w populacji osób starszych.
- **Pyrantel** – Nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat stosowania pyrantelu w populacji osób starszych.

3.3.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2018.13), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 9. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Mebendazolum									
Vermox, tabl. do żucia, 100 mg	6 tabl.	6,39	6,71	9,86	9,86	ryczałt	3,20	200 mg	1,07
Vermox, tabl., 100 mg	6 szt.	6,15	6,46	9,61	9,61	ryczałt	3,20	200 mg	1,07
Vermox, tabl., 100 mg	6 szt.	8,41	8,83	11,98	11,98	ryczałt	3,20	200 mg	1,07
Vermox, tabl., 100 mg	6 tabl.	5,99	6,29	9,44	9,44	ryczałt	3,20	200 mg	1,07
Pyrantelum									
Pyrantelum Polpharma, tabl., 250 mg	3 szt. (1 blist.po 3 szt.)	5,08	5,33	7,44	7,44	ryczałt	3,20	750 mg	3,20

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD/PDD dla produktów leczniczych zawierających:

- Mebendazolum: 1,02 zł,
- Pyrantelum: 3,20 zł.

3.4. Wrzodziejąca zapalenie jelita grubego

3.4.1. Opis choroby

Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0 – pełnia zdrowia; 1 – śmierć):

- wrzodziejąca zapalenie jelita grubego: 0,231 (0,156–0,32).

[Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/record/global-burden-disease-study-2016-gbd-2016-disability-weights>]

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w polskiej populacji osób powyżej 70. roku życia dla chorób zapalnych jelit wynosi: 4,6 (tys.).

[Źródło: WHO, http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html]

Definicja

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG, ang. *ulcerative colitis*) jest rozlanym nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w części przypadków do powstania owrzodzeń. W WZJG zmiany chorobowe najczęściej rozpoczynają się w odbytnicy i esicy, skąd szerzą się w sposób ciągły. W zaawansowanych przypadkach zajmują całe jelito grube.

Wyróżnia się trzy postacie WZJG w zależności od rozległości zmian zapalnych: zapalenie odbytnicy (E1 według klasyfikacji montrealskiej), postać lewostronną WZJG (E2 – zmiany sięgają od odbytnicy do okolicy zagięcia śledzionowego okrężnicy) oraz postać z zajęciem całego jelita grubego (E3 – zajęcie odbytnicy oraz okrężnicy proksymalnie do zagięcia śledzionowego).

[Źródło: raport OT.431.10.2017]

Epidemiologia

Najwięcej zachorowań na WZJG występuje pomiędzy 20. a 40. rokiem życia, w około 15-20% przypadków rozpoczyna się u dzieci i młodzieży szkolnej. Zapadalność w Europie w populacji ogólnej wynosi 10/100 000 mieszkańców/rok, natomiast w Stanach Zjednoczonych 8,8/100 000 mieszkańców/rok. Przyjmuje się, że częstość występowania wrzodziejącego zapalenia jelit w ostatnich dekadach jest stabilna i wynosi od 1,5 do 10/100 000 ludności. Z analizy populacji Europy i Stanów Zjednoczonych wynika, że szacunkowa chorobowość wynosi od 70 do 150/100 000 mieszkańców.

Brak jest jednoznacznych danych określających wielkość populacji chorych z WZJG w Polsce, na podstawie danych europejskich można szacować liczbę chorych na ponad 50 000.

Brytyjskie dane epidemiologiczne opublikowane przez NICE wskazują, że ok. 80% osób dotkniętych chorobą ma postać łagodną lub umiarkowaną, natomiast 20% pacjentów ma ciężką postać WZJG.

Dane dotyczące zapadalności i chorobowości WZJG w Polsce zebrane podczas przygotowywania Analizy weryfikacyjnej dla leku Entyvio (wedolizumab) we wskazaniu: leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego przedstawiono w tabeli poniżej.

Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących częstości występowania i zachorowalności na WZJG w populacji osób powyżej 75. r.ż. Jak wskazano w publikacji Radwan 2016 około 10-30% pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit ma ponad 60-65 lat. U części z tych pacjentów choroba zaczęła się w młodym wieku i trwa z różnym nasileniem do wieku podeszłego. Natomiast u około 10-15% pacjentów początek choroby następuje w późniejszych dekadach życia.

Tabela 10. Dane dotyczące zapadalności i chorobowości wrzodziejącego zapalenia jelita grubego zebrane podczas przygotowywania Analizy weryfikacyjnej dla leku Entyvio (wedolizumab)

Dane NFZ	Dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka – KW w dziedzinie gastroenterologii
Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 K51 (jako rozpoznanie główne, wraz z podkodami): 2012 – 62 237; 2013 – 63 283; 2014 – 65 852; 2015 – 67 691; 2016 – 68 001. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)”: 2014 – 206; 2015 – 298; 2016 – 251	<p style="text-align: center;">Liczba osób w Polsce z WZJG: 50 tys., z tego 20 tys. z ciężką postacią choroby.</p> <p style="text-align: center;">Liczba nowych przypadków na rok: 700/rok z tego 200 z ciężką postacią choroby.</p>

[Źródło: raport OT.431.10.2017, Radwan 2016]

Rokowanie i skutki następstw choroby

WZJG jest chorobą przewlekłą, przebiegającą najczęściej pod postacią ostrych rzutów trwających kilka tygodni do kilku miesięcy, przedzielonych okresami pełnej remisji. Często trudno uchwycić przyczyny nawrotów.

Na przebieg WZJG mogą mieć wpływ czynniki psychologiczne. Wysoki poziom stresu, niepokój i depresja mogą przyspieszać zaostrzenie choroby.

U pacjentów z WZJG mogą występować następujące powikłania:

- zapalenie stawów (ból stawów z obrzękiem), kończyn dolnych i górnych lub w odcinku lędźwiowym kręgosłupa;
- zaburzenia wątroby, woreczka żółciowego, dróg żółciowych lub wydzielania żółci;
- zapalenie błony naczyniowej oraz zapalenie nadtwardówki.

Pacjenci z długotrwałym i rozległym WZJG są bardziej narażeni na rozwój nowotworu jelita. Ryzyko rozwoju nowotworu jelita zwiększa się wraz z czasem trwania choroby i wynosi 2% po 10 latach trwania choroby, 8% po 20 latach, natomiast po 30 latach choroby wzrasta do 18%. Pacjenci z rozległym WZJG są najbardziej narażeni na rozwój nowotworu jelita, pacjenci z lewostronnym zapaleniem – średnio narażeni, a w przypadku pacjentów z zapaleniem ograniczonym do odbytnicy ryzyko jest takie samo jak u osób zdrowych. Stopień ryzyka zależy przede wszystkim od zasięgu i ostrości zmian zapalnych.

Dodatkowo istnieją specyficzne problemy związane z przebiegiem choroby u osób w podeszłym wieku. U pacjentów występuje zmniejszona wydolność fizyczna, co utrudnia radzenie sobie z objawami choroby takimi jak: biegunka, występująca szczególnie w nocy czy upośledzona funkcja zwieracza odbytu. U pacjentów często występują trudności w podawaniu leków doodbytniczych i ich utrzymaniem.

Ponadto pacjenci chorzy na WZJG są bardziej narażeni na rozwój żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Ryzyko powstawania zakrzepów i śmierci związanej z zakrzepicą jest dwa razy większe w przypadku pacjentów z WZJG niż w populacji osób bez WZJG. U pacjentów w podeszłym wieku ryzyko to jest dodatkowo potęgowane przez zmniejszoną aktywność fizyczną i dłuższy czas spędzany w łóżku.

[Źródło: raport OT.431.10.2017, Radwan 2016]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Celem leczenia jest uzyskanie potwierdzonej endoskopowo remisji klinicznej bez konieczności stosowania steroidów. Decyzja o sposobie leczenia (zachowawcze czy operacyjne) oraz wybór leku i drogi jego podania zależą od: rozległości zmian; stopnia aktywności i przebiegu choroby (częstość nawrotów, możliwość utrzymania długotrwałej remisji, reakcja na stosowane wcześniej leki, działania niepożądane leków w przeszłości, objawy pozajelitowe).

[Źródło: raport OT.431.10.2017, PTGE2013]

3.4.2. Rekomendacje kliniczne

Dnia 3.04.2018 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, z uwzględnieniem stosowania następujących substancji czynnych:

- Mesalazinum (kwas 5-aminosalicylowy) – grupa farmakologiczna: leki przeciwzapalne stosowane w chorobach przewodu pokarmowego, podanie doustne i doodbytnicze,
- Sulfasalazinum (kwas 5-aminosalicylowy + sulfapyrydyna) – grupa farmakologiczna: leki przeciwzapalne stosowane w chorobach przewodu pokarmowego, podanie doustne.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 3 kwietnia 2018 r. i przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie: *Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne*,
- międzynarodowe: *European Crohn's and Colitis Organisation*,
- brytyjskie: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd rekomendacji klinicznych wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje										
<p>PTGE 2015/2013 (Polska)</p>	<p>W wytycznych nie odniesiono się do populacji osób powyżej 75. r.ż.</p> <p>Leczenie farmakologiczne</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zapalenie odbytnicy W przypadku zmian ograniczonych do odbytnicy postępowaniem z wyboru jest zastosowanie leków w formie czopków doodbytniczych. Lekiem pierwszego wyboru jest mesalazyna, a w razie jej nieskuteczności steroidy stosowane doodbytniczo (A – 100%). • Postać lewostronna W przypadku zmian lewostronnych o aktywności małej do średniej postępowaniem z wyboru jest stosowanie doustnie preparatów sulfasalazyny lub mesalazyny oraz preparatów o działaniu miejscowym. W razie braku odpowiedzi należy zastosować steroidy o działaniu układowym. W leczeniu podtrzymującym stosuje się preparaty sulfasalazyny lub mesalazyny doustnie i/lub w postaci wlewk lub pianek doodbytniczych (A – 100%). • Postać z zajęciem całego jelita grubego W postaci WZJG z zajęciem całego jelita grubego (pancolitis) o aktywności małej do średniej lekami pierwszego wyboru są doustne preparaty sulfasalazyny lub mesalazyny w dawce co najmniej 3g/dobę. W przypadku braku odpowiedzi należy dołączyć steroidy o działaniu układowym. W leczeniu podtrzymującym stosuje się doustnie preparaty sulfasalazyny lub mesalazyny w dawce 2g/dobę (A – 86%, B-14%). • W przypadku nieskuteczności leczenia podtrzymującego sulfasalazyną lub mesalazyną lekami drugiego wyboru są pochodne tiopuryn (A – 100%). • W przypadku wystąpienia zjawiska steroidooporności lub steroidozależności należy zastosować preparaty z grupy tiopuryn (A – 100%). • W przypadku braku remisji klinicznej WZJG u chorych leczonych steroidami i preparatami tiopuryn (lub z nietolerancją takiego leczenia) należy rozważyć zastosowanie terapii anty-TNF (A – 100%). • Leczenie ciężkiego rzutu WZJG – steroidy o działaniu układowym podawane dożylnie. • W leczeniu podtrzymującym po uzyskaniu remisji za pomocą terapii ratunkowej (cyklosporyną lub IFN) stosuje się leki immunosupresyjne (tiopuryny, a w razie stwierdzenia ich nieskuteczności cyklosporynę) lub IFN w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym (A - 100%). <p>Brak skuteczności lub nietolerancja wcześniejszego leczenia u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postaci WZJG (2015)</p> <p>Wedolizumab jest wskazany w przypadku braku skuteczności lub nietolerancji leczenia konwencjonalnego i / lub leczenia antagonistami TNF-α, u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią WZJG.</p> <p>Golimumab jest skuteczny w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego WZJG u pacjentów z opornością lub nietolerancją na standardowe leczenie.</p> <p>Tabela 12 Skala określająca poziom poparcia dla stwierdzeń użyta w głosowaniu nad zleceniami</p> <table border="1" data-bbox="363 1868 1465 2031"> <thead> <tr> <th>Kategoria</th> <th>Kategoria Poziom poparcia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>akceptacja w całości</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>akceptacja z pewnym zastrzeżeniem</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>akceptacja z poważnym zastrzeżeniem</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>odrzućcie z pewnym zastrzeżeniem</td> </tr> </tbody> </table>	Kategoria	Kategoria Poziom poparcia	A	akceptacja w całości	B	akceptacja z pewnym zastrzeżeniem	C	akceptacja z poważnym zastrzeżeniem	D	odrzućcie z pewnym zastrzeżeniem
Kategoria	Kategoria Poziom poparcia										
A	akceptacja w całości										
B	akceptacja z pewnym zastrzeżeniem										
C	akceptacja z poważnym zastrzeżeniem										
D	odrzućcie z pewnym zastrzeżeniem										

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
	<table border="1" data-bbox="363 257 1463 293"> <tr> <td data-bbox="363 257 576 293">E</td> <td data-bbox="579 257 1463 293">odrzućcie w całości</td> </tr> </table> <p data-bbox="363 297 842 327"><i>Konflikty interesów: brak informacji w dokumencie.</i></p> <p data-bbox="363 331 855 360"><i>Źródło finansowania: brak informacji w dokumencie.</i></p>	E	odrzućcie w całości
E	odrzućcie w całości		
ECCO EFCA 2017 (Europa-Polska)	<p data-bbox="363 365 957 394">Łagodna lub umiarkowanie ciężka postać zapalenia odbytnicy:</p> <ul data-bbox="411 394 1463 566" style="list-style-type: none"> • wczesne leczenie – kwasy 5-aminosalicylowe w dawce 1 g podawany w czopku raz dziennie lub pianka z kwasem 5-aminosalicylowym we wlewkach; • połączenie podawanego doodbytniczo i doustnie kwasy 5-aminosalicylowego (5-ASA) lub z podawanym miejscowo steroidem zapewnia skuteczniejsze leczenie choroby w porównaniu do każdej z tych opcji w monoterapii; • bardziej odporne formy zapalenia odbytnicy mogą wymagać leczenia immunosupresantami i/lub lekami anty-TNF. <p data-bbox="363 571 1027 600">Lewostronne zapalenie jelita grubego o aktywności małej lub średniej:</p> <ul data-bbox="411 600 1463 846" style="list-style-type: none"> • na wczesnym etapie – kombinacja wlewek zawierających 1 g 5-ASA z co najmniej 2,4 g 5-ASA podawanym doustnie; • leczenie skojarzone doustne i miejscowe kwasem 5-aminosalicylowym jest lepszym rozwiązaniem niż stosowanie tylko miejscowo podawanych sterydów lub aminosalicylanów i tylko doustnych aminosalicylanów; • miejscowe stosowanie 5-ASA jest lepszym rozwiązaniem terapeutycznym niż miejscowe podawanie sterydów; • ogólnoustrojowo działające sterydy mogą być stosowane, wtedy gdy 5-ASA jest nieskuteczny; • jeśli choroba ma ciężką postać, pacjent powinien zostać hospitalizowany i poddany intensywnemu leczeniu. <p data-bbox="363 851 1023 880">Rozległe zapalenie jelita grubego o małej i umiarkowanej aktywności:</p> <ul data-bbox="411 880 1463 1010" style="list-style-type: none"> • w początkowym okresie terapii – doustna dawka 5-ASA > 2,4 g na dobę; • leczenie powinno być połączone z miejscowym podawanym 5-ASA, jeśli jest dobrze tolerowany, aby zwiększyć szanse podtrzymania remisji; • jeśli nie ma odpowiedzi na 5-ASA, należy podawać ogólnoustrojowe kortykosteroidy; • ciężki rzut rozległego zapalenia jelita grubego wymaga hospitalizacji i intensywnego leczenia. <p data-bbox="363 1014 683 1043">Ciężka postać aktywnego WZJG:</p> <ul data-bbox="411 1043 1463 1245" style="list-style-type: none"> • podawanie dożylnie sterydów; • można stosować tylko podawaną dożylnie cyklosporynę; • należy podawać heparynę drobnocząsteczkową; • w przypadku ostrego rzutu WZJG, który nie wykazuje odpowiedzi na dożylnie podane sterydy należy rozważyć inne opcje leczenia, łącznie z zabiegiem chirurgicznym; • cyklosporyna lub infl ksymb lub takrolimus mogą być leczeniem drugiego wyboru; • jeśli w ciągu 4-7 dni trwania terapii ratunkowej nie nastąpi poprawa, zaleca się przeprowadzenie kolektomii. <p data-bbox="363 1249 603 1279">Leczenie podtrzymujące:</p> <ul data-bbox="411 1279 1463 2027" style="list-style-type: none"> • leczenie podtrzymujące należy stosować u wszystkich pacjentów. Stosowanie leczenia na zasadzie wymogów w indywidualnych przypadkach jest możliwe tylko w razie choroby o ograniczonym zakresie (np. zapalenia odbytnicy); • preparaty doustne kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA) są lekami pierwszego wyboru w leczeniu podtrzymującym, u pacjentów wykazujących odpowiedź na 5-ASA lub sterydy (podawane doustnie lub doodbytniczo); • podawany doodbytniczo 5-ASA jest lekiem pierwszego rzutu w terapii podtrzymującej w przypadku zapalenia odbytnicy i może być stosowany w leczeniu lewostronnego zapalenia jelita grubego. Skojarzone doustne i doodbytnicze podawanie 5-ASA może być leczeniem podtrzymującym drugiego wyboru; • kwas 5-aminosalicylowy podawany doustnie w dawce poniżej 1,2 g/ dobę nie jest skuteczny. W przypadku leczenia doodbytniczego 3 g tygodniowo w dawkach podzielonych wystarcza do podtrzymania remisji. Podawanie doustnie 5-ASA innych niż sulfasalazyna (mimo że sulfasalazyna może być nieco bardziej skuteczna) jest zalecane, gdyż charakteryzuje je mniejsza liczba zdarzeń niepożądanych; • zalecane jest długotrwałe leczenie podtrzymujące kwasem 5-aminosalicylowym, ponieważ może ono zmniejszyć ryzyko rozwoju nowotworu jelita; • jeśli sterydy są konieczne do podtrzymania remisji, pacjent powinien być leczony tiopuryną. • pacjenci z WZJG o średniej aktywności nieodpowiadający na tiopuryny, powinni otrzymywać leki anty-TNF lub takrolimus; • Tiopuryny mogą być stosowane w przypadku: małej i średniej aktywności choroby z wczesnym nawrotem lub częstymi nawrotami, jeśli przyjmowane są łącznie z optymalną dawką 5-ASA; nietolerancji 5-ASA; jeśli podtrzymywanie remisji wymaga przyjmowania sterydów lub jeśli remisja została osiągnięta dzięki cyklosporynie (lub takrolimusowi); • po uzyskaniu odpowiedzi na terapię lekami anty-TNF – przyjmowanie jednej z tiopuryn lub kontynuowanie terapii anty-TNF w połączeniu z tiopurynami lub bez; • w przypadku ciężkiego rzutu WZJG, który wykazuje odpowiedź na podawane dożylnie sterydy, cyklosporynę lub infl ksymb należy rozważyć tiopuryny; • jeśli pacjent wykazuje odpowiedź na infl ksymb, można kontynuować jego podawanie; • jeśli w przeszłości tiopuryny były nieskuteczne, należy próbować podtrzymać remisję, stosując leki anty-TNF; 		

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> u pacjentów z ciężkim zapaleniem jelita grubego nieleczonych wcześniej tiopurynami, a wykazujących odpowiedź na steroidy, cyklosporynę lub takrolimus, tiopuryny są odpowiednie do podtrzymywania remisji. <p><i>Brak informacji o sile zaleceń.</i></p> <p><i>Konflikty interesów: brak informacji w dokumencie.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji w dokumencie.</i></p>
<p>NICE 2013 (Wielka Brytania)</p>	<p>Technologie medyczne wymieniane do stosowania we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, w tym zapaleniu okrężnicy, zapaleniu błony śluzowej przewodu pokarmowego, a także wrzodziejącym lewostronnym lub rozległym zapaleniu okrężnicy to:</p> <ul style="list-style-type: none"> aminosalicylany, może również zostać rozważona terapia doustna azatiopryną lub merkaptopuryną. miejscowe aminosalicylany, doustne aminosalicylany, dipropionian beklometazonu, miejscowe kortykosteroidy. <p>W przypadku niepowodzenia terapii rekomendacje wymieniają doustny prednizolon, a jako lek następnego wyboru doustny takrolimus. Rekomendacja wymienia wśród technologii również infl ksymba.</p> <p>W przypadku ostrego zapalenia jelita rekomendowane jest stosowanie dożylnych kortykosteroidów, cyklosporyny i przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego.</p> <p>W celu utrzymania remisji rekomendowane są aminosalicylany, doustna azatiopryna lub merkaptopuryna.</p> <p><i>Brak informacji o sile zaleceń.</i></p> <p><i>Konflikty interesów: brak informacji.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p>

NICE – National Institute for Health and Care Excellence; **PTGE** – Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne, **ECCO** – European Crohn's and Colitis Organisation

Podsumowanie rekomendacji

Odnaleziono rekomendacje 3 organizacji: PTGE 2015/2013, ECCO EFCA 2017, NICE 2013. Wytyczne wśród leków stosowanych w celu osiągnięcia remisji wymieniają przede wszystkim **aminosalicylany (do których należy mesalazyna i sulfasalazyna)** jako pierwszą linię leczenia oraz kortykosteroidy. W leczeniu podtrzymującym zaleca się zastosowanie **aminosalicylanów** lub tiopuryn (azatiopryna, merkaptopuryna). W wytycznych nie wskazano odrębnych sposobów postępowania w populacji pacjentów powyżej 75. r.ż.

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- Mesalazinum** – brak rekomendacji,
- Sulfasalazinum** – brak rekomendacji.

Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- Mesalazinum** – brak odniesienia do populacji powyżej 75. r.ż. w ChPL omawianych leków.
- Sulfasalazinum** – brak odniesienia do populacji powyżej 75. r.ż. w ChPL omawianych leków.

3.4.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2018.13), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 13. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Mesalazinum									
Asamax 250, tabl. dojel., 250 mg	100 szt.	39,96	41,96	49,53	40,18	ryczałt	12,55	1,5 mg	0,75
Asamax 500, tabl. dojel., 500 mg	100 szt.	64,80	68,04	79,30	79,30	ryczałt	3,56	1,5 mg	0,11
Pentasa, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 1 g	50 sasz.po 2 g granulatu	133,98	140,68	151,94	80,36	ryczałt	75,14	1,5 mg	2,25
Pentasa, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 2 g	60 sasz.	318,35	334,27	350,83	192,86	ryczałt	166,50	1,5 mg	2,08
Pentasa, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 4 g	30 sasz.	318,33	334,25	350,81	192,86	ryczałt	166,48	1,5 mg	2,08
Pentasa, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1 g	60 szt.	159,18	167,14	179,70	96,43	ryczałt	87,54	1,5 mg	2,19
Pentasa, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	132,65	139,28	150,54	80,36	ryczałt	73,74	1,5 mg	2,21
Salofa k 500, tabl. dojel., 500 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	42,12	44,23	51,80	40,18	ryczałt	14,82	1,5 mg	0,89
Asamax 250, czopki, 250 mg	30 szt. (5 op. fol.po 6 szt.)	41,47	43,54	52,31	47,20	ryczałt	8,31	1,5 mg	1,66
Asamax 500, czopki, 500 mg	30 szt. (5 op. fol.po 6 szt.)	81,76	85,85	98,63	94,41	ryczałt	7,42	1,5 mg	0,74
Crohnax, czopki, 1000 mg	15 szt.	37,20	39,06	51,84	51,84	ryczałt	3,20	1,5 mg	0,32
Crohnax, czopki, 1000 mg	30 szt.	62,10	65,21	81,99	81,99	ryczałt	3,20	1,5 mg	0,16
Crohnax, czopki, 250 mg	30 szt.	23,65	24,83	33,61	33,61	ryczałt	3,20	1,5 mg	0,64
Crohnax, czopki, 500 mg	30 szt.	37,20	39,06	51,84	51,84	ryczałt	3,20	1,5 mg	0,32
Pentasa, czopki, 1 g	14 szt. (2 blist.po 7 szt.)	76,06	79,86	92,35	88,11	ryczałt	7,44	1,5 mg	0,80

Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Pentasa, czopki, 1 g	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	152,13	159,74	176,23	176,23	ryczałt	3,20	1,5 mg	0,17
Salofa k 1 g, czopki, 1 g	30 szt.	163,61	171,79	188,56	188,56	ryczałt	3,20	1,5 mg	0,16
Salofa k 250, czopki, 250 mg	30 szt. (6 blist.po 5 szt.)	46,44	48,76	57,54	47,20	ryczałt	13,54	1,5 mg	2,71
Salofa k 500, czopki, 500 mg	30 szt. (6 blist.po 5 szt.)	81,84	85,93	98,70	94,41	ryczałt	7,49	1,5 mg	0,75
Sulfasalazinum									
Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg	100 szt. (1 poj.po 100 szt.)	45,36	47,63	57,20	57,20	ryczałt	3,20	2 g	0,13
Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg	50 szt. (1 poj.po 50 szt.)	24,41	25,63	31,93	30,14	ryczałt	4,99	2 g	0,40
Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg	100 szt.	48,28	50,69	60,27	60,27	ryczałt	3,20	2 g	0,13
Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg	50 szt.	24,25	25,46	31,76	30,14	ryczałt	4,82	2 g	0,39
Sulfasalazin Krka, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	22,68	23,81	30,11	30,11	ryczałt	3,20	2 g	0,26

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD/PDD dla produktów leczniczych zawierających:

- Mesalazinum: 0,11 zł – 2,71 zł,
- Sulfasalazinum: 0,13 zł – 0,40 zł.

3.5. Reumatoidalne zapalenie stawów

3.5.1. Opis choroby

W ramach prac nad opracowaniem OT.434.25.2016 podano współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0- pełnia zdrowia; 1- śmierć) na podstawie danych WHO z 2004 r.:

- reumatoidalne zapalenie stawów: 0,199 (0,185 – 0,221).

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w polskiej populacji osób powyżej 60. roku życia dla reumatoidalnego zapalenia stawów wynosił: 8 (tys.).

[OT.434.25.2016]

W ramach niniejszego opracowania podano natomiast współczynniki obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0- pełnia zdrowia; 1- śmierć) na podstawie danych z 2016 r.:

- lekkie reumatoidalne zapalenie stawów: 0,117(0,08-0,163)
- umiarkowane reumatoidalne zapalenie stawów: 0,317 (0,216-0,44)
- ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów: 0,581 (0,403-0,739).

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w polskiej populacji osób powyżej 70. roku życia dla reumatoidalnego zapalenia stawów na podstawie danych WHO opublikowanych w 2016 r. wynosi: 2,4 (tys.).

[Źródła: WHO 2016, GDB 2016]

Definicja

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS, gościec) jest przewlekłą chorobą układową tkanki łącznej o podłożu immunologicznym. Charakteryzuje się nieswoistym zapaleniem symetrycznym stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych. Prowadzi ona do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. W zależności od obecności lub braku autoprzeciwciał w surowicy (RF) wyróżnia się serologicznie dodatni lub ujemny RZS.

Epidemiologia

Częstość występowania RZS wynosi 0,3-1,5% w populacji ogólnej; w Europie 0,8% w populacji dorosłych. Szczyt zachorowalności przypada na 4. i 5. dekadę życia. Kobiety chorują 3 razy częściej niż mężczyźni. W Polsce częstość występowania RZS wynosi 0,9% (95% CI: 0,6-1,2%), w tym u kobiet 1,06% i 0,74% u mężczyzn. Na 100 000 przebadanych osób RZS występowało u 2330 kobiet i 1140 mężczyzn w populacji wiekowej 65.–77. r.ż. i u ponad 2000 osób w przedziale powyżej 70. rż.

Rokowanie i skutki następstw choroby

Przebieg RZS bywa różny pod względem dynamiki, postępu zmian destrukcyjnych i czasu, w jakim dochodzi do niepełnosprawności. U ok 70% chorych obserwuje się przebieg postępujący z okresami zaostrzeń i względnych remisji, lecz ze stale postępującą destrukcją stawów. U ok. 15% chorych przebieg jest łagodny, z umiarkowaną aktywnością choroby, zajęciem kilku stawów i ich wolno postępującą destrukcją. U ok. 10% chorych remisje są długotrwałe, nawet kilkuletnie. Bardzo rzadko przebieg jest epizodyczny lub samoograniczający się. Wiek zachorowania na RZS może wpływać na przebieg choroby. W starszym wieku początek RZS jest ostrzejszy, zajmowane są przede wszystkim duże stawy proksymalne (barkowe i kolanowe).

Dane historyczne wskazują, że u >70% chorych z czynnym seropozytywnym RZS zajmującym wiele stawów w ciągu 2 lat od początku choroby dochodzi do uszkodzenia stawów. Dotychczas prawie co 4. chory wymagał wszczęcia endoprotezy dużego stawu. Przewiduje się, że strategie wczesnego rozpoznania i intensywnego leczenia zmierzającego do osiągnięcia remisji poprawią te wskaźniki, ponieważ to pierwsze 2 lata choroby mają największy wpływ na rozwój niepełnosprawności.

Chorzy żyją ok. 7 lat krócej w porównaniu z populacją ogólną, głównie z powodu częstszego i wcześniejszego występowania chorób układu sercowo-naczyniowego (RZS przyspiesza rozwój miażdżycy), które stanowią najczęstszą przyczynę zgonu. W przebiegu RZS może dojść do uszkodzenia narządów wewnętrznych (m.in. nerek, serca, płuc i narządu wzroku) oraz zakażeń (4-krotnie częściej dochodzi do zakażeń gruźlicą, a 2-krotnie

częściej do zakażenia pólpaścem). Zwiększa się również ryzyko wystąpienia choroby limfoproliferacyjnej i depresji.

Do niekorzystnych czynników rokowniczych zalicza się: starszy wiek, płeć męską, utrzymującą się dużą aktywność RZS i/lub wysokie wskaźniki stanu zapalnego, obecność RF/ACPA i uszkodzenie stawów. RZS, w sposób niezależny od leczenia immunosupresyjnego, łączy się ze zwiększonym ryzykiem nowotworów, zwłaszcza chłoniaków i białaczek (2-3-krotnie częściej).

W miarę postępu zmian destrukcyjnych w stawach chory ma coraz większe trudności w wykonywaniu codziennych czynności, np. samoobsługa, chodzenie.

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Podstawowym celem leczenia chorego na RZS jest uzyskanie trwałej remisji i długotrwała poprawa jakości życia, którą można osiągnąć poprzez:

1. kontrolę objawów choroby,
2. zapobieganie zmianom destrukcyjnym,
3. przywrócenie sprawności i funkcjonowania w społeczeństwie.

Za najważniejsze w postępowaniu terapeutycznym uważa się szybkie opanowanie stanu zapalnego, czyli osiągnięcie remisji choroby bądź jej małej aktywności u chorych, u których remisja nie jest osiągalna.

Metody stosowane w leczeniu RZS:

1. edukacja pacjenta,
2. leczenie farmakologiczne,
3. rehabilitacja,
4. leczenie ortopedyczne – ortezy i operacje ortopedyczne.

Podstawową rolę w leczeniu farmakologicznym odgrywają tzw. DMARDs – leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. *disease-modifying antirheumatic drug*), które nie tylko łagodzą objawy zapalenia, ale przede wszystkim zapobiegają zmianom destrukcyjnym w stawach lub opóźniają ich wystąpienie. DMARDs dzielimy na:

1. syntetyczne – sDMARDs
 - a. konwencjonalne (klasyczne) – csDMARDs
 - b. celowane – tsDMARDs
2. biologiczne – bDMARDs
 - a. oryginalne – boDMARDs
 - b. biopodobne – bsDMARDs

[Źródło: Szczeklik 2014, Szczeklik 2017, AWA Humira nr OT.4331.1.2018, Smoleńska 2010]

3.5.2. Rekomendacje kliniczne

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania następujących substancji czynnych:

- Sulfasalazinum – grupa farmakologiczna: leki przeciwzapalne stosowane w chorobach przewodu pokarmowego, podanie doustne,
- Methotrexatum – grupa farmakologiczna: antymetabolity, podanie parenteralne,
- Chloroquinum – grupa farmakologiczna: leki immunosupresyjne, podanie doustne,
- Leflunomidum – grupa farmakologiczna: leki przeciwwimnicze, podanie doustne.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła danych:

- Trip (www.tripdatabase.com);
- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR) (<http://www.reumatologia.ptr.net.pl/>)

- European League Against Rheumatism (EULAR) (<https://www.eular.org/>)
- Osteoarthritis Research Society International (OARSI) (<https://www.oarsi.org/>)
- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/>)
- portal Termedia <https://www.termedia.pl/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 30. marca 2018 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Przegląd rekomendacji klinicznych wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje														
EULAR 2016 (Europa)	<p>1. Terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby DMARD (ang. <i>disease-modifying antirheumatic drugs</i>) należy rozpocząć natychmiast po zdiagnozowaniu RZS (poziom dowodów: 1a, siła rekomendacji: A).</p> <p>2. Monitorowanie leczenia powinno być częste w przypadku aktywnej choroby (co 1-3 miesiące); jeśli w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia nie nastąpi poprawa lub gdy zakładany cel terapeutyczny nie zostanie osiągnięty w ciągu 6 miesięcy, sposób leczenia powinien zostać zmodyfikowany (poziom dowodów: 2b, siła rekomendacji: bd).</p> <p>3. MTX powinien być częścią I linii leczenia (poziom dowodów (1a, siła rekomendacji: A). W oparciu o skuteczność i bezpieczeństwo (szczególnie przy jednoczesnym stosowaniu kwasu foliowego), możliwość indywidualizacji dawki i sposobu podawania, a także stosunkowo niskie koszty, MTX nadal jest lekiem pierwszego wyboru dla pacjentów z RZS zarówno w monoterapii, jak również w połączeniu z innymi lekami. Ponadto wydaje się, że MTX zmniejsza wielochorobowość i śmiertelność w RZS.</p> <p>4. U pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania MTX (lub w przypadku wcześniejszej nietolerancji) w pierwszej linii leczenia należy wykorzystać leflunomid lub sulfasalazynę (poziom dowodów: 1a, siła rekomendacji: A) W przypadku występujących sporadycznie przeciwwskazań (np. choroba nerek lub wątroby) lub nietolerancji MTX, za najlepsze alternatywy uważane są leflunomid (dawka 20 mg/dzień bez dawki nasycającej) lub sulfasalazyna (zwiększona do 3 g/dobę). Podobnie jak w przypadku MTX, leflunomid i sulfasalazyna mogą być stosowane w monoterapii lub w połączeniu z innymi csDMARD lub bDMARD. Stosowanie leków przeciwmalarycznych, takich jak hydroksychlorochina i chlorochina, jest nadal znaczące, szczególnie w terapii skojarzonej lub w monoterapii u pacjentów z bardzo łagodną postacią choroby, zwłaszcza w Chinach. Co ciekawe, leki przeciwmalaryczne mogą mieć znaczący pozytywny wpływ na metabolizm lipidów i glukozy i mogą zmniejszać ryzyko sercowo-naczyniowe w RZS. Jednak uszkodzenie stawów nie jest opóźnione w podobnym stopniu jak w przypadku innych csDMARD.</p> <p>5. Podczas rozpoczynania leczenia csDMARD lub zmiany csDMARD należy rozważyć krótkoterminowe stosowanie glikokortykosteroidów (w różnych schematach dawkowania i sposobach podawania), lecz należy je stopniowo zmniejszać, tak szybko jak to jest możliwe klinicznie (poziom dowodów: 1a, siła rekomendacji: A).</p> <p>6. Jeśli cel leczenia nie zostanie osiągnięty przy I linii leczenia csDMARD, przy braku złych czynników prognostycznych, należy rozważyć inne csDMARD (poziom dowodów: 5, siła rekomendacji: D).</p> <p>7. Jeśli cel leczenia nie zostanie osiągnięty przy pierwszej linii leczenia csDMARD, gdy obecne są złe czynniki prognostyczne, należy rozważyć dodanie bDMARD (poziom dowodów: 1b, siła rekomendacji: A) lub tsDMARD (poziom dowodów: 1b, siła rekomendacji: A); obecną praktyką byłoby zastosowanie bDMARD (poziom dowodów: 5, siła rekomendacji: D).</p> <p>8. bDMARD (poziom dowodów: 1a, siła rekomendacji: A) i tsDMARD (poziom dowodów: 1b, siła rekomendacji: A) powinny być stosowane z csDMARD u pacjentów, którzy nie mogą stosować csDMARD jako leczenia wspomagającego, inhibitory szlaku IL-6 i tsDMARD mogą mieć pewne zalety w porównaniu z innymi bDMARD.</p> <p>11. Jeśli u pacjenta występuje ciągła remisja po stopniowej redukcji dawek glikokortykosteroidów, można rozważyć stopniowe zmniejszenie dawki bDMARD, szczególnie jeśli leczenie to jest połączone z csDMARD (poziom dowodów: 2b, siła rekomendacji: B).</p> <p>12. Jeśli u pacjenta występuje ciągła remisja można rozważyć stopniowe zmniejszenie dawki csDMARD (poziom dowodów: 4, siła rekomendacji: C).</p> <p>Stopnie rekomendacji:</p> <table border="1" data-bbox="336 1675 1460 1854"> <tr> <td>A</td> <td>Zgodna z badaniami poziomu 1</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Zgodna z badaniami poziomu 2 lub 3 oraz ekstrapolacja wyników badań z poziomu 1</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Badania poziomu 4 lub ekstrapolacja wyników z badań poziomu 2 lub 3</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>dowody poziomu 5 lub niepokojąco niespójne lub nieprzekonujące badania na dowolnym poziomie</td> </tr> </table> <p>Jakość dowodów:</p> <table border="1" data-bbox="336 1890 1460 2018"> <thead> <tr> <th>Poziom</th> <th>Leczenie / profilaktyka / etiologia / szkoda</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1a</td> <td>Przegląd systematyczny jednorodnych RCT</td> </tr> <tr> <td>1b</td> <td>Pojedyncze RCT (z wąskim przedziałem ufności)</td> </tr> </tbody> </table>	A	Zgodna z badaniami poziomu 1	B	Zgodna z badaniami poziomu 2 lub 3 oraz ekstrapolacja wyników badań z poziomu 1	C	Badania poziomu 4 lub ekstrapolacja wyników z badań poziomu 2 lub 3	D	dowody poziomu 5 lub niepokojąco niespójne lub nieprzekonujące badania na dowolnym poziomie	Poziom	Leczenie / profilaktyka / etiologia / szkoda	1a	Przegląd systematyczny jednorodnych RCT	1b	Pojedyncze RCT (z wąskim przedziałem ufności)
A	Zgodna z badaniami poziomu 1														
B	Zgodna z badaniami poziomu 2 lub 3 oraz ekstrapolacja wyników badań z poziomu 1														
C	Badania poziomu 4 lub ekstrapolacja wyników z badań poziomu 2 lub 3														
D	dowody poziomu 5 lub niepokojąco niespójne lub nieprzekonujące badania na dowolnym poziomie														
Poziom	Leczenie / profilaktyka / etiologia / szkoda														
1a	Przegląd systematyczny jednorodnych RCT														
1b	Pojedyncze RCT (z wąskim przedziałem ufności)														

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	
	2a	Przegląd systematyczny jednorodnych badań kohortowych
	2b	Pojedyncze badania kohortowe (w tym RCT niskiej jakości, np. <80% follow-up)
	2c	„outcomes” research,; badania ekologiczne
	3a	Przegląd systematyczny jednorodnych badań kliniczno-kontrolnych
	3b	Pojedyncze badania kliniczno-kontrolne
	4	Serie przypadków (oraz niskiej jakości badania kohortowe i kliniczno-kontrolne)
	5	Opinie ekspertów bez wyraźnej krytycznej oceny lub w oparciu o fizjologię, badania laboratoryjne etc.
NICE 2015 (Wielka Brytania)	<p><u>Konflikt interesów</u>: informacje o konflikcie interesów dostępne w suplemencie pod adresem: http://ard.bmj.com/content/annrheumdis/76/6/960/DC1/inline-supplementary-material-1.pdf?download=true</p>	
	<p><u>Źródło finansowania</u>: European League Against Rheumatism</p> <ul style="list-style-type: none"> • U osób z nowo zdiagnozowanym aktywnym RZS należy zaproponować kombinację DMARD (w tym metotreksatu i co najmniej jednego innego DMARD oraz glikokortykosteroidów do krótkotrwałego stosowania) w pierwszej linii tak szybko, jak to możliwe, najlepiej w ciągu 3 miesięcy od wystąpienia trwałych objawów. • U osób z niedawno rozpoznany RZS, leczonych politerapią DMARD, u których osiągnięto stały i zadowalający poziom kontroli choroby można ostrożnie zmniejszać dawki leku do poziomów, które utrzymują kontrolę choroby. U osób z nowo zdiagnozowanym RZS, dla których kombinacja terapii DMARD nie jest właściwa, należy rozpocząć monoterapię DMARD, kładąc większy nacisk na szybkie osiągnięcie skutecznej klinicznie dawki niż na wybór DMARD. • U osób z rozpoznany RZS, których choroba jest stabilna, można ostrożnie zmniejszyć dawki DMARD lub leków biologicznych. Należy niezwłocznie wrócić do dawek kontrolujących przebieg choroby przy pierwszym objawie zaostrzenia. <p><u>Konflikt interesów</u>: informacje o konflikcie interesów dostępne w załączniku B pod adresem: https://www.nice.org.uk/guidance/cg79/evidence/addendum-pdf-242191264</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: brak informacji</p>	

DMARD – lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby (ang. disease-modifying antirheumatic drug), csDMARD – klasyczne syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. classic synthetic disease-modifying antirheumatic drugs), bDMARD – biologiczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. biologic disease-modifying antirheumatic drugs), tsDMARD – celowane syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs), RZS – reumatoidalne zapalenie stawów, MTX - metotreksat

Podsumowanie rekomendacji

Odnalezione wytyczne nie odnoszą się bezpośrednio do osób powyżej 75. roku życia.

Zgodnie z rekomendacjami *European League Against Rheumatism* (EULAR), w pierwszej linii leczenia powinien być stosowany metotreksat. W przypadku przeciwwskazań do jego stosowania lub wcześniejszej nietolerancji, powinno się zastosować leflunomid lub sulfasalazynę. Wymienione leki mogą być stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej z innymi syntetycznymi lekami – csDMARD (metotreksat, sulfasalazyna, leflunomid, hydroksychlorochina, sole złota) lub z lekami biologicznymi. Rozpoczynając terapię lub dokonując zmiany stosowanego dotychczas csDMARD należy rozważyć włączenie dodatkowo GKS.

Wytyczne NICE w pierwszej linii leczenia RZS wymieniają politerapię składającą się z MTX, innego DMARD (co najmniej jednego) oraz GKS. W przypadku przeciwwskazań do stosowania powyższego schematu leczenia, powinno się rozpocząć monoterapię DMARD.

W wytycznych EULAR 2016 wymieniono chlorochinę jako lek do stosowania u pacjentów z łagodną postacią RZS.

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Sulfasalazyna** – brak rekomendacji.
- **Metotreksat** – brak rekomendacji.
- **Leflunomid** – brak rekomendacji.
- **Chlorochina** – brak rekomendacji.

Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- **Sulfasalazyna** – brak informacji o szczególnych zaleceniach dla osób powyżej 75. r.ż.

- **Metotreksat** – metotreksat należy stosować z najwyższą ostrożnością u pacjentów z zakażeniami, chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy, wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy, wyniszczonych oraz bardzo młodych i w podeszłym wieku.
- **Leflunomid** – dostosowanie dawkowania u pacjentów w wieku powyżej 65 lat nie jest konieczne.
- **Chlorichina** – nie jest zalecane specjalne dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku, ale może być celowe monitorowanie stanu zdrowia pacjenta w celu ustalenia optymalnej dawki leczniczej.

3.5.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2018.13), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 15. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Chloroquinum									
Arechin, tabl., 250 mg	30 tabl.	14,20	14,91	19,39	19,39	30%	5,82	500 mg	0,39
Leflunomidum									
Arava, tabl. powl., 10 mg	30 tabl. (but.)	51,84	54,43	64,02	60,50	ryczałt	6,72	20 mg	0,45
Arava, tabl. powl., 20 mg	30 tabl. (but.)	101,52	106,60	120,19	120,19	ryczałt	3,20	20 mg	0,11
Leflunomid Bluefish, tabletki powlekane, 10 mg	30 szt.	42,12	44,23	53,82	53,82	ryczałt	3,20	20 mg	0,21
Leflunomid Bluefish, tabletki powlekane, 20 mg	30 szt.	84,24	88,45	102,04	102,04	ryczałt	3,20	20 mg	0,11
Leflunomide medac, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	48,49	50,91	60,50	60,50	ryczałt	3,20	20 mg	0,21
Leflunomide medac, tabl. powl., 15 mg	30 szt.	72,74	76,38	88,52	88,52	ryczałt	3,20	20 mg	0,14
Leflunomide medac, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	96,98	101,83	115,42	115,42	ryczałt	3,20	20 mg	0,11
Leflunomide Sandoz, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	96,98	101,83	115,42	115,42	ryczałt	3,20	20 mg	0,11
Methotrexatum									
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,375 ml	16,58	17,41	22,39	22,39	ryczałt	3,20	16,58	17,41
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,5 ml	22,73	23,87	29,85	29,85	ryczałt	3,20	22,73	23,87
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,75 ml	35,28	37,04	44,76	44,76	ryczałt	3,20	35,28	37,04
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 1 ml	48,15	50,56	59,69	59,69	ryczałt	3,20	48,15	50,56
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 1,25 ml	61,26	64,32	74,62	74,62	ryczałt	3,20	61,26	64,32
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 1,5 ml	74,37	78,09	89,55	89,55	ryczałt	3,20	74,37	78,09
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,375 ml	74,37	78,09	89,55	89,55	ryczałt	3,20	74,37	78,09
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,5 ml	101,20	106,26	119,40	119,40	ryczałt	3,20	101,20	106,26
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,75 ml	155,84	163,63	179,09	179,09	ryczałt	3,20	155,84	163,63
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1 ml	211,11	221,67	238,81	238,81	ryczałt	3,41	211,11	221,67

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1,25 ml	266,86	280,20	298,50	298,50	ryczałt	4,27	266,86	280,20
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1,5 ml	322,55	338,68	358,14	358,14	ryczałt	5,12	322,55	338,68
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,15 ml	223,56	234,74	252,46	252,46	ryczałt	3,84	223,56	234,74
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,2 ml	298,08	312,98	332,44	332,44	ryczałt	5,12	298,08	312,98
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,25 ml	372,60	391,23	412,43	412,43	ryczałt	6,40	372,60	391,23
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,3 ml	447,12	469,48	492,43	492,43	ryczałt	7,68	447,12	469,48
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,35 ml	521,64	547,72	572,41	572,41	ryczałt	8,96	521,64	547,72
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,4 ml	596,16	625,97	652,40	652,40	ryczałt	10,24	596,16	625,97
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,45 ml	670,68	704,21	732,38	732,38	ryczałt	11,52	670,68	704,21
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,5 ml	745,20	782,46	812,37	812,37	ryczałt	12,80	745,20	782,46
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,55 ml	819,72	860,71	892,36	892,36	ryczałt	14,08	819,72	860,71
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,6 ml	894,24	938,95	972,34	972,34	ryczałt	15,36	894,24	938,95
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,15 ml	18,63	19,56	24,54	22,39	ryczałt	5,35	18,63	19,56
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,2 ml	24,84	26,08	32,06	29,85	ryczałt	5,41	24,84	26,08
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,25 ml	31,05	32,60	39,46	37,32	ryczałt	5,34	31,05	32,60
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,3 ml	37,26	39,12	46,84	44,78	ryczałt	5,26	37,26	39,12
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,35 ml	43,47	45,64	54,20	52,24	ryczałt	5,16	43,47	45,64
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,4 ml	49,68	52,16	61,30	59,71	ryczałt	4,79	49,68	52,16
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,45 ml	55,89	58,68	68,40	67,17	ryczałt	4,43	55,89	58,68
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml	62,10	65,21	75,51	74,63	ryczałt	4,08	62,10	65,21
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,6 ml	74,52	78,25	89,71	89,56	ryczałt	3,35	74,52	78,25
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,15 ml	74,52	78,25	89,71	89,56	ryczałt	3,35	74,52	78,25
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,2 ml	99,36	104,33	117,47	117,47	ryczałt	3,20	99,36	104,33
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,3 ml	149,04	156,49	171,95	171,95	ryczałt	3,20	149,04	156,49
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,4 ml	198,72	208,66	225,80	225,80	ryczałt	3,41	198,72	208,66
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,5 ml	248,40	260,82	279,12	279,12	ryczałt	4,27	248,40	260,82
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,6 ml	298,08	312,98	332,44	332,44	ryczałt	5,12	298,08	312,98

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,15 ml	149,04	156,49	171,95	171,95	ryczałt	3,20	149,04	156,49
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,2 ml	198,72	208,66	225,80	225,80	ryczałt	3,41	198,72	208,66
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,3 ml	298,08	312,98	332,44	332,44	ryczałt	5,12	298,08	312,98
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,4 ml	397,44	417,31	439,10	439,10	ryczałt	6,83	397,44	417,31
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,5 ml	496,80	521,64	545,75	545,75	ryczałt	8,53	496,80	521,64
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,6 ml	596,16	625,97	652,40	652,40	ryczałt	10,24	596,16	625,97
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 10 mg	4 amp.-strz.	90,18	94,69	107,83	107,83	ryczałt	3,20	90,18	94,69
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 15 mg	4 amp.-strz.	139,32	146,29	161,75	161,75	ryczałt	3,20	139,32	146,29
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg	4 amp.-strz.	189,54	199,02	216,16	216,16	ryczałt	3,41	189,54	199,02
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg	4 amp.-strz.	239,76	251,75	270,05	270,05	ryczałt	4,27	239,76	251,75
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 30 mg	4 amp.-strz.	290,52	305,05	324,51	324,51	ryczałt	5,12	290,52	305,05
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 7,5 mg	4 amp.-strz.	66,42	69,74	81,20	81,20	ryczałt	3,20	66,42	69,74
Sulfasalazinum									
Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg	100 szt. (1 poj.po 100 szt.)	45,36	47,63	57,20	30%	57,20	17,16	2 g	0,69
Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg	50 szt. (1 poj.po 50 szt.)	24,41	25,63	30,14	30%	31,93	10,83	2 g	0,87
Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg	100 szt.	48,28	50,69	60,27	30%	60,27	18,08	2 g	0,72
Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg	50 szt.	24,25	25,46	30,14	30%	31,76	10,66	2 g	0,85
Sulfasalazin Krka, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	22,68	23,81	30,11	30%	30,11	9,03	2 g	0,72

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD/PDD dla produktów leczniczych zawierających:

- Chloroquinum: 0,39 zł,
- Leflunomidum: 0,11 zł – 0,45 zł,
- Methotrexatum: 0,11 zł – 1,78 zł,
- Sulfasalazinum: 0,69 zł – 0,87 zł.

3.6. Brak apetytu w nowotworach

3.6.1. Opis choroby

Nie odnaleziono współczynnika obciążenia jednostką chorobową bezpośrednio dla utraty apetytu w chorobach nowotworowych. Poniżej przedstawiono wartości współczynnika obciążenia jednostką chorobową (0 – pełnia zdrowia; 1 – śmierć) dla najbardziej zbliżonych stanów klinicznych do ocenianego w opracowaniu:

- diagnoza i pierwszy etap leczenia nowotworu: 0,288 (0,193 – 0,399),
- stabilna choroba nowotworowa: 0,049 (0,130 – 0,136),
- nowotwór z przerzutami: 0,451 (0,307 – 0,600),
- terminalna faza nowotworu: 0,54 (0,377 – 0,687).

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w polskiej populacji osób powyżej 70. roku życia dla nowotworów złośliwych wynosi: 406,2 tys. wg. danych WHO opublikowanych w 2016 roku.

[Źródła: WHO 2016, GBD 2016]

Definicja

Jadłowstręt (anoreksja) to obniżenie łaknienia prowadzące do spożywania zmniejszonej ilości pokarmów. Wyniszczenie nowotworowe (kacheksja) to zespół o złożonej etiologii, charakteryzujący się postępującą utratą masy mięśniowej (z utratą lub bez utraty tkanki tłuszczowej), który nie jest w pełni odwracalny przez wsparcie żywieniowe i prowadzi do postępującego pogorszenia funkcjonowania.

Zmniejszenie łaknienia jest jednym z objawów wyniszczenia nowotworowego, może być wynikiem działania niepożądanego leczenia przeciwnowotworowego.

Epidemiologia

Częstość niedożywienia i wyniszczenia zależy od rodzaju i stopnia zaawansowania nowotworu i wieku chorego. Najbardziej narażone na wyniszczenie są dzieci, osoby w podeszłym wieku oraz chorzy na nowotwory układu pokarmowego, płaskonabłonkowe raki głowy i szyi, raka płuca i raka gruczołu krokowego.

Ocenia się, że u 64% chorych na nowotwory występuje jadłowstręt, a u 80% wyniszczenie nowotworowe.

Rokowanie i skutki następstw choroby

Pierwotne i wtórne następstwa niedożywienia lub wyniszczenia obejmują zmniejszenia masy ciała z zanikiem tkanki tłuszczowej i mięśniowej, upośledzenie sprawności psychomotorycznej w następstwie osłabienia siły mięśni, upośledzenie odporności komórkowej i humoralnej prowadzącej do zwiększenia częstości zakażeń, niedokrwistość, zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej, zaburzenia układu sercowo-naczyniowego i oddechowego, zmniejszenie masy trzustki, zmniejszenie wytwarzania białek, zaburzenia wydzielania enzymów trawiennych, zrzęsotnienie kości i zaburzenie gojenia ran. Ww. skutki wyniszczenia nowotworowego mają zasadniczy wpływ na jakość życia chorych oraz wyniki leczenia i rokowanie, mogą prowadzić do zwiększenia chorobowości i umieralności oraz wydłużenia pobytu chorych w szpitalu i zwiększenia kosztów opieki.

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Celem leczenia wyniszczenia jest przede wszystkim usunięcie przyczyny zaburzeń (jeśli jest to możliwe) lub jej „obejście” (np. poprzez wytworzenie przezskórnej gastrostomii lub jejunostomii).

Proces terapeutyczny składa się z leczenia żywieniowego i farmakologicznego. Do leków pierwszego wyboru zalicza się progestageny, które pobudzają łaknienie poprzez wpływ na neuropeptyd Y i co najmniej częściowe zahamowanie wytwarzania i uwalniania cytokin prozapalnych. Octan megastrołu w dawce dobowej 400-800 mg zwiększa łaknienie i powoduje przyrost masy ciała, ale jego wpływ na jakość życia chorych jest niepewny. Pierwsze efekty działania octanu megestrołu ujawniają się zwykle po upływie 1-2 tygodni, a pełne między 6. a 8. tygodniem leczenia.

U osób, których oczekiwany czas życia nie przekracza miesiąca stosuje się glikokortykosteroidy (deksametazon, prednizolon, metyloprednizolon), które poprawiają samopoczucie i łaknienie, dają lepszą kontrolę bólu i wymiotów, ale zwykle bez przyrostu masy ciała. U chorych, którzy szybko odczuwają sytość podczas spożywania posiłku, korzystny wpływ może mieć metoklopramid.

[Źródła: Szczeklik 2017, Klęk 2014]

3.6.2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 3-4.04.2018 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia braku apetytu w chorobach nowotworowych z uwzględnieniem stosowania następującej substancji czynnej:

- Megestrolu acetat – grupa farmakologiczna: Hormony i związki podobnej strukturze, podanie doustne.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie: *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)*, *Towarzystwo Dietetyki Klinicznej (TDK)*;
- brytyjskie: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- międzynarodowe: *International Society of Geriatric Oncology (SIOG)*;
- europejskie: *European Society for Medical Oncology (ESMO)*, *European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC)*, *the European Society for Clinical Nutrition and metabolism (ESPEN)*;
- amerykańskie: *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Przegląd rekomendacji klinicznych wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2013 (Polska)</p>	<p>Ważnym elementem opieki paliatywnej może być zastosowanie kortykosteroidów i progestagenów w celu zwiększenia łaknienia, modyfikowania zaburzeń metabolicznych i zapobiegania pogorszeniu jakości życia.</p> <p>Wśród leków stosowanych w zespole wyniszczenia nowotworowego PTOK zaleca stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kortykosteroidów (deksametazon) – u chorych w stanie terminalnym; efekt leczenia: poprawa łaknienia, wzrost masy ciała, poprawa samopoczucia, działanie przeciwwymiotne; • progestagenów (octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu) – w anoreksji; efekt leczenia: wzrost łaknienia, poprawa samopoczucia, brak wpływu na beztłuszczową masę ciała; • kwasu eikozapentaenowego – w przypadku niepowodzenia leczenia progestagenami lub przeciwwskazania do ich stosowania; efekt leczenia: wzrost beztłuszczowej masy ciała w niektórych badaniach klinicznych; • leki prokinetyczne (metoklopramid, cisapryd, domperidon) – u chorych z zaburzeniami motoryki przewodu pokarmowego związanego z chorobą lub działaniem np. opioidów. <p><i>Brak informacji o sile zaleceń.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: nie podano informacji</i></p>
<p>ESPEN 2017 (europejskie)</p>	<p>Należy rozważyć krótkotrwałe (1-3 tyg.) zastosowanie kortykosteroidów w celu zwiększenia apetytu u pacjentów z zaawansowanym nowotworem i z anoreksją biorąc pod uwagę możliwość wystąpienia działań niepożądanych takich jak zanik mięśni, insulinooporność czy infekcje. (<i>siła rekomendacji: słaba, poziom dowodów: wysoki</i>)</p> <p>Należy rozważyć zastosowanie progestagenów w celu zwiększenia apetytu u pacjentów z zaawansowanym nowotworem i z anoreksją biorąc pod uwagę możliwość wystąpienia poważnych działań niepożądanych takich jak choroba zatorowo-zakrzepowa. (<i>siła rekomendacji: słaba, poziom dowodów: wysoki</i>)</p> <p>U pacjentów stosujących chemioterapię zagrożonych utratą masy ciała lub niedożywionych sugeruje się suplementację długołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi n-3 lub olejem rybnym w celu zwiększenia apetytu, spożycia żywności oraz beztłuszczowej masy ciała. (<i>siła rekomendacji: słaba, poziom dowodów: niski</i>)</p> <p>U chorych, którzy szybko odczuwają sytość podczas spożywania posiłku, u których zdiagnozowano zaparcia można zastosować leki prokinetyczne biorąc pod uwagę możliwość wystąpienia działań niepożądanych metoklopramidu na centralny system nerwowy lub domperidonu na rytm serca. (<i>siła rekomendacji: słaba, poziom dowodów: średni</i>)</p> <p><i>Nie wyjaśniono co oznaczają poszczególne poziomy dowodów i siły zaleceń.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: część autorów zadeklarowała konflikt interesów</i></p>

Podsumowanie rekomendacji

Odnaleziono dwie rekomendacje dotyczące leczenia żywieniowego pacjentów z nowotworami, u których zdiagnozowano brak apetytu. Rekomendacje te dotyczą populacji ogólnej i nie wyszczególniają zasad postępowania w przypadku starszych pacjentów.

Zarówno polskie, jak i europejskie wytyczne zalecają stosowanie progestagenów (do których należy oceniana substancja) w celu zwiększenia apetytu u pacjentów z zaawansowaną chorobą onkologiczną. W polskich wytycznych PTOK 2013 zwraca się uwagę, że zastosowanie progestagenów może spowodować polepszenie samopoczucia, przy jednoczesnym braku wpływu na bezłuszczową masę ciała. Wytyczne ESPEN 2017 zwracają uwagę, że działaniem niepożądanym progestagenów może być choroba zatorowo-zakrzepowa, co może być istotne w kontekście ocenianej populacji.

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Megestrol octanu** – brak rekomendacji.

Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- **Megestrol octanu** – zaleca się ostrożny dobór dawki u osób w podeszłym wieku. Ze względu na częściej występujące zaburzenia czynności wątroby, nerek lub serca, jak również choroby współistniejące i stosowanie innych leków, leczenie zwykle się rozpoczyna od dawek z dolnej granicy zakresu dawkowania.

Megestrol octanu jest głównie wydalany przez nerki. Z tego powodu ryzyko wystąpienia jego działania toksycznego może być większe u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ponieważ u pacjentów w podeszłym wieku pogorszenie czynności nerek jest bardziej prawdopodobne, należy zachować ostrożność w czasie ustalania dawki. Może być także przydatne monitorowanie czynności nerek.

3.6.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2018.13), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 17. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Megestrolu acetat									
Cachexan, zawiesina doustna, 40 mg/ml	240 ml	117,72	123,61	138,29	138,29	ryczałt	6,40	160 mg	0,11
Megace, zawiesina doustna, 40 mg/ml	240 ml	117,72	123,61	138,29	138,29	ryczałt	6,40	160 mg	0,11
Megalia, zawiesina doustna, 40 mg/ml	240 ml	117,72	123,61	138,29	138,29	ryczałt	6,40	160 mg	0,11
Megastril, zawiesina doustna, 40 mg/ml	1 but.po 240 ml	117,70	123,59	138,28	138,28	ryczałt	6,40	160 mg	0,11

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD/PDD dla produktów leczniczych zawierających:

- Megestrolu acetat: 0,11 zł.

3.7. Neutropenia

3.7.1. Opis choroby

Nie odnaleziono współczynnika obciążenia jednostką chorobową bezpośrednio dla neutropenii. Poniżej przedstawiono wartości współczynnika obciążenia jednostką chorobową (0 – pełnia zdrowia; 1 – śmierć) dla najbardziej zbliżonych stanów klinicznych do ocenianego w opracowaniu:

- diagnoza i pierwszy etap leczenia nowotworu: 0,288 (0,193 – 0,399)
- stabilna choroba nowotworowa: 0,049 (0,130 – 0,136),
- nowotwór z przerzutami: 0,451 (0,307 – 0,600),
- terminalna faza nowotworu: 0,54 (0,377 – 0,687).

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w polskiej populacji osób powyżej 70. roku życia dla nowotworów złośliwych wynosi: 406,2 tys. wg. danych WHO opublikowanych w 2016 roku.

[Źródła: WHO 2016, GBD 2016]

Definicja

Neutropenia to stan, który polega na obniżeniu liczby granulocytów obojętnochłonnych (ANC; ang. *Absolute Neutrophil Count*) we krwi do wartości poniżej $1,5 \times 10^9/l$. Według klasyfikacji CTC-NCI (*Common Toxicity Criteria of National Cancer Institute*), można wyróżnić cztery stopnie neutropenii: I – łagodna ($ANC < 2,0 \times 10^9/l$), II – umiarkowana ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$), III – ciężka ($ANC < 1,0 \times 10^9/l$), IV – bardzo ciężka ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$). Neutropenia jest jednym z najczęściej występujących powikłań w trakcie leczenia cytostatycznego u pacjentów z nowotworami hematologicznymi i jednocześnie najważniejszym czynnikiem, który ogranicza możliwość jej stosowania.

Gorączkę neutropeniczną (GN; ang. *Febrile Neutropenia*) rozpoznaje się, w przypadku gdy temperatura w jamie ustnej wynosi powyżej $38,5^{\circ}C$ w pojedynczym pomiarze lub w dwóch pomiarach w ciągu dwóch godzin osiąga wartość powyżej $38,0^{\circ}C$ przy towarzyszącej liczbie neutrofilii poniżej $0,5 \times 10^9/l$ lub jeśli przewidywany jest dalszy spadek liczby neutrofilii poniżej $0,5 \times 10^9/l$. FN jest najczęstszą konsekwencją neutropenii u pacjentów poddawanych chemioterapii.

[Źródło: *Dziętczenia 2013*]

Epidemiologia

Neutropenia występuje u ok. 25–40% pacjentów, u których rozpoczyna się chemioterapia i u 100% pacjentów leczonych wcześniej schematami mielotoksycznymi. Częstość neutropenii oraz stopień jej nasilenia zależą od rodzaju nowotworu i jego zaawansowania, nacieku szpiku kostnego, schematu stosowanego leczenia cytostatycznego. Populacją najbardziej narażoną na pojawienie się neutropenii i związanych z nią powikłań, zwłaszcza infekcyjnych, są chorzy w wieku podeszłym.

[Źródło: *Dziętczenia 2013*]

Gorączka neutropeniczna jest obserwowana w około 8 przypadkach na 1000 pacjentów onkologicznych otrzymujących chemioterapię. Czynniki zwiększające ryzyko GN to: wiek > 65 lat, zaawansowana choroba nowotworowa, wcześniejszy epizod GN, zły stan ogólny, obecność schorzeń współistniejących, płeć żeńska, stężenie hemoglobiny poniżej 12 g/dl, zajęcie szpiku kostnego przez nowotwór, czynne ogniska zapalne, stosowanie skojarzonej chemo- i radioterapii, $ANC < 1,5 \times 10^9/l$ przed rozpoczęciem leczenia.

[Źródło: *ESMO 2016, Dziętczenia 2013*]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Neutropenia i dłuższy czas utrzymywania się niskiego poziomu granulocytów mogą przyczyniać się do częstszego występowania zagrażających życiu infekcji. Według PTOK 2013 neutropenia jest jednym z najważniejszych czynników predysponujących do wystąpienia zakażeń, do których dochodzi u około połowy chorych z GN, a u około 25% stwierdza się bakteriemię. Prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań infekcyjnych zależy przede wszystkim od czasu trwania i nasilenia neutropenii. Objawy zakażenia u chorych z neutropenią, wskutek osłabienia odpowiedzi zapalnej w miejscu rozwoju infekcji, mogą być skąpe lub nietypowe, zwłaszcza na początku, ale najważniejszym spośród nich jest gorączka.

U pacjentów z neutropenią istnieje wyższe ryzyko hospitalizacji, stosowania dożylnych antybiotyków oraz leków przeciwgrzybiczych. Neutropenia prowadzi także do zredukowania intensywności chemioterapii, co niekorzystnie wpływa na wyniki leczenia pacjentów. Profilaktyczne zastosowanie G-CSFs u starszych chorych umożliwia prowadzenie optymalnej terapii w pełnych dawkach terapeutycznych.

[Źródło: *Dzięczenia 2013, PTOK 2013*]

Ryzyko wystąpienia poważnych powikłań GN (np. niewydolność nerek, niewydolność oddechowa, hipotonia, niewydolność serca, rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe, zaburzenia świadomości) wynosi około 13%.

[Źródło: *PTOK 2013*]

Całkowity odsetek śmiertelności w przebiegu GN wynosi ok. 5% u chorych z guzami litymi i nawet 11% z nowotworami hematologicznymi. Rokowanie jest gorsze u pacjentów z potwierdzonym zakażeniem bakteryjnym.

[Źródło: *Dzięczenia 2013*]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Wiek jest niezależnym czynnikiem ryzyka neutropenii u pacjentów z rozrostami hematologicznymi poddawanych chemioterapii. Populacja pacjentów starszych leczonych przeciwnowotworowo wymaga szczególnej opieki ze względu na zwiększone ryzyko toksyczności stosowanej terapii. Celem terapii jest więc maksymalne zminimalizowanie działań niepożądanych cytostatyków, pozwalające na prowadzenie skutecznego i bezpiecznego leczenia.

Stosowanie czynników stymulujących wzrost kolonii granulocytów (G-CSFs; *Granulocyte-Colony Stimulating Factors*) przyspiesza produkcję granulocytów obojętnochłonnych, jak również ich przedostawanie się ze szpiku kostnego do krwi obwodowej. G-CSFs skracają okres trwania neutropenii, zmniejszają ryzyko powikłań infekcyjnych oraz konieczność stosowania antybiotyków dożylnych. Ma to szczególne znaczenie w przypadku osób w wieku podeszłym, które są w większym stopniu narażone na neutropenię.

[Źródło: *Dzięczenia 2013*]

3.7.2. Rekomendacje kliniczne

Dnia 3.04.2018 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących neutropenii i gorączki neutropenicznej z uwzględnieniem stosowania substancji czynnej

- Filgrastimum (lub ogólnie G-CSF) – grupa farmakologiczna: leki immunostymulujące, podanie parenteralne.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov/);
- Turning Research into Practice – TRIP (<https://www.tripdatabase.com/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- strony polskich, ogólnoeuropejskich i ogólnoświatowych towarzystw naukowych onkologicznych i hematologicznych:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (https://ptok.pl/strona_glowna, <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>),
 - Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, PTHiT (<http://www.pthit.pl/>),
 - European Society for Medical Oncology, ESMO (<http://www.esmo.org/>),
 - European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC (<http://www.eortc.org/>),
 - European Hematology Association, EHA (<https://ehaweb.org/>);
- wyszukiwarka www.google.com.

Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych polskich, ogólnoeuropejskich, ogólnoświatowych oraz brytyjskich wytycznych NICE. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Przegląd rekomendacji klinicznych wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2013, aktualizacja 2015 (Polska)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia wspomagającego w nowotworach złośliwych</p> <p><u>Zapobieganie neutropenii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Profilaktyka wtórna <p>W przypadku wystąpienia GN (gorączka neutropeniczna) po CTH (chemioterapia) można od następnego cyklu rozważyć zastosowanie wtórnej profilaktyki przy użyciu G-CSF. Alternatywnym sposobem postępowania, preferowanym w większości sytuacji klinicznych, jest zmniejszenie dawek leków lub zastosowanie mniej mielotoksycznego schematu CTH. Decyzja w znacznym stopniu zależy od intencji stosowanego leczenia. W wybranych przypadkach wskazaniem do profilaktyki wtórnej może być wystąpienie nie tylko GN, ale także bezobjawowej neutropenii będącej przyczyną opóźnienia zastosowania kolejnych cykli CTH, ponieważ u części chorych leczonych radykalnie zmniejszenie intensywności dawki może niekorzystnie wpływać na rokowanie (np. w terapii uzupełniającej raka piersi, leczeniu niektórych typów chłoniaków). Profilaktyczne stosowanie G-CSF nie jest wystarczającym postępowaniem w przypadku obecności innych objawów niepożądanych o istotnym znaczeniu (np. małopłytkowości lub toksyczności narządowych), ponieważ nie zmniejsza ryzyka ich wystąpienia. W profilaktyce GN można stosować dwie grupy preparatów G-CSF — postaci pegylowane (pegfilgrastym i lipegfilgrastym) lub niepegylowane (filgrastym). Postacie pegylowane stosuje się w pojedynczym wstrzyknięciu (6 mg) wykonywanym po CTH (ok. 24 godziny). Postacie pegylowane nie powinno się stosować w przypadku prowadzenia CTH o częstotliwości kolejnych cykli mniejszej niż 14 dni. Stosowanie niepegylowanych postaci G-CSF (np. filgrastym) rozpoczyna się między 24. i 72. godziną po zastosowaniu CTH (dawka 5 µg/kg z zaokrągleniem do pełnej ampulki) podskórnie, codziennie, do ustąpienia przewidywanego nadiru (zwykle ≥ 5–7 dni) oraz uzyskania prawidłowej lub nieznacznie zmniejszonej, ale ustabilizowanej liczby neutrofilii.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Profilaktyka pierwotna <p>Pierwotne postępowanie profilaktyczne polega na stosowaniu G-CSF od pierwszego cyklu CTH. Wyniki metaanaliz badań z grupą kontrolną wskazują, że pierwotna profilaktyka zmniejsza częstość występowania i skraca czasy trwania GN, antybiotykoterapii oraz hospitalizacji, a także zmniejsza ryzyko występowania zakażeń. Wymienione następstwa są wyraźne w przypadku częstszego niż 20% występowania GN w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono natomiast wpływu profilaktyki pierwotnej na zmniejszenie ryzyka zgonu, co jest niezależne od stopnia mielotoksyczności CTH.</p> <p>Pierwotna profilaktyka jest przedmiotem kontrowersji, a ze względu na brak wpływu na umieralność ważną rolę w ustalaniu wskazań odgrywają analizy farmakoekonomiczne.</p> <p>Powszechnie akceptowanym wskazaniem jest konieczność stosowania CTH o teoretycznym ryzyku wystąpienia GN większym niż 20% i jest to wskazanie niezależne od innych czynników. Jeżeli zastosowanie CTH wiąże się z ryzykiem wystąpienia GN wynoszącym 10–20%, to wskazaniem do włączenia profilaktyki pierwotnej może być obecność dodatkowych czynników ryzyka wystąpienia GN oraz jej powikłań (np. wiek > 65. rż., występowanie GN w trakcie wcześniej prowadzonej CTH, duże zaawansowanie nowotworu, przerzuty w szpiku kostnym, przebyta RTH (radioterapia) z objęciem dużego obszaru szpiku kostnego, zły stan sprawności ogólnej, niedożywienie, płęć żeńska, niedokrwistość, upośledzenie czynności nerek i wątroby). Zastosowanie profilaktyki pierwotnej może być uzasadnione przy współistnieniu kilku spośród wymienionych czynników, zwłaszcza w przypadku leczenia o charakterze radykalnym.</p> <p>Zawsze należy rozważyć możliwości zmiany schematu CTH na mniej mielotoksyczny, odroczenia rozpoczęcia leczenia do czasu wyrównania stwierdzonych zaburzeń lub zredukowania dawek leków. W kwalifikowaniu chorych do profilaktyki pierwotnej duże znaczenie ma intencja leczenia (znacznie rzadziej w postępowaniu paliatywnym).</p> <p>Pierwotne postępowanie profilaktyczne nie jest uzasadnione w przypadku schematów CTH o niskim ryzyku wystąpienia GN. Sposób stosowania G-CSF jest analogiczny do wykorzystywanego w ramach profilaktyki wtórnej.</p> <p><i>Brak informacji o poziomie dowodów naukowych i stopniu rekomendacji.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>
<p>ESMO 2016 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia gorączki neutropenicznej</p> <p>Większość wytycznych rekomenduje stosowanie G-CSF profilaktycznie, jeśli ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej wynosi >20% we wszystkich planowanych cyklach leczenia (poziom dowodów naukowych I, siła rekomendacji A). W przypadku pacjentów z grupy średniego ryzyka (10-20%) należy wziąć pod uwagę wiek pacjenta i obecność schorzeń współistniejących.</p> <p>W wytycznych ESMO 2016 przywołano algorytm dotyczący podjęcia decyzji o rozpoczęciu pierwotnej profilaktyki z zastosowaniem G-CFS pochodzący z europejskich wytycznych EORTC 2010:</p> <p>Pierwszym krokiem jest ocena ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej dla planowanego schematu chemioterapii. W przypadku ryzyka GN ≥20% rekomenduje się profilaktykę G-CSF. W przypadku ryzyka GN 10-20% należy dokonać oceny czynników zwiększających ryzyko wystąpienia GN (wiek >65 lat wiąże się z wysokim ryzykiem GN). U pacjentów z całkowitym ryzykiem GN ≥20% rekomenduje się profilaktykę G-CSF. U pacjentów z całkowitym ryzykiem GN <20% profilaktyka G-CSF nie jest wskazana. Ponowna ocena ryzyka GN powinna być dokonywana po zakończeniu każdego cyklu chemioterapii.</p> <p>Wtórna profilaktyka: stosowanie G-CSF jest rozpoczynana, jeśli w poprzednim cyklu leczenia wystąpiła neutropenia.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																				
	<p>Stosowanie G-CSF u pacjentów z nowotworami litymi i chłoniakami i występującą gorączką neutropeniczną jest wskazane jedynie w szczególnych przypadkach. Należy ograniczyć stosowanie G-CSF do pacjentów, którzy nie odpowiadają właściwie na leczenie antybiotykami i u których rozwinęły się zagrażające życiu powikłania infekcyjne (takie jak ciężka sepsa lub wstrząs septyczny). (Rekomendacja stopnia B)</p> <p>Ponadto zastosowanie G-CSF należy rozważyć u pacjentów ze zmniejszoną rezerwą szpikową na skutek radioterapii (poziom dowodów naukowych III) lub u pacjentów z neutropenią związaną z infekcją HIV (poziom dowodów naukowych II).</p> <p>W przypadku większości schematów chemoterapeutycznych stosowanych w leczeniu najczęściej występujących nowotworów, ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej jest największe w ciągu pierwszego cyklu leczenia. Stąd zasadne jest rekomendowanie stosowania pierwotnej profilaktyki u pacjentów z ryzykiem rozwoju GN aniżeli systematycznie powtarzającego się stosowania profilaktyki wtórnej. Wtórna profilaktyka (tj. stosowanie G-CSF w cyklu chemioterapii następującym po cyklu, w którym wystąpiła neutropenia) jest wskazana w przypadku, jeśli odpowiednia redukcja dawki chemioterapeutyku lub opóźnienia zastosowania kolejnych cykli CTH nie jest pożądane (np. ze względu na intencję leczenia stosowanego w celu całkowitego wyleczenia pacjenta).</p> <p>W wytycznych w części dotyczącej schematu dawkowania G-CSF wymieniono z nazwy filgrastym i pegfilgrastym.</p> <p>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</p> <table border="1" data-bbox="339 757 1461 913"> <thead> <tr> <th>Kategoria</th> <th>Siła zaleceń</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>mocne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>umiarkowanie silne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>słabe dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>umiarkowanie silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu</td> </tr> </tbody> </table> <p>Jakość zaleceń dowodów</p> <table border="1" data-bbox="339 936 1461 1137"> <thead> <tr> <th>Kategoria</th> <th>Siła zaleceń</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>dowody pochodzące z więcej niż 1 badania naukowego przeprowadzonego z randomizacją i kontrolowanego</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>dowody pochodzące z więcej niż 1 właściwe przeprowadzonego badania naukowego, bez randomizacji, dowody z badań kohortowych lub klinicznych kontrolowanych (najlepiej z więcej niż 1 ośrodka), dowody z badań przeprowadzonych w sposób niekontrolowany, ale z bardzo wyraźnymi wynikami</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>oparte na opinii ekspertów, doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Konflikt interesów: Część autorów zadeklarowała konflikt interesów</i></p>	Kategoria	Siła zaleceń	A	mocne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania	B	umiarkowanie silne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania	C	słabe dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania	D	umiarkowanie silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu	E	silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu	Kategoria	Siła zaleceń	I	dowody pochodzące z więcej niż 1 badania naukowego przeprowadzonego z randomizacją i kontrolowanego	II	dowody pochodzące z więcej niż 1 właściwe przeprowadzonego badania naukowego, bez randomizacji, dowody z badań kohortowych lub klinicznych kontrolowanych (najlepiej z więcej niż 1 ośrodka), dowody z badań przeprowadzonych w sposób niekontrolowany, ale z bardzo wyraźnymi wynikami	III	oparte na opinii ekspertów, doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych
Kategoria	Siła zaleceń																				
A	mocne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania																				
B	umiarkowanie silne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania																				
C	słabe dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania																				
D	umiarkowanie silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu																				
E	silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu																				
Kategoria	Siła zaleceń																				
I	dowody pochodzące z więcej niż 1 badania naukowego przeprowadzonego z randomizacją i kontrolowanego																				
II	dowody pochodzące z więcej niż 1 właściwe przeprowadzonego badania naukowego, bez randomizacji, dowody z badań kohortowych lub klinicznych kontrolowanych (najlepiej z więcej niż 1 ośrodka), dowody z badań przeprowadzonych w sposób niekontrolowany, ale z bardzo wyraźnymi wynikami																				
III	oparte na opinii ekspertów, doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych																				
<p>NICE 2012 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne dotyczące zapobiegania i leczenia posocznicy neutropenicznej (ang. <i>neutropenic sepsis</i>) u pacjentów z nowotworami</p> <p>Nie należy rutynowo stosować G-CSF w zapobieganiu posocznicy neutropenicznej u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię, chyba że otrzymują oni G-CSF jako integralną część schematu chemioterapeutycznego lub w celu utrzymania pełnych dawek terapeutycznych.</p> <p><i>Brak informacji o sile zaleceń.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: Część autorów zadeklarowała konflikt interesów (Appendix E1)</i></p>																				

CTH – chemioterapia; EHA - European Hematology Association; EORTC - European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ESMO - European Society for Medical Oncology; FN – gorączka neutropeniczna (ang. febrile neutropenia); G-CSF - czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*); GN – gorączka neutropeniczna; PTHIT - Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów; PTOK - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

Podsumowanie rekomendacji

Polskie wytyczne PTOK 2013 i europejskie ESMO 2016 zalecają stosowanie G-CSF (w tym filgrastymu) w ramach pierwotnej profilaktyki gorączki neutropenicznej u pacjentów otrzymujących schematy chemioterapii o ryzyku wystąpienia gorączki neutropenicznej większym niż 20%. Zastosowanie G-CSF należy rozważyć również w grupie pacjentów otrzymujących chemioterapię o pośrednim ryzyku wystąpienia GN (10–20%), przy współwystępowaniu czynników ryzyka takich jak m.in. wiek powyżej 65 lat, płeć żeńska, choroby współistniejące.

Wtórna profilaktyka (tj. stosowanie G-CSF w cyklu chemioterapii następującym po cyklu, w którym wystąpiła neutropenia) jest wskazana w przypadku, jeśli odpowiednia redukcja dawki chemioterapeutyku lub opóźnienia zastosowania kolejnych cykli CTH nie jest pożądane (np. ze względu na intencję leczenia stosowanego w celu całkowitego wyleczenia pacjenta).

Według wytycznych NICE 2012 nie należy rutynowo stosować G-CSF w zapobieganiu posocznicy neutropenicznej u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię, chyba że otrzymują oni G-CSF jako integralną część schematu chemioterapeutycznego lub w celu utrzymania pełnych dawek terapeutycznych.

Według wytycznych filgrastym, lenograstym i pegfilgrastym mają wykazaną skuteczność kliniczną i rekomenduje się stosowanie któregośkolwiek z tych leków, pod warunkiem zastosowania zgodnie z zaleceniami dotyczącymi czasu rozpoczęcia oraz okresu podawania leku, w celu zapobiegania gorączce neutropenicznej i związanym z nią komplikacjom.

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Filgrastym** – nie odnaleziono rekomendacji Prezesa Agencji. Odnaleziono jedną opinię Rady Przejrzystości dotyczącą stosowania filgrastymu w neutropenii.

16 listopada 2015 r. Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię Nr 229/2015 w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną: filgrastimum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (m.in. w gorączce neutropenicznej). W uzasadnieniu wskazano, iż filgrastim ma udokumentowaną skuteczność we wskazaniach podanych we wniosku w stopniu stanowiącym podstawę wielu opinii polskich ekspertów i rekomendacji międzynarodowych dotyczących jego stosowania. Filgrastim powinien być dostępny ze względu na jego znaczenie w zwalczaniu lub przeciwdziałaniu skutkom klinicznym neutropenii lub anemii aplastycznej niezależnie od etiopatogenezy tych objawów, z wyłączeniem stanów chorobowych wymienionych jako przeciwwskazania w ChPL.

[Źródło: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4220-152-2015-zlc>]

Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- **Filgrastym** – w badaniach klinicznych z filgrastymem uczestniczyła niewielka liczba pacjentów w podeszłym wieku, jednak nie przeprowadzono specjalnych badań z udziałem tej grupy pacjentów i dlatego nie można podać specyficznych zaleceń dotyczących dawkowania u tych pacjentów.

Brak ogólnych różnic w bezpieczeństwie stosowania i skuteczności leku u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, w porównaniu do młodszych dorosłych (> 18 lat) pacjentów otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną. Doświadczenie kliniczne nie wykazało różnic w odpowiedziach na leczenie między starszymi i młodszymi pacjentami dorosłymi. Nie ma wystarczających danych do oceny stosowania filgrastymu u pacjentów w podeszłym wieku w innych zarejestrowanych wskazaniach tego leku. (ChPL Accofil)

3.7.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2018.13), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 19. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Filgrastimum									
Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml	1 amp.-strz.	57,24	60,10	70,43	62,24	ryczałt	11,39	0,35 mg	13,29
Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.	277,56	291,44	311,23	311,23	ryczałt	3,20	0,35 mg	0,75
Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml	7 amp.-strz.	357,62	375,50	398,21	398,21	ryczałt	3,20	0,35 mg	0,53
Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml	1 amp.-strz.	96,12	100,93	114,09	99,59	ryczałt	17,70	0,35 mg	12,91
Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.	464,40	487,62	511,78	497,97	ryczałt	17,01	0,35 mg	2,48
Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml	7 amp.-strz.	618,98	649,93	678,75	678,75	ryczałt	3,20	0,35 mg	0,33
Grastofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml	1 amp.-strz.	70,20	73,71	84,04	62,24	ryczałt	25,00	0,35 mg	29,17
Grastofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.	306,18	321,49	341,28	311,23	ryczałt	33,25	0,35 mg	7,76
Grastofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml	1 amp.-strz.	103,02	108,17	121,33	99,59	ryczałt	24,94	0,35 mg	18,19
Grastofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.	473,69	497,37	521,53	497,97	ryczałt	26,76	0,35 mg	3,9
Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 12 mln j./0,2 ml	5 amp.-strz.po 0,2 ml	115,77	121,56	135,89	124,49	ryczałt	14,60	0,35 mg	8,52
Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.po 0,5 ml	290,42	304,94	324,73	311,23	ryczałt	16,70	0,35 mg	3,9
Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.po 0,5 ml	464,40	487,62	511,78	497,97	ryczałt	17,01	0,35 mg	2,48
Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j.m./0,5 ml	1 amp.-strz. z osł. zabezp. igłę	70,20	73,71	84,04	62,24	ryczałt	25,00	0,35 mg	29,17
Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j.m./0,5 ml	5 amp.-strz. z osł. zabezp. igłę	277,56	291,44	311,23	311,23	ryczałt	3,20	0,35 mg	0,75
Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j.m./0,8 ml	1 amp.-strz. z osł. zabezp. igłę	103,02	108,17	121,33	99,59	ryczałt	24,94	0,35 mg	18,19
Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j.m./0,8 ml	5 amp.-strz. z osł. zabezp. igłę	451,25	473,81	497,97	497,97	ryczałt	3,20	0,35 mg	0,47
Zarzio, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.po 0,5 ml	285,77	300,06	319,85	311,23	ryczałt	11,82	0,35 mg	2,76
Zarzio, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j/0,5 ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml	81,32	85,39	95,71	62,24	ryczałt	36,67	0,35 mg	42,78
Zarzio, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.po 0,5 ml	464,40	487,62	511,78	497,97	ryczałt	17,01	0,35 mg	2,48

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Zarzio, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j/0,5 ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml	115,52	121,30	134,45	99,59	ryczałt	38,06	0,35 mg	27,75

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD/PDD dla produktów leczniczych zawierających:

- Filgrastimum: 0,33 zł – 42,78 zł.

3.8. Ból i ból neuropatyczny

3.8.1. Opis choroby

W opracowaniu z 2016 r. wskazano, iż nie odnaleziono współczynnika obciążenia jednostką chorobową pacjenta dla ostrego bólu. Odnaleziono natomiast dane dla migreny. Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0 – pełnia zdrowia; 1 – śmierć):

- migrena: 0,029 (0,025 – 0,030).

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*, DALY) w populacji osób powyżej 60. roku życia według danych WHO z 2004 r. dla migreny wynosił: 0.

[Źródła: OT.434.25.2016]

W ramach niniejszego opracowania nie odnaleziono współczynnika obciążenia jednostką chorobową pacjenta dla bólu przewlekłego, bólu neuropatycznego oraz bólu nowotworowego (ból występuje głównie jako objaw towarzyszący w poszczególnych schorzeniach, gdzie współczynnik ten jest określony). Podano natomiast współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0- pełnia zdrowia; 1- śmierć) dla wskazań zbliżonych do ocenianego na podstawie danych GBD z 2016 r.:

- objawowa migrena: 0,441 (0,294 – 0,588)
- neuropatia cukrzycowa: 0,133 (0,089 – 0,187)
- lekki do bardzo silnego ból w dole pleców bez bólu nogi: 0,02 (0,011 – 0,035) – 0,372 (0,25 – 0,506)
- lekki do bardzo silnego ból w dole pleców z towarzyszącym bólem nogi: 0,02 (0,011 – 0,035) – 0,384 (0,256 – 0,518)
- ból szyi od lekkiego do bardzo silnego: 0,053 (0,034 – 0,078) – 0,304 (0,202 – 0,415).

Ponadto w jednostkach chorobowych związanych z nowotworem określone współczynniki wahają się od 0,288 (diagnoza i terapia pierwotna raka jamy ustnej) do 0,54 (faza terminalna raka tarczycy).

[Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/record/global-burden-disease-study-2016-gbd-2016-disability-weights>]

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*, DALY) przedstawiony w danych WHO opublikowanych w 2016 r. w polskiej populacji osób powyżej 70. roku życia dla objawowej migreny wynosi: 1,6 (tys.), natomiast dla bólu pleców i szyi: 75,9 (tys.).

[Źródła: WHO 2016, GBD 2016]

Definicja

Ból jest definiowany jako doznanie czuciowe, związane zarówno z działaniem uszkodzającego bodźca (lub też bodźca, którego działanie może spowodować wystąpienie takiego uszkodzenia), jak i spostrzeżeniem powstającym na podstawie psychicznej interpretacji zachodzących zjawisk, które modyfikowane jest poprzez wcześniejsze doświadczenia i uwarunkowania psychosomatyczne. Ból powstaje w wyniku podrażnienia receptorów bólowych (nocyreceptorów) lub w następstwie uszkodzenia układu nerwowego. Ból może pojawiać się także bez towarzyszącego uszkodzenia tkanek, jednak jest odnoszony przez chorego do takiego uszkodzenia (ból psychogeny). Podstawową funkcją bólu w ustroju jest jego działanie ostrzegająco-ochronne np. w przypadku urazu ból wymusza ograniczenie aktywności, co zmniejsza ryzyko dalszych uszkodzeń. Ze względu na rodzaj bodźca wywołującego stymulację nocycyptywną rozróżnia się: ból fizjologiczny oraz ból kliniczny. Ból fizjologiczny powstaje na skutek działania stymulacji nocycyptywnej, która nie jest spowodowana uszkodzeniem tkanek. Natomiast w przypadku uszkodzenia tkanek mamy do czynienia z bólem klinicznym.

Ból neuropatyczny wynika z uszkodzenia neuronów obwodowych lub drugorzędowych neuronów wstępujących, albo uszkodzenia zlokalizowanego na wyższym poziomie OUN, co powoduje powstanie nieprawidłowego sygnału lub patologiczne szerzenie się albo postrzeganie bólu. Jest często spowodowany uszkodzeniem nerwu podczas zabiegu chirurgicznego, radioterapii bądź działaniem niepożądanym leków albo postępem choroby (np. naciekanie przez guz, ucisk, i udar). Ból neuropatyczny jest opisywany jako pieczenie, mrowienie lub klucie. Do innych, często zgłaszanych dolegliwości należą uczucie gorąca lub ciepła, otarcia skóry, świądu oraz tępe pobolewanie.

Określenie „ból nowotworowy” jest określeniem zwyczajowym i odnosi się do wszystkich rodzajów nowotworowych bólów (równorzędne określenie — „ból u chorych na nowotwory”). Oba określenia są używane przede wszystkim do opisu bólów uporczywych, względnie stałych i przewlekłych, towarzyszących leczeniu przeciwnowotworowemu i zaawansowanym stadiom choroby.

Ból to jeden z najczęstszych objawów towarzyszących schorzeniom występującym u osób starszych, przede wszystkim są to: miażdżyca, osteoartroza, osteoporoza, nowotwory, choroba Pageta, neuropatie obwodowe czy neuralgia półpaścowa. Ze względu na czas trwania ból można podzielić na ostry i przewlekły. Ból ostry powstaje na skutek działania bodźca uszkodzającego i nie trwa dłużej niż 3 miesiące. Z kolei ból przewlekły to taki, który utrzymuje się dłużej niż 6 miesięcy, przy czym może mieć charakter ciągły lub nawracający.

Epidemiologia

Badania epidemiologiczne wskazują na większą częstość występowania bólu u osób w podeszłym wieku. Dotyczy to głównie występowania bólu przewlekłego (ból ostry nie jest zależny od wieku, a jego częstość szacuje się na około 5%). Z badań wynika, że częstotliwość występowania przewlekłego bólu rośnie wraz z wiekiem i wynosi 51% u osób w przedziale wiekowym 65-74 lat, 48% w przedziale 75-84 lat oraz 55% powyżej 85 lat. Ponadto szacuje się, że w przypadku osób przebywających w domach opieki społecznej może wynosić nawet 80%. U osób starszych obserwuje się również charakterystyczne umiejscowienie bólu. Najczęściej są to: okolice stawów (50%), kończyn dolnych (50%) oraz pleców i krzyża (42%). Z kolei bóle głowy, jamy brzusznej, klatki piersiowej czy twarzy występują częściej w grupie wiekowej 45-55 lat i wraz z wiekiem pojawiają się rzadziej.

Częstość występowania bólu neuropatycznego wynosi 0,5-0,8% wszystkich chorych z bólem przewlekłym. U pacjentów z cukrzycą do powstania neuropatii dochodzi w 2-3,5% przypadków, po półpaściu prawdopodobieństwo powstania przewlekłej neuralgii wynosi 10%, zaś ból fantomowy po dwóch latach od amputacji kończyny występuje u 4% chorych. Ból neuropatyczny nie jest zatem nieodłączną konsekwencją uszkodzenia nerwu. Stwierdza się dużą różnorodność zależną od czasu powstawania, miejsca uszkodzenia, przyczyny wywołującej, współistnienia innych procesów patologicznych, a także czynników psychicznych, wieku oraz skłonności osobniczej.

Problem bólów nowotworowych dotyczy 75% chorych na zaawansowane nowotwory, co w Polsce oznacza konieczność stosowania przeciwbólowego leczenia u 50 000 – 64 000 nowych chorych na nowotwory złośliwe rocznie. Jednocześnie w Polsce żyje około 200 000 osób, którzy wymagają leczenia z powodu bólów nowotworowych.

Rokowanie i skutki następstw choroby

Ból ostry pełni funkcję ostrzegawczo-obronną i jest mechanizmem niezbędnym do zachowania organizmu przy życiu. Towarzyszy mu autonomiczna, emocjonalna i behawioralna odpowiedź ustroju. Często bywa też pierwszym sygnałem alarmującym o niepokojących zmianach. Czas trwania bólu ostrego jest wprost proporcjonalny do czasu gojenia się rany lub zwalczania czynników chorobowych. Zwykle ustępuje on po kilku lub kilkunastu dniach, maksymalnie po 3 miesiącach.

Przewlekły, silny ból często uniemożliwia normalne funkcjonowanie, co w konsekwencji może prowadzić do wyczerpania fizycznego i psychicznego. Wpływa nie tylko na jakość życia pacjenta, ale również na jego rodzinę/opiekunów. Ponadto ma wpływ na ponoszenie kosztów społecznych – utrudnia kontakty z innymi ludźmi, prowadzi do występowania depresji i lęków. Utrudnia wypoczynek, uniemożliwia sen, a także może prowadzić do niedożywienia (na skutek utraty apetytu).

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Z uwagi na fakt, że ból wywiera negatywny wpływ na sprawność funkcjonalną pacjenta i może znacznie pogorszyć jakość życia, bezwzględnie wymaga podjęcia farmakologicznych i nefarmakologicznych działań zmierzających do jego eliminacji. Podstawą takich działań jest ocena bólu oparta na jego cechach klinicznych tj.: lokalizacja, natężenie, czas trwania.

[Źródła: OT.434.25.2016]

3.8.2. Rekomendacje kliniczne

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania następujących substancji czynnych:

- Oxycodonum – grupa farmakologiczna: opioidy, podanie doustne,

- Pregabalinum – grupa farmakologiczna: leki przeciwpadaczkowe, podanie doustne,
- Gabapentinum – grupa farmakologiczna: leki przeciwpadaczkowe, podanie doustne.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- www.nice.org.uk
- ncbi.nlm.nih.gov
- tripdatabase.com
- www.g-i-n.net
- www.ahrq.gov
- www.ptbb.pl
- www.ptok.pl
- www.ean.org
- www.esmo.org
- www.europeanpainfederation.eu
- www.painmed.org

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Przegląd rekomendacji klinicznych wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Ból	
<p>Polskie Towarzystwo Badania Bólu 2015 (Polska)</p>	<p>Leczenie silnymi analgetykami opioidowymi (AO) u pacjentów z przewlekłym bólem pochodzenia nienowotworowego (BPPN) rozważać należy, gdy ból wykazuje umiarkowane lub silne natężenie (NRS>5), niekorzystnie wpływa na funkcjonowanie lub jakość życia, a potencjalne korzyści terapeutyczne mogą przewyższać potencjalne zagrożenia, ponadto dotychczas zastosowane leczenie farmakologiczne i niefarmakologiczne nie było skuteczne, lub powodowało objawy niepożądane.</p> <p>Leczenie rozpoczyna się zawsze od małych dawek AO i miareczkowania do dawki zapewniającej skuteczny efekt przeciwbólowy, przy minimalnych działaniach niepożądanych. Wybór silnego AO do długoterminowego stosowania – leki o kontrolowanym uwalnianiu (morfina, oksykodon, oksykodon z naloksonem, przezskórna buprenorfina, przezskórny fentanyl, metadon) – dokonywany jest indywidualnie w zależności od rodzaju schorzenia, chorób współistniejących, przeciwwskazań, drogi podania, oczekiwań pacjenta, wcześniejszych doświadczeń z AO i ceny proponowanego leku. Nie preferuje się konkretnego AO, ale zalecane są preparaty doustne. U chorych wyniszczonych, w podeszłym wieku lub z chorobami współistniejącymi korzystne jest bardzo ostrożne rozpoczynanie leczenia i miareczkowanie dawki. Prawdopodobnie bezpieczniejsze jest miareczkowanie skutecznej dawki leku stosując opioidy krótkodziałające, ze względu na krótszy okres półtrwania i mniejsze ryzyko powikłań przy przypadkowym przedawkowaniu. Po ustaleniu skutecznej dawki zalecana jest zmiana AO na preparat długodziałający, przyjmowany regularnie, co umożliwi bardziej stabilną kontrolę bólu, lepsze przestrzeganie zaleceń przez chorych i mniejsze ryzyko uzależnienia lub nadużywania leku.</p> <p>Wybór w okresie miareczkowania pomiędzy preparatami o natychmiastowym lub powolnym uwalnianiu zależy od nasilenia bólu, sytuacji klinicznej i preferencji pacjenta. Zazwyczaj początkowo stosuje się dawkę morfiny szybko uwalnianej (IR- immediate release) w dawce 5-10 mg, co 4 godziny lub oksykodonu IR w dawce 5-10 mg, co 6 godzin. U pacjentów w wieku podeszłym stosuje się zazwyczaj dawkę 2,5-5 mg, co 6 godzin. W razie braku skuteczności dawki początkowej, zwiększa się ją o 25-50%.</p> <p>Siła rekomendacji i jakość dowodów: nie określono.</p> <p>Konflikt interesów: nie podano informacji.</p>
<p>EPF 2016 (Europa)</p>	<p>Opioidy są wysoce skutecznymi i bezpiecznymi środkami przeciwbólowymi, a ich właściwe stosowanie przez kompetentnych klinicystów jest kluczowym elementem nowoczesnego leczenia bólu.</p> <p>Nie ma jednego opioidu, który jest najbardziej odpowiedni dla wszystkich pacjentów i jest preferowany w stosunku do pozostałych. W rekomendacji jako powszechnie stosowane w przewlekłym bólu wymienia się: morfinę, kodeinę, tramadol, fentanyl, hydromorfon, buprenorfina, oksykodon (orientacyjna dawka oksykodonu równoważna 30 mg morfiny wynosi 15 mg), metadon, tapentadol.</p> <p>Większość pacjentów reaguje na niskie lub umiarkowane dawki opioidów. Prawidłowa dawka dowolnego opioidu jest najniższą możliwą dawką, przy której pacjent osiąga pożądany efekt kliniczny oraz występują minimalne działania niepożądane.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Siła rekomendacji i jakość dowodów: nie określono</p> <p>Konflikt interesów: nie podano informacji</p>
Ból neuropatyczny	
<p>Polskie Towarzystwo Badania Bólu 2014 (Polska)</p>	<p>Rozpoczęcie leczenia przeciwbólowego powinno być poprzedzone rozpoznaniem przyczyny bólu neuropatycznego, np. cukrzycy i podjęciem odpowiedniego leczenia, np. przeciwcukrzycowego, jeśli takie postępowanie jest możliwe.</p> <p>Lekami pierwszego wyboru w leczeniu bólu neuropatycznego są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TLPD (amitryptylina, imipramina) lub SNRI (wenlafaksyna lub duloksetyna), • pregabalina lub gabapentyna, • lidokaina podawana miejscowo, • analgetyki opioidowe lub tramadol. <p>Skuteczność pregabaliny wykazano w neuralgii popółpaścowej, neuropatii cukrzycowej, neuralgii trójdzielnej, przetrwałym bólu pooperacyjnym, a także w przypadku bólu w dolnym odcinku kręgosłupa (I poziom wiarygodności wg EBM). Lek zalecany jest w dawce 150-600 mg/dobę. Pregabalina nie wchodzi w niekorzystne interakcje z innymi równocześnie stosowanymi lekami. Z najczęściej występujących działań niepożądanych należy wymienić obrzęki obwodowe, nadmierną sedację oraz zawroty głowy.</p> <p>Pregabalina jest lekiem z wyboru w bólu neuropatycznym u pacjentów w podeszłym wieku z uwagi na niewielkie ryzyko indukowania objawów niepożądanych oraz u chorych z bólem neuropatycznym towarzyszącym chorobie nowotworowej.</p> <p>Jeśli leczenie pierwszego wyboru jest skuteczne (zmniejszenie nasilenia bólu, o co najmniej połowę) powinno być kontynuowane odpowiednio długo. Jeśli skuteczność nie jest wystarczająco dobra należy dodać kolejny lek pierwszego wyboru. Jeśli leczenie lekiem pierwszego wyboru nie jest skuteczne należy zmienić lek na inny pierwszego wyboru.</p> <p>Brak skuteczności leków pierwszego wyboru stosowanych pojedynczo lub w kombinacji w odpowiednio dużej dawce jest wskazaniem do podjęcia prób leczenia lekami drugiego i trzeciego wyboru.</p> <p>Leki opioidowe (morfina, oksykodon, metadon, levorfanol (levorfanol niedostępny w Polsce - przypis autorów) i tramadol uznano (eksperti IASP) za leki drugiego rzutu, które w niektórych sytuacjach klinicznych mogą być zastosowane w pierwszej linii leczenia. Wśród pozostałych leków, zaliczonych do III rzutu, wymieniono inne leki przeciwpadaczkowe (karbamazepina, kwas walproinowy, lamotrygina, okskarbazepina, topiramata), inne leki przeciwdepresyjne (bupropion, citalopram, paroksetyna), meksyletynę, dekstrometorfan oraz miejscowo stosowaną kapsaicynę.</p> <p>Leczenie farmakologiczne, tam gdzie jest to możliwe, powinno być uzupełnione leczeniem nie farmakologicznym. Okresowa ocena skuteczności leczenia powinna być dokonywana odpowiednio często.</p> <p>Siła rekomendacji i jakość dowodów: podano ogólną informację, że sformułowane zalecenia są zgodne z zasadami medycyny opartej na faktach (EBM).</p> <p>Konflikt interesów: nie podano informacji.</p>
<p>NICE 2017 (Wielka Brytania)</p>	<p>W bólach neuropatycznych (za wyjątkiem neuralgii nerwu trójdzielnego) jako leczenie wstępne zaleca się zastosowanie amitryptyliny, duloksetyny, gabapentyny lub pregabaliny.</p> <p>Jeśli leczenie początkowe nie jest skuteczne lub nie jest tolerowane, zaleca się zastosowanie jednego z pozostałych trzech leków, a także rozważenie ponownej zmiany, gdy kolejne leki również okażą się nieskuteczne lub źle tolerowane.</p> <p>Zaleca się rozważenie zastosowania tramadolu tylko w sytuacji ostrej terapii ratunkowej.</p> <p>Zaleca się rozważenie zastosowania kremu z kapsaicyną u osób z miejscowym bólem neuropatycznym, którzy chcą uniknąć lub nie tolerują leczenia doustnego.</p> <p>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</p> <p><i>Niektóre zalecenia mogą być dane z większą pewnością niż inne. Grupa ds. Tworzenia Wytycznych wydaje zalecenie w oparciu o kompromis między korzyściami i szkodliwością interwencji, biorąc pod uwagę jakość dowodów naukowych leżących u podstaw wydania rekomendacji. Dla niektórych interwencji, Grupa ds. Tworzenia Wytycznych jest przekonana, że biorąc pod uwagę analizowane informacje, większość pacjentów wybrałaby interwencję. Sformułowania użyte w zaleceniach zawartych w niniejszych wytycznych oznaczają pewność, z jaką zalecenie jest dane (siła rekomendacji).</i></p> <p>Konflikt interesów: nie podano informacji.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Ból nowotworowy	
<p>PTOK 2013 (Polska)</p>	<p>Farmakoterapia może być skuteczna u 70–90% chorych z bólami nowotworowymi. Na każdym etapie leczenia przeciwbólowego należy uwzględniać możliwości leczenia przeciwnowotworowego oraz zastosowanie innych, niefarmakologicznych sposobów zwalczania bólu.</p> <p>Większość leków przeciwbólowych (analgetycznych) można zaliczyć do jednej z następujących grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> • analgetyki nieopiodowe (paracetamol i niesteroidowe leki przeciwzapalne); • słabe opioidy, czyli opioidy wykazujące efekt pułapowy (dihydrokodeina, kodeina, tramadol); • silne opioidy (buprenorfina, oksykodon, metadon, fentanyl, morfina). <p>Oprócz wymienionych wyżej, w leczeniu bólów nowotworowych stosowane są także inne leki, które wzmagają efekt przeciwbólowy analgetyków, wykazują działanie przeciwbólowe w niektórych rodzajach bólu lub redukują objawy nasilające odczuwanie bólu. Należą do nich: leki przeciwdepresyjne – amitryptylina, mianseryna imipramina, leki przeciwdrgawkowe – kwas walproinowy, amizepin, klonazepam, gabapentyna, pregabalina, glikokortykosteroidy – deksametazon, inne leki – ketamina. Określa się je jako leczenie uzupełniające (adiuwantowe).</p> <p>Leki przeciwbólowe nieopiodowe oraz słabe i silne opioidy stanowią kolejne etapy leczenia (tzw. drabina analgetyczna). Nie jest konieczne wykorzystywanie leków kolejnych stopni drabiny. Słabe opioidy mogą być zastępowane małymi dawkami silnych opioidów. Leki przeciwbólowe i ich dawkowanie powinno się dobierać odpowiednio do natężenia bólu i ich skuteczności.</p> <p>Siła rekomendacji i jakość dowodów: <i>nie określono.</i></p> <p>Konflikt interesów: <i>nie podano informacji.</i></p>
<p>NICE 2016 (Wielka Brytania)</p>	<p>Zastosowanie silnych opioidów, zwłaszcza morfiny jest główną metodą leczenia bólu związanego z zaawansowaną i postępującą chorobą. Dla każdego pacjenta należy wybrać odpowiedni opioid, wraz z indywidualnym dostosowaniem dawki. Silne opioidy są reprezentowane na trzecim poziomie trzyetapowej drabiny WHO. Wytyczne dotyczą leczenia pierwszego rzutu silnymi opioidami pacjentów, którzy zostali ocenieni jako wymagający uśmierzania bólu na trzecim poziomie drabiny bólu wg WHO. Nie obejmuje zatem leczenia drugiej linii, gdzie wymagana jest zmiana opioidu z powodu niewystarczającej kontroli bólu lub znaczącej toksyczności.</p> <p>W Wielkiej Brytanii zarejestrowanych jest wiele silnych leków opioidowych, jednakże w leczeniu bólu w opiece paliatywnej zwykle stosuje się stosunkowo niewielką ich liczbę. W wytycznych skupiono się następujących lekach: buprenorfina, diamorfina, fentanyl, morfina i oksykodon.</p> <p>Rozpoczynając leczenie silnymi opioidami, pacjentom w zaawansowanym stadium i progresją choroby zaleca się morfinę SR lub MR, natomiast w przypadku bólu przebiegającego - morfinę IR w ratunkowej dawce. W leczeniu podtrzymującym pierwszego rzutu zaleca się doustną morfinę o przedłużonym uwalnianiu. Nie zaleca się stosowania plastrów w pierwszej linii leczenia pacjentom, u których skuteczne są opioidy doustne (zalecane są jednak, gdy opioidy doustne nie są odpowiednie). Nie zaleca się również szybko działającego fentanylu jako ratunkowego leczenia pierwszego rzutu.</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do stosowania gabapentyny w bólu nowotworowym.</p> <p>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</p> <p><i>Niektóre zalecenia mogą być dane z większą pewnością niż inne. Grupa ds. Tworzenia Wytycznych wydaje zalecenie w oparciu o kompromis między korzyściami i szkodliwością interwencji, biorąc pod uwagę jakość dowodów naukowych leżących u podstaw wydania rekomendacji. Dla niektórych interwencji, Grupa ds. Tworzenia Wytycznych jest przekonana, że biorąc pod uwagę analizowane informacje, większość pacjentów wybrałaby interwencję. Sformułowania użyte w zaleceniach zawartych w niniejszych wytycznych oznaczają pewność, z jaką zalecenie jest dane (siła rekomendacji).</i></p> <p>Konflikt interesów: <i>nie podano informacji</i></p>
<p>ESMO 2012 (Europa)</p>	<p>Jako metodę pierwszego wyboru [IV, C] należy zalecać doustne leki przeciwbólowe. Leczenie przeciwbólowe powinno rozpoczynać się od leków wskazanych w drabini analgetycznej WHO stosownie do ciężkości bólu [II, B]. Paracetamol i/lub niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są skuteczne w leczeniu łagodnego bólu [I, A]. W przypadku łagodnego do umiarkowanego bólu, słabe opioidy, takie jak kodeina, tramadol i dihydrokodeina powinny być podawane w połączeniu z nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi [III,C]. Jako alternatywę należy rozważyć niskie dawki silnego opioidu w połączeniu z nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi [III, C].</p> <p>Silne opioidy są podstawą leczenia bólów umiarkowanych do silnych związanych z nowotworem. Do najczęściej</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																				
	<p>stosowanych w Europie zalicza się: morfinę, metadon, oksykodon, hydromorfon, fentanyl, alfentanyl, buprenorfinę, heroinę, leworfanol, oksymorfon.</p> <p>Opioid pierwszego wyboru w umiarkowanym lub ciężkim bólu nowotworowym to doustna morfina [IV, D]. Skuteczną alternatywą dla morfiny są doustne hydromorfon lub oksykodon IR i MR oraz metadon.</p> <p>W przypadku niewydolności nerek wszystkie opioidy należy stosować z zachowaniem ostrożności zmniejszając dawkę i częstość podawania [IV, C]. Fentanyl i buprenorfina przezskórnie lub dożylnie są najbezpieczniejszymi opioidami z wyboru u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stopniu 4. lub 5. (szacowana szybkość filtracji kłębuszkowej <30 ml / min) [IV, C].</p> <p>Morfina doustna o natychmiastowym uwalnianiu jest odpowiednia do leczenia przewidywalnych epizodów bólu przebijających (BTP) [II, A]. Dożylnie opioidy, policzkowe, podjęzykowe, donosowe podawanie fentanylu mają szybszy początek działania przeciwbólowego w leczeniu epizodów BTP w porównaniu z doustną morfiną [I, A].</p> <p>Pacjenci chorzy na nowotwór z bólem neuropatycznym powinni otrzymać trójcykliczny lek przeciwdepresyjny lub przeciwdrgawkowy (amitryptylina, gabapentyna) i poddać się monitorowaniu działań niepożądanych [I, A].</p> <p>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</p> <table border="1" data-bbox="384 741 1461 898"> <thead> <tr> <th>Kategoria</th> <th>Siła zaleceń</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>silne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>umiarkowanie silne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>słabe dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>umiarkowanie silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu</td> </tr> </tbody> </table> <p>Jakość zaleceń dowodów</p> <table border="1" data-bbox="384 920 1461 1122"> <thead> <tr> <th>Kategoria</th> <th>Siła zaleceń</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>dowody pochodzące z więcej niż 1 badania naukowego przeprowadzonego z randomizacją i kontrolowanego</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>dowody pochodzące z więcej niż 1 właściwie przeprowadzonego badania naukowego, bez randomizacji, dowody z badań kohortowych lub klinicznych kontrolowanych (najlepiej z więcej niż 1 ośrodka), dowody z badań przeprowadzonych w sposób niekontrolowany, ale z bardzo wyraźnymi wynikami</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>oparte na opinii ekspertów, doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Konflikt interesów: Żaden z autorów nie zgłosił konfliktu interesów</i></p>	Kategoria	Siła zaleceń	A	silne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania	B	umiarkowanie silne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania	C	słabe dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania	D	umiarkowanie silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu	E	silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu	Kategoria	Siła zaleceń	I	dowody pochodzące z więcej niż 1 badania naukowego przeprowadzonego z randomizacją i kontrolowanego	II	dowody pochodzące z więcej niż 1 właściwie przeprowadzonego badania naukowego, bez randomizacji, dowody z badań kohortowych lub klinicznych kontrolowanych (najlepiej z więcej niż 1 ośrodka), dowody z badań przeprowadzonych w sposób niekontrolowany, ale z bardzo wyraźnymi wynikami	III	oparte na opinii ekspertów, doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych
Kategoria	Siła zaleceń																				
A	silne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania																				
B	umiarkowanie silne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania																				
C	słabe dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania																				
D	umiarkowanie silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu																				
E	silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu																				
Kategoria	Siła zaleceń																				
I	dowody pochodzące z więcej niż 1 badania naukowego przeprowadzonego z randomizacją i kontrolowanego																				
II	dowody pochodzące z więcej niż 1 właściwie przeprowadzonego badania naukowego, bez randomizacji, dowody z badań kohortowych lub klinicznych kontrolowanych (najlepiej z więcej niż 1 ośrodka), dowody z badań przeprowadzonych w sposób niekontrolowany, ale z bardzo wyraźnymi wynikami																				
III	oparte na opinii ekspertów, doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych																				

BP – bifosfoniany, BTP – ból przemijający, IASP - Międzynarodowe Towarzystwo Badania Bólu (ang. *International Association for the Study of Pain*), IR – natychmiastowe uwalnianie (ang. *immediate release*), MR – modyfikowane uwalnianie (ang. *modified release*), NLPZ – niesteroidowy lek przeciwzapalny, MS – stwardnienie rozsiane, AO – analgetykami opioidowymi, PHN – neuralgia półpaścowa, SNRI – inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny, TCA/TLPD – trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (ang. *tricyclic antidepressants*).

Podsumowanie rekomendacji

Ból przewlekły wykazujący umiarkowane lub silne natężenie zaleca się leczyć silnymi analgetykami opioidowymi. Do najczęściej stosowanych należą: morfina, kodeina, tramadol, fentanyl, hydromorfon, buprenorfinę, oksykodon, metadon, tapentadol (brak siły rekomendacji).

W bólach neuropatycznych zastosowanie mają: TLPD (amitryptylina, imipramina) lub SNRI (wenlafaksyna lub duloksetyna), pregabalina lub gabapentyna, lidokaina podawana miejscowo, analgetyki opioidowe lub tramadol. Szczególnie zalecane u osób starszych są pregabalina z uwagi na niewielkie działania niepożądane oraz plastry z lidokainą – te zalecane są zwłaszcza w przypadku neuralgii półpaścowej. Skuteczność pregabaliny wykazano w neuralgii popółpaścowej, neuropatii cukrzycowej, neuralgii trójdzielnej, przetrwałym bólu pooperacyjnym, a także w przypadku bólu w dolnym odcinku kręgosłupa (I poziom wiarygodności wg EBM).

W leczeniu bólów nowotworowych zalecane są analgetyki nieopiodowe, słabe opioidy oraz silne opioidy (w tym oksykodon). Opioidem pierwszego wyboru w umiarkowanym lub ciężkim bólu nowotworowym jest morfina podawana doustnie. Skuteczną dla niej alternatywą są doustne hydromorfon lub oksykodon IR i MR oraz metadon. Uzupełniająco stosuje się leki przeciwdepresyjne, leki przeciwdrgawkowe (w tym gabapentyna, pregabalina), glikokortykosteroidy i inne. Ponadto wskazano, że pacjenci chorzy na nowotwór z bólem neuropatycznym powinni otrzymać trójcykliczny lek przeciwdepresyjny lub przeciwdrgawkowy (amitryptylina, gabapentyna) (silne dowody, pochodzące z więcej niż jednego badania naukowego).

Wczesniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Oksykodon** – nie odnaleziono rekomendacji.

- **Pregabalina** – negatywna Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 37/2015 z dnia 7 maja 2015 roku, dla produktu leczniczego Lyrica (*pregabalina*) we wskazaniu: *leczenie dorosłych pacjentów z neuralgią półpaścową w przypadku braku skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii*. W uzasadnieniu powołano się na brak jednoznacznych dowodów o wysokiej jakości potwierdzających skuteczność pregabaliny w ocenianym wskazaniu oraz wykazaną niewielką przewagę pregabaliny nad amitryptyliną. Jednocześnie podkreślono, że rekomendowane jest ewentualne objęcie refundacją wnioskowanego leku pod warunkiem obniżenia kosztu terapii (dla NFZ i dla pacjenta) tj. koszt miałby być nie wyższy niż koszt amitryptyliny lub najtańszego opioidu oraz pod warunkiem ustalenia we wskazaniu refundacyjnym jednoznacznej definicji neuralgii popółpaścowej.
- **Gabapentyna**
 - Pozytywna Opinia Rady Przejrzystości nr 17/2016 z dnia 25 stycznia 2016 roku dla finansowania produktów leczniczych zawierających gabapentynę w leczeniu wspomagającym bólu u chorych z rozpoznaniem nowotworu. W leczeniu bólu nowotworowego o charakterze neuropatycznym wykorzystuje się leki o działaniu przeciwdrgawkowym. Wśród leków z tej grupy gabapentyna jest środkiem, którego skuteczność została zweryfikowana pozytywnie w populacji pacjentów z nowotworami;
 - Pozytywna Opinia Rady Przejrzystości nr 399/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających gabapentinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL. Randomizowane podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z 2012 r. wykazało większą skuteczność gabapentyny, w porównaniu z placebo, w neuropatycznym bólu nowotworowym u chorych leczonych opioidowymi preparatami przeciwbólowymi. Gabapentyna jest więc skuteczna w leczeniu wspomagającym działanie preparatów przeciwbólowych u chorych na nowotwory.

Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- **Oksykodon** – głównym zagrożeniem związanym z przedawkowaniem opioidów jest depresja oddechowa, która najczęściej dotyczy pacjentów w podeszłym wieku lub wyniszczonych. Depresja oddechowa wywołana przez oksykodon może prowadzić do zatrzymania dwutlenku węgla we krwi, wtórnie w płynie mózgowo-rdzeniowym. Podkreśla się konieczność zachowania ostrożności w przypadku podawania oksykodonu u osłabionych pacjentów w podeszłym wieku. U pacjentów w podeszłym wieku, u których nie występują jawne klinicznie zaburzenia czynności wątroby lub nerek, nie ma na ogół konieczności dostosowania dawkowania (*ChPL Oxydolor, Reltebon, Accordeon, OxyContin, Oxycodone Vitabalans, OxyNorm*).
- **Pregabalina** – leczenie pregabaliną było związane z występowaniem zawrotów głowy i senności, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia przypadkowego zranienia (upadku) u osób w podeszłym wieku. Po wprowadzeniu pregabaliny do obrotu opisywano przypadki zastoinowej niewydolności serca u niektórych pacjentów otrzymujących pregabalinę. Reakcje te obserwowano głównie u pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami ze strony układu sercowo-naczyniowego, podczas terapii pregabaliną wskazaną w bólu neuropatycznym. Pregabalinę należy ostrożnie stosować u takich pacjentów. Pacjenci w podeszłym wieku mogą wymagać zmniejszenia dawki pregabaliny, ze względu na zmniejszoną czynność nerek (*ChPL Pregabalin Pfizer, Pregabalin Sandoz, Pregabalin Zentiva, Pregabalin Mylan Pharma, Pregabalin Mylan, Pregabalin Accord*).
- **Gabapentyna** – u osób w podeszłym wieku może być konieczna modyfikacja dawki ze względu na pogarszającą się z wiekiem wydolność nerek. U pacjentów w podeszłym wieku częściej może występować senność, obrzęki obwodowe i astenia. Nie przeprowadzono systematycznych badań z gabapentyną u pacjentów w wieku 65 lat i starszych. W jednym badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby senność, obrzęki obwodowe i osłabienie występowały u nieco większego odsetka pacjentów z bólem neuropatycznym w wieku 65 lat i starszych aniżeli u pacjentów młodszych (*ChPL Gabacol, Gabagamma, Gabapentin TEVA, Neurax, Neurontin, Symleptic*).

3.8.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2018.13), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 21. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Gabapentinum									
Gabacol, kaps. twarde, 100 mg	100 kaps.	12,77	13,41	17,64	16,51	ryczałt	4,33	1,8 g	0,78
Gabacol, kaps. twarde, 100 mg	50 kaps.	6,38	6,70	9,24	8,25	ryczałt	4,19	1,8 g	1,51
Gabacol, kaps. twarde, 300 mg	100 kaps.	38,31	40,23	48,82	48,82	ryczałt	3,20	1,8 g	0,19
Gabacol, kaps. twarde, 300 mg	50 kaps.	19,15	20,11	25,68	24,76	ryczałt	4,12	1,8 g	0,49
Gabacol, kaps. twarde, 400 mg	100 kaps.	51,07	53,62	63,58	63,58	ryczałt	3,20	1,8 g	0,14
Gabacol, kaps. twarde, 400 mg	50 kaps.	25,53	26,81	33,41	33,02	ryczałt	3,59	1,8 g	0,32
Gabagamma 100, kaps. twarde, 100 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	12,96	13,61	17,84	16,51	ryczałt	4,53	1,8 g	0,82
Gabapentin Teva, kaps. twarde, 100 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	17,82	18,71	22,94	16,51	ryczałt	9,63	1,8 g	1,73
Gabapentin Teva, kaps. twarde, 300 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	38,99	40,94	49,53	49,53	ryczałt	3,20	1,8 g	0,19
Gabapentin Teva, kaps. twarde, 400 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	53,35	56,02	65,98	65,98	ryczałt	3,20	1,8 g	0,14
Gabapentin Teva, tabl. powł., 600 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	82,08	86,18	98,77	98,77	ryczałt	3,56	1,8 g	0,11
Gabapentin Teva, tabl. powł., 800 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	112,86	118,50	132,46	132,08	ryczałt	5,12	1,8 g	0,12
Neuran 100, kaps. twarde, 100 mg	1 but.po 100 szt.	17,82	18,71	22,94	16,51	ryczałt	9,63	1,8 g	1,73
Neuran 300, kaps. twarde, 300 mg	1 but.po 100 szt.	38,34	40,26	48,85	48,85	ryczałt	3,20	1,8 g	0,19
Neuran 400, kaps. twarde, 400 mg	1 but.po 100 szt.	51,08	53,63	63,59	63,59	ryczałt	3,20	1,8 g	0,14
Neurontin 100, kaps. twarde, 100 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	18,00	18,90	23,13	16,51	ryczałt	9,82	1,8 g	1,77
Neurontin 300, kaps. twarde, 300 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	53,46	56,13	64,72	49,53	ryczałt	18,39	1,8 g	1,1
Neurontin 400, kaps. twarde, 400 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	69,98	73,48	83,44	66,04	ryczałt	20,60	1,8 g	0,93
Neurontin 600, tabl. powł., 600 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	102,60	107,73	120,32	99,06	ryczałt	24,82	1,8 g	0,74

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Neurontin 800, tabl. powł., 800 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	125,28	131,54	145,50	132,08	ryczałt	18,16	1,8 g	0,41
Symleptic, kaps. twarde, 100 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	12,85	13,49	17,72	16,51	ryczałt	4,41	1,8 g	0,79
Symleptic, kaps. twarde, 300 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	38,34	40,26	48,85	48,85	ryczałt	3,20	1,8 g	0,19
Oxycodonum									
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	100 szt.	64,80	68,04	78,78	69,74	ryczałt	12,24	75 mg	0,92
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	100 szt.	64,80	68,04	78,78	69,74	ryczałt	12,24	75 mg	0,92
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	60 szt.	38,88	40,82	48,93	41,84	ryczałt	10,29	75 mg	1,29
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	60 szt.	38,88	40,82	48,93	41,84	ryczałt	10,29	75 mg	1,29
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	100 szt.	118,80	124,74	139,48	139,48	ryczałt	3,20	75 mg	0,12
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	100 szt.	118,80	124,74	139,48	139,48	ryczałt	3,20	75 mg	0,12
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 szt.	69,98	73,48	85,46	83,69	ryczałt	4,97	75 mg	0,31
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 szt.	69,98	73,48	85,46	83,69	ryczałt	4,97	75 mg	0,31
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	100 szt.	237,60	249,48	268,22	268,22	ryczałt	5,69	75 mg	0,11
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	100 szt.	237,60	249,48	268,22	268,22	ryczałt	5,69	75 mg	0,11
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	100 szt.	32,40	34,02	41,20	34,87	ryczałt	9,53	75 mg	1,43
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	100 szt.	32,40	34,02	41,20	34,87	ryczałt	9,53	75 mg	1,43
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	100 szt.	475,20	498,96	523,93	523,93	ryczałt	11,38	75 mg	0,11
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	100 szt.	475,20	498,96	523,93	523,93	ryczałt	11,38	75 mg	0,11
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	45,58	47,86	55,96	41,84	ryczałt	17,32	75 mg	2,17
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	45,58	47,86	55,96	41,84	ryczałt	17,32	75 mg	2,17
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	80,14	84,15	96,13	83,69	ryczałt	15,64	75 mg	0,98
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	80,14	84,15	96,13	83,69	ryczałt	15,64	75 mg	0,98
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	153,64	161,32	177,30	167,38	ryczałt	13,33	75 mg	0,42
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	153,64	161,32	177,30	167,38	ryczałt	13,33	75 mg	0,42
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	29,07	30,52	35,76	20,92	ryczałt	18,04	75 mg	4,51
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	29,07	30,52	35,76	20,92	ryczałt	18,04	75 mg	4,51

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	301,37	316,44	336,42	334,75	ryczałt	8,50	75 mg	0,13
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	301,37	316,44	336,42	334,75	ryczałt	8,50	75 mg	0,13
Oxydolor, tabl. o przedł. uwalnianiu, 20 mg	60 szt.	103,68	108,86	120,84	83,69	ryczałt	40,35	75 mg	2,52
Oxydolor, tabl. o przedł. uwalnianiu, 20 mg	60 szt.	103,68	108,86	120,84	83,69	ryczałt	40,35	75 mg	2,52
Oxydolor, tabl. o przedł. uwalnianiu, 40 mg	60 szt.	207,36	217,73	233,71	167,38	ryczałt	69,74	75 mg	2,18
Oxydolor, tabl. o przedł. uwalnianiu, 40 mg	60 szt.	207,36	217,73	233,71	167,38	ryczałt	69,74	75 mg	2,18
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	60 szt.	35,77	37,56	45,67	41,84	ryczałt	7,03	75 mg	0,88
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	60 szt.	35,77	37,56	45,67	41,84	ryczałt	7,03	75 mg	0,88
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 szt.	71,55	75,13	87,10	83,69	ryczałt	6,61	75 mg	0,41
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 szt.	71,55	75,13	87,10	83,69	ryczałt	6,61	75 mg	0,41
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	60 szt.	143,10	150,26	166,24	166,24	ryczałt	3,41	75 mg	0,11
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	60 szt.	143,10	150,26	166,24	166,24	ryczałt	3,41	75 mg	0,11
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	60 szt.	17,88	18,77	24,01	20,92	ryczałt	6,29	75 mg	1,57
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	60 szt.	17,88	18,77	24,01	20,92	ryczałt	6,29	75 mg	1,57
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	60 szt.	286,20	300,51	320,49	320,49	ryczałt	6,83	75 mg	0,11
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	60 szt.	286,20	300,51	320,49	320,49	ryczałt	6,83	75 mg	0,11
Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	60 tabl.	32,12	33,73	41,84	41,84	ryczałt	3,20	75 mg	0,4
Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	60 tabl.	32,12	33,73	41,84	41,84	ryczałt	3,20	75 mg	0,4
Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 tabl.	68,29	71,70	83,68	83,68	ryczałt	3,20	75 mg	0,2
Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 tabl.	68,29	71,70	83,68	83,68	ryczałt	3,20	75 mg	0,2
Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	60 tabl.	142,13	149,24	165,23	165,23	ryczałt	3,41	75 mg	0,11
Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	60 tabl.	142,13	149,24	165,23	165,23	ryczałt	3,41	75 mg	0,11
Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	60 tabl.	18,36	19,28	24,52	20,92	ryczałt	6,80	75 mg	1,7
Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	60 tabl.	18,36	19,28	24,52	20,92	ryczałt	6,80	75 mg	1,7
Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	60 tabl.	284,04	298,24	318,22	318,22	ryczałt	6,83	75 mg	0,11
Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	60 tabl.	284,04	298,24	318,22	318,22	ryczałt	6,83	75 mg	0,11
Pregabalinum									

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Lyrica, kaps. twarde, 150 mg	14 kaps. (1 blistr.po 14 kaps.)	60,54	63,57	74,40	70,70	ryczałt	6,90	300 mg	0,99
Lyrica, kaps. twarde, 150 mg	56 kaps. (4 blistr.po 14 kaps.)	242,19	254,30	273,13	273,13	ryczałt	3,20	300 mg	0,11
Lyrica, kaps. twarde, 75 mg	14 kaps. (1 blistr.po 14 kaps.)	30,14	31,65	38,90	35,35	ryczałt	6,75	300 mg	1,93
Lyrica, kaps. twarde, 75 mg	56 kaps. (4 blistr.po 14 kaps.)	120,53	126,56	141,40	141,40	ryczałt	3,20	300 mg	0,23

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD/PDD dla produktów leczniczych zawierających:

- Gabapentinum: 0,11 zł – 1,77 zł,
- Oxycodonum: 0,11 zł – 4,51 zł,
- Pregabalinum: 0,11 zł – 1,93 zł.

3.9. Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa

3.9.1. Opis choroby

Nie odnaleziono danych dotyczących współczynnika obciążenia pacjenta (DW) alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. Ponadto nie odnaleziono wskaźnika lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. disability-adjusted life years, DALY) dla powyżej jednostki chorobowej. Poniższe wartości dotyczą możliwego powikłania/choroby współistniejącej alergicznego nieżytu nosa jakim jest astma.

Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0 – pełnia zdrowia; 1 – śmierć):

- kontrolowana astma: 0,015 (0,007 – 0,026)
- częściowo kontrolowana astma: 0,036 (0,022 – 0,055)
- niekontrolowana astma: 0,133 (0,086 – 0,192).

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (DALY) w polskiej populacji osób powyżej 70. roku życia dla astmy wynosi: 16,2 tys.

[Źródło: GBD 2016, WHO 2016]

Definicja

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (AZBŚN) inaczej alergiczny nieżyt nosa (ANN) to choroba zapalna IgE-zależna, objawiająca się uczuciem zatkanego nosa, wodnistym wyciekaniem z nosa, kichaniem i świądem nosa. Ze względu na czas trwania objawów AZBŚN dzieli się na:

- okresowy – trwający < 4 dni w tygodniu lub < 4 tyg.,
- przewlekły – trwający > 4 dni w tygodniu i > 4 tyg.

Ponadto ze względu na nasilenie objawów AZBŚN można podzielić na:

- łagodny – nie jest spełnione żadne z poniższych kryteriów,
- umiarkowany lub ciężki – spełnione ≥ 1 z kryteriów: zaburzenia snu, utrudnienie wykonywania czynności codziennych, rekreacyjnych lub uprawiania sportu, trudności w pracy lub nauce, uciążliwe objawy.

[Źródło: raport AOTMiT-OT-4350-31/2015, OT.4350.6.2016]

Epidemiologia

Alergiczny nieżyt nosa występuje powszechnie i obejmuje 10-25% populacji. Liczba osób cierpiących na alergiczny nieżyt nosa może być większa, gdyż wielu chorych nie traktuje tych dolegliwości jako choroby i w związku z tym nie szuka pomocy u lekarza.

Chorobowość w Polsce: Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa jest najczęstszą chorobą alergiczną w polskiej populacji. W ogólnopolskim badaniu Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP) odnotowano, iż nieżyt nosa ogółem występuje u ok. 36% osób w populacji ogólnej, natomiast częstość występowania AZBŚN wyniosła 23% populacji ogólnej. Polskie badanie epidemiologiczne (ECAP) obejmowało grupę chorych od 6. roku życia do 44. roku życia, w związku z tym brak jest danych o częstości występowania nieżyty nosa u osób powyżej 45. roku życia.

[Źródło: raport AOTMiT-OT-4350-31/2015, OT.4350.6.2016]

Rokowanie i skutki następstw choroby

U 60-95% chorych na AZBŚN współistnieje alergiczne zapalenie spojówek. Zapalenie błony śluzowej nosa, zwłaszcza w przewlekłym AZBŚN, może prowadzić do zablokowania ujść zatok przynosowych, co zwiększa ryzyko bakteryjnego zapalenia zatok. Chorzy na sezonowy/okresowy AZBŚN w okresie pylenia często mają objawy nadreaktywności oskrzeli. AZBŚN jest również często związany z astmą, która występuje u 15-38% pacjentów z tą chorobą. Ponadto AZBŚN jest czynnikiem ryzyka zachorowania na astmę, a niekontrolowany umiarkowany do ciężkiego AZBŚN wpływa na kontrolę astmy. Do powikłań AZBŚN należy również rozwój polipów nosa (0,5–4,5% chorych na AZBŚN).

Właściwe leczenie zmniejsza objawy i poprawia jakość życia chorych. U części chorych po wielu latach trwania AZBŚN objawy zmniejszają się lub przemijają samoistnie (częściej w alergii na pyłki roślin).

[Źródło: AOTMiT-OT-4350-31/2015, OT.4350.6.2016]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Celem leczenia AZBSN jest zmniejszenie objawów, poprawa jakości życia pacjentów oraz zapobieganie powikłaniom i chorobom współistniejącym z ANN.

[Źródło: AOTMiT-OT-4350-31/2015, OT.4350.6.2016]

3.9.2. Rekomendacje kliniczne

Dnia 29.03.2018 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa z uwzględnieniem stosowania następujących substancji czynnych:

- Budesonidum – grupa farmakologiczna: leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej i inne donosowe preparaty do stosowania miejscowego, podanie do nosa,
- Fluticasonum – grupa farmakologiczna: leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej i inne donosowe preparaty do stosowania miejscowego, podanie do nosa,
- Mometasonum – grupa farmakologiczna: leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej i inne donosowe preparaty do stosowania miejscowego, podanie do nosa.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- strony towarzystw i organizacji zajmujących się tworzeniem wytycznych, obejmujących obszarem zainteresowań leczenie pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa:
 - polskie: *Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA)*,
 - polskie: *Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (KLRP)*,
 - brytyjskie: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*,
 - europejskie: *European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)*,
 - międzynarodowe: *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)*,
 - międzynarodowe: *International Primary Care Respiratory Group (IPCRG)*,
 - amerykańskie: *American Academy of Ophthalmology (AAO)*,
- a także strony Agencji zajmujących się oceną technologii medycznych zrzeszonych w *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)* oraz innych zagranicznych organizacji.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22 Przegląd rekomendacji klinicznych wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>KLRP 2012 (Polska)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Według algorytmu leczenia alergicznego nieżytu nosa, we wszystkich postaciach ANN należy stosować: edukację, unikanie ekspozycji na alergen, leczenie współistniejącego alergicznego zapalenia spojówek, płukanie jamy nosa roztworami soli izo- i hipertonicznej, a w razie blokady nosa, doraźnie można włączyć lek obkurczający naczynia krwionośne błony śluzowej nosa; • w farmakoterapii osób z okresowym, łagodnym ANN można zastosować: doustny lub donosowy lek przeciwhistaminowy H1, lek przeciwleukotrienny (w razie współistniejącej astmy) oraz kromon (głównie w razie przeciwwskazań lub objawów ubocznych wcześniej wymienionych leków), kromony i leki przeciwleukotrienne są lekami drugiego rzutu; • osoby z okresowym (od umiarkowanego do ciężkiego) lub przewlekłym (łagodnym) ANN mogą być leczone: glikokortykosteroidem donosowym (preferowane), doustnym lub donosowym lekiem przeciwhistaminowym H1, lekiem przeciwleukotriennym (w razie współistniejącej astmy) oraz kromonem (głównie w razie przeciwwskazań lub objawów ubocznych wcześniej wymienionych leków) - kontrola po 2–4 tyg. (poprawa – utrzymanie leczenia przez miesiąc; brak poprawy – zwiększenie intensywności leczenia), kromony i leki przeciwleukotrienne są lekami drugiego rzutu; • osoby z przewlekłym ANN (od umiarkowanego do ciężkiego) mogą być leczone: glikokortykosteroidem donosowym (preferowany), doustnym lekiem przeciwhistaminowym H1, lekiem przeciwleukotriennym (w razie towarzyszącej astmy) - kontrola po 2–4 tyg. (poprawa – kontynuacja leczenia/zmniejszenie intensywności leczenia; brak poprawy – ocena stosowania się chorego do zaleceń/ocena techniki stosowania leków donosowych/diagnostyka różnicowa/konsultacje specjalistyczne/zwiększenie intensywności leczenia). <p>Wytyczne w charakterystyce leków stosowanych w leczeniu chorób alergicznych w grupie glikokortykosteroidów</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>donosowych wymieniają mometazon, beklometazon, budezonid, propionian flutykazonu, furoinian flutykazonu.</p> <p>Wytyczne wśród innych form terapii alergicznego nieżytu nosa wymieniają m.in. immunoterapię swoistą (droga podskórna oraz podjęzykowa). Wg wytycznych, wskazaniami do immunoterapii swoistej jest m.in.: alergiczny nieżyt nosa, alergiczne zapalenie spojówek u osób, u których potwierdzono IgE-zależną etiologię schorzenia.</p> <p>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku: brak wskazań do modyfikacji ogólnych wytycznych leczenia, niemniej należy uwzględnić wpływ innych chorób na objawy ze strony nosa oraz polipragmazji. Należy unikać doustnych leków obkurczających błonę śluzową nosa (ryzyko działań niepożądanych ze strony układu krążenia). H1-blokery często powodują uciążliwą suchość błon śluzowych.</p> <p>Siła zaleceń: brak informacji</p> <p>Źródło finansowania: GlaxoSmithKline</p> <p>Konflikt interesów: nie przedstawiono informacji o konflikcie interesów</p>
ARIA 2017 (międzynarodowe)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego ANN. Wytyczne mogą być mniej użyteczne dla pacjentów z łagodnym ANN, którzy często nie szukają pomocy medycznej i sami próbują kontrolować objawy choroby za pomocą środków dostępnych bez recepty.</p> <p>Pytanie 1: Czy w leczeniu ANN powinna być stosowana terapia skojarzona doustnym lekiem przeciwhistaminowym H1 i donosowym kortykosteroidem czy monoterapia donosowym kortykosteroidem?</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z sezonowym ANN, sugerowana jest terapia skojarzona donosowym kortykosteroidem i doustnym lekiem przeciwhistaminowym H1 lub monoterapia donosowym kortykosteroidem (rekommendacja warunkowa; niska wiarygodność dowodów). • U pacjentów z przewlekłym ANN, sugerowane jest zastosowanie monoterapii donosowym kortykosteroidem zamiast terapii skojarzonej donosowym kortykosteroidem i doustnym lekiem przeciwhistaminowym H1 (rekommendacja warunkowa; bardzo mała wiarygodność dowodów). <p>Pytanie 2: Czy w leczeniu ANN powinna być stosowana terapia skojarzona donosowym lekiem przeciwhistaminowym H1 i donosowym kortykosteroidem czy monoterapia donosowym kortykosteroidem?</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z sezonowym ANN sugerowane jest zastosowanie donosowego kortykosteroidu w skojarzeniu z donosowym lekiem przeciwhistaminowym H1 lub monoterapii donosowym kortykosteroidem (rekommendacja warunkowa; umiarkowana wiarygodność dowodów). • U pacjentów z przewlekłym ANN, sugerowane jest zastosowanie terapii skojarzonej donosowym kortykosteroidem i donosowym lekiem przeciwhistaminowym H1 lub monoterapii donosowym kortykosteroidem (rekommendacja warunkowa; bardzo niska wiarygodność dowodów). <p>Pytanie 3: Czy w leczeniu ANN powinna być stosowana terapia skojarzona donosowym lekiem przeciwhistaminowym H1 i donosowym kortykosteroidem czy monoterapia donosowym lekiem przeciwhistaminowym H1?</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z sezonowym ANN, sugerowane jest zastosowanie donosowego kortykosteroidu w skojarzeniu z donosowym lekiem przeciwhistaminowym H1 zamiast monoterapii donosowym lekiem przeciwhistaminowym H1 (rekommendacja warunkowa; niska jakość dowodów). <p>Pytanie 4: Czy w leczeniu ANN powinna być stosowana terapia antagonistą receptora leukotrienowego czy doustna terapia lekiem przeciwhistaminowym H1?</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z sezonowym ANN, sugerowana jest terapia antagonistą receptora leukotrienowego lub doustnym lekiem przeciwhistaminowym H1 (rekommendacja warunkowa; umiarkowana jakość dowodów). • U pacjentów z przewlekłym ANN, sugerowane jest zastosowanie doustnej terapii lekiem przeciwhistaminowym H1 zamiast terapii antagonistą receptora leukotrienowego (rekommendacja warunkowa; niska jakość dowodów). <p>Pytanie 5: Czy w leczeniu ANN powinna być stosowana terapia donosowym lekiem przeciwhistaminowym H1 czy donosowym kortykosteroidem?</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z sezonowym ANN, sugerowane jest zastosowanie donosowego kortykosteroidu zamiast donosowej terapii lekiem przeciwhistaminowym H1 (rekommendacja warunkowa; umiarkowana jakość dowodów). • U pacjentów z przewlekłym ANN, sugerowane jest zastosowanie donosowego kortykosteroidu zamiast donosowej terapii lekiem przeciwhistaminowym H1 (rekommendacja warunkowa; niska jakość dowodów). <p>Pytanie 6: Czy w leczeniu ANN powinna być stosowana terapia donosowym lekiem przeciwhistaminowym H1 czy doustnym lekiem przeciwhistaminowym H1?</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z sezonowym ANN, sugerowane jest zastosowanie donosowego lub doustnego leku przeciwhistaminowego H1 (rekommendacja warunkowa; niska jakość dowodów). • U pacjentów z przewlekłym ANN, sugerowane jest zastosowanie donosowego lub doustnego leku przeciwhistaminowego H1 (rekommendacja warunkowa; bardzo niska jakość dowodów). <p>Siła rekomendacji: rekomendacja warunkowa oznacza, iż możliwe jest dokonanie różnych wyborów terapii, stąd zadaniem klinicysty jest udzielenie pomocy pacjentowi dotyczącej wyboru leczenia, uwzględniając preferencje pacjenta.</p> <p>Źródło finansowania: McMaster University w celu przeprowadzenia przeglądu systematycznego</p> <p>Konflikt interesów: przedstawiono informację o konflikcie interesów</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje									
AAO 2015 (Stany Zjednoczone)	Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku: nie wyszczególniono populacji osób starszych.									
	<p>Zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • unikanie znanych alergenów lub kontrola środowiska (np.: stosowanie systemów filtracji powietrza, przykrycie łóżka, akarycydów – środków chemicznych, które zabijają roztocza) u pacjentów, u których zidentyfikowano alergeny korelujące z objawami klinicznymi (opcja oparta na badaniach RCT z niewielkimi ograniczeniami i badaniach obserwacyjnych, z równowagą między korzyścią a ryzykiem); • donosowe steroidy zalecane są pacjentom z kliniczną diagnozą ANN, u których objawy choroby wpływają niekorzystnie na jakość życia (silna rekomendacja bazująca na badaniach RCT z niewielkimi ograniczeniami, z przewagą korzyści nad ryzykiem); • doustne leki przeciwhistaminowe II generacji/o mniejszym działaniu uspokajającym są zalecane pacjentom z ANN skarżącym się na kichanie oraz świąd (silna rekomendacja bazująca na badaniach RCT z niewielkimi ograniczeniami, z przewagą korzyści nad ryzykiem); • donosowe leki przeciwhistaminowe można zaoferować pacjentom z sezonowym, całorocznym lub epizodycznym ANN (opcja oparta na badaniach RCT z niewielkimi ograniczeniami i badaniach obserwacyjnych, z równowagą między korzyścią a ryzykiem); • antagoniści receptorów leukotrienowych nie są zalecani jako terapia 1-go rzutu w ANN (rekomendacja negatywna bazująca na wynikach badań RCT oraz przeglądów systematycznych, z przewagą korzyści nad ryzykiem); • w przypadku, gdy monoterapia nie przynosi oczekiwanych rezultatów, można zastosować politerapię (opcja oparta na wynikach badań RCT z niewielkimi ograniczeniami i badaniach obserwacyjnych, z równowagą pomiędzy korzyścią a ryzykiem); • immunoterapia (podjęzykowa lub podskórna) powinna być zaproponowana osobom, u których wcześniejsza farmakoterapia z kontrolą czynników środowiskowych lub bez niej nie przyniosła wystarczającej redukcji objawów ANN (rekomendacja bazująca na badaniach RCT i przeglądach systematycznych, z przewagą korzyści nad ryzykiem); • zmniejszenie maźłowiny nosowej dolnej można zaproponować pacjentom z ANN i niedrożnością górnych dróg oddechowych oraz powiększonymi maźłowinami nosowymi, u których leczenie farmakologiczne okazało się nieskuteczne (opcja bazująca na badaniach obserwacyjnych z przewagą korzyści nad ryzykiem). <p>Tabela 23 Siła rekomendacji</p> <table border="1" data-bbox="347 1122 1458 1406"> <thead> <tr> <th>Stanowisko</th> <th>Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Silna rekomendacja</td> <td>Silna rekomendacja oznacza, iż korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko stosowania danej terapii, a jakość dowodów jest znakomita.</td> </tr> <tr> <td>Rekomendacja</td> <td>Korzyści przewyższają ryzyko, lub ryzyko przewyższa korzyści w przypadku rekomendacji negatywnej, jednak siła dowodów nie jest silna.</td> </tr> <tr> <td>Opcja</td> <td>Albo jakość dowodów jest niepewna, albo w dobrze zaprojektowanych badaniach nie wykazano przewagi jednej technologii w stosunku do drugiej.</td> </tr> <tr> <td>Brak rekomendacji</td> <td>Brak odpowiednich dowodów i niejasny stosunek korzyści do ryzyka.</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Źródło finansowania:</i> American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation <i>Konflikt interesów:</i> przedstawiono informację o konflikcie interesów</p> <p>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku: nie wyszczególniono populacji osób starszych.</p>	Stanowisko	Definicja	Silna rekomendacja	Silna rekomendacja oznacza, iż korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko stosowania danej terapii, a jakość dowodów jest znakomita.	Rekomendacja	Korzyści przewyższają ryzyko, lub ryzyko przewyższa korzyści w przypadku rekomendacji negatywnej, jednak siła dowodów nie jest silna.	Opcja	Albo jakość dowodów jest niepewna, albo w dobrze zaprojektowanych badaniach nie wykazano przewagi jednej technologii w stosunku do drugiej.	Brak rekomendacji
Stanowisko	Definicja									
Silna rekomendacja	Silna rekomendacja oznacza, iż korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko stosowania danej terapii, a jakość dowodów jest znakomita.									
Rekomendacja	Korzyści przewyższają ryzyko, lub ryzyko przewyższa korzyści w przypadku rekomendacji negatywnej, jednak siła dowodów nie jest silna.									
Opcja	Albo jakość dowodów jest niepewna, albo w dobrze zaprojektowanych badaniach nie wykazano przewagi jednej technologii w stosunku do drugiej.									
Brak rekomendacji	Brak odpowiednich dowodów i niejasny stosunek korzyści do ryzyka.									

ARIA – ang. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*, AAO – ang. *American Academy of Ophthalmology*, KLRP - Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, ANN – alergiczny nieżyt nosa

Podsumowanie rekomendacji

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi podstawowym sposobem zmniejszenia objawów alergicznego nieżytku nosa, u pacjentów, u których zidentyfikowano alergeny korelujące z objawami klinicznymi, jest unikanie kontaktu z alergenem oraz kontrola środowiska.

Wszystkie wytyczne rekomendują farmakoterapię, w leczeniu objawów ANN. W zależności od rodzaju, nasilenia objawów oraz skuteczności kolejnych etapów leczenia zalecana jest monoterapia lub politerapia.

Lekami zalecanymi w farmakoterapii alergicznego nieżytku nosa są:

- donosowe glikokortykosteroidy (ARIA 2017, AAO 2015 (silna rekomendacja), KLRP 2012),
- doustne i donosowe leki przeciwhistaminowe (ARIA 2017, AAO 2015, KLRP 2012),
- antagoniści receptorów leukotrienowych (ARIA 2017, AAO 2015, KLRP 2012),

- kromony (KLRP 2012),
- immunoterapia (AAO 2015, KLRP 2012).

Donosowe glikokortykosteroidy zostały wymienione we wszystkich odnalezionych wytycznych, jako jedna z metod leczenia alergicznego nieżytu nosa stosowana w monoterapii lub skojarzeniu.

Dodatkowo, według „Polskich standardów leczenia nieżytów nosa (PoSLeNN) Stanowisko Panelu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego” z 2013 r. opisanych w publikacji Krzych-Fałta 2015 wskazuje się na konieczność zindywidualizowanego podejścia terapeutycznego w zależności od typu alergicznego nieżytu nosa (okresowy, łagodny, przewlekły, umiarkowany, ciężki), wieku i chorób współistniejących. W przypadku dolegliwości o charakterze łagodnym i umiarkowanym wskazuje się stosowanie donosowych blokerów H₁ i/lub leków obkurczających naczynia błony śluzowej nosa lub leków przeciwleukotrienowych z koniecznością kontroli po 2-4 tygodniach w grupie pacjentów z ANN o charakterze przewlekłym. Przewlekły ANN o ciężkim przebiegu wymaga stosowania zaleceń według algorytmu postępowania krok po kroku: donosowe glikokortykosteroidy, blokery H₁ lub leki przeciwleukotrienowe z kontrolą stanu zdrowia pacjenta po 2-4 tygodniach terapii. W przypadku poprawy wskazana jest terapia trwająca ponad miesiąc.

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Budezonid** – brak rekomendacji,
- **Flutykazon** – brak rekomendacji,
- **Mometazon**
 - negatywna rekomendacja Prezesa Agencji z dnia 1 lutego 2016 w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Nasometin (mometasonum), aerozol do nosa we wskazaniach: leczenie objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych, leczenie polipów nosa u dorosłych w wieku co najmniej 18 lat. Główną przesłanką przemawiającą za negatywną rekomendacją Prezesa jest brak przedstawienia badań dla wszystkich wnioskowanych populacji.
 - negatywna rekomendacja Prezesa Agencji z dnia 14 czerwca 2016 w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Metmin (mometasion furoas), aerozol do nosa we wskazaniach: leczenie objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych; leczenie polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych. Główną przesłanką przemawiającą za negatywną rekomendacją Prezesa jest brak przedstawienia badań dla wszystkich wnioskowanych populacji (szczególnie populacji dziecięcej). Wskazano również, iż w populacji osób dorosłych nie wykazano wyższości wnioskowanej technologii nad aktualnie refundowanymi komparatorami. Ocena ekonomiczna wnioskowanej technologii wykazała, że jest ona droższa niż budezonid i porównywalna z flutykazonem z perspektywy NFZ.

[Źródła: Rekomendacje Prezesa Agencji nr 8/2016:

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/161/REK/RP_8_2016_Nasometin.pdf, Rekomendacja Prezesa Agencji nr 34/2016:

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/098/REK/RP_34_2016_Metmin.pdf]

Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- **Budesonid** – nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania refundowanych preparatów zawierających budesonidum do podania donosowego u osób starszych.
- **Flutykazon** – nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania refundowanych preparatów zawierających fluticasonum do podania donosowego u osób starszych.
- **Mometazon** – nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania refundowanych preparatów zawierających mometasonum do podania donosowego u osób starszych.

3.9.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2018.13), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 24. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Budesonidum									
Tafen Nasal, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę donosową	200 daw.	9,94	10,44	15,04	15,04	50%	7,52	0,2 mg	0,15
Fluticasonum									
Fanipos, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę donosową	1 szt. (1 but.po 120 daw.)	11,97	12,57	15,86	11,77	50%	9,98	0,2 mg	0,33
Flixonase Nasule, krople do nosa, zawiesina, 400 µg	28 poj. (4 sasz.po 7 poj.)	32,40	34,02	38,99	21,98	50%	28,00	0,2 mg	0,50
Flixonase, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	poj. 10 ml (120 dawek)	12,58	13,21	16,50	11,77	50%	10,62	0,2 mg	0,35
Mometasonum									
Metmin, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	1 but.po 140 dawek	12,69	13,32	16,99	13,74	50%	10,12	0,2 mg	0,29
Momester, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	140 dawek	12,58	13,21	16,88	13,74	50%	10,01	0,2 mg	0,29
Nasometin, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę odmierzoną	1 but.po 18 g	16,98	17,83	21,50	13,74	50%	14,63	0,2 mg	0,16
Nasometin, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę odmierzoną	1 but.po 18 g	12,53	13,16	16,84	13,74	50%	9,97	0,2 mg	0,11
Pronasal, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	1 but.po 140 dawek	10,31	10,83	14,50	13,74	50%	7,63	0,2 mg	0,22
Pronasal, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	2 but.po 140 daw.	20,68	21,71	27,47	27,47	50%	13,74	0,2 mg	0,20

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD dla produktów leczniczych zawierających:

- Budesonidum: 0,15 zł,
- Fluticasonum: 0,33 zł – 0,50 zł,
- Mometasonum: 0,11 zł – 0,29 zł.

3.10. Astma i POChP

3.10.1. Opis choroby

Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0 – pełnia zdrowia; 1 – śmierć) podany w analizie z OT.434.25.2016 na podstawie danych WHO z 2004 r. wynosił:

- łagodne i umiarkowane przypadki POChP: 0,170,
- ciężkie przypadki POChP: 0,530,
- astma: 0,043 (0,036 – 0,050).

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w populacji osób powyżej 60. roku życia na podstawie danych z 2004 r. dla astmy wynosił: 4 (tys.), a dla POChP 41 (tys.).

[Źródła: OT.434.25.2016]

Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0 – pełnia zdrowia; 1 – śmierć) na podstawie danych WHO z 2016 r.:

- łagodne POChP: 0,019 (0,011 – 0,033),
- umiarkowane POChP: 0,225 (0,153 – 0,31),
- ciężkie POChP bez niewydolności serca: 0,408 (0,273 – 0,556),
- kontrolowana astma: 0,015 (0,007 – 0,026),
- niekontrolowana astma: 0,133 (0,086 – 0,192),
- częściowo kontrolowana astma: 0,036 (0,022 – 0,055).

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w populacji osób powyżej 70. roku życia dla astmy wynosi: 16,2 tys., a dla POChP 120,6 tys.

[Źródła: WHO 2016, GBD 2016]

Definicja

Astma jest heterogenną chorobą zwykle cechującą się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych. Charakteryzuje się występowaniem takich objawów jak: świszczący oddech, duszność, uczucie ściskania w klatce piersiowej i kaszel, o zmiennej częstości i nasileniu, związanych z różnego stopnia utrudnieniem wydechowego przepływu powietrza przez drogi oddechowe.

Ze względu na etiologię astmę dzieli się na:

- alergiczną (najczęściej rozpoczyna się w dzieciństwie);
- niealergiczną (występuje zwykle u osób dorosłych).

Ponadto wyróżniamy fenotypy astmy:

- o późnym początku (u osób dorosłych);
- z utrwaloną obturacją oskrzeli;
- współistniejącą z otyłością – u niektórych otyłych chorych objawy astmy są bardzo nasilone pomimo małego nasilenia eozynofilowego zapalenia w ścianie oskrzeli.

Stosowany wcześniej podział astmy w zależności od nasilenia objawów przed rozpoczęciem leczenia nie ma znaczenia praktycznego i zaleca się go oceniać dopiero po wielomiesięcznej terapii, gdy zostanie ustalony poziom jej intensywności konieczny do uzyskania kontroli astmy:

- astma lekka;
- astma umiarkowana;
- astma ciężka.

[Źródło: Szczeklik 2017]

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest powszechnie występującą, przewlekłą chorobą poddającą się profilaktyce i leczeniu. Cechuje się utrwalonym ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych, które zazwyczaj postępuje i jest związane z nadmierną reakcją zapalną w oskrzelach i płucach

w odpowiedzi na szkodliwe działanie gazów i pyłów. Zaostrzenia i obecność chorób współistniejących wpływają na przebieg POChP u poszczególnych chorych.

[Źródło: PTChP 2014]

Epidemiologia

Astma

Astma jest uważana za chorobę osób młodych, aczkolwiek może wystąpić w każdym wieku. Ze względu na obecność różnych czynników, tj. czynne lub bierne palenie tytoniu, czy też narażenie na pyły i gazy, rozróżnienie astmy i przewlekłego zapalenia oskrzeli jest utrudnione w populacji osób starszych. Zapadalność na astmę osiąga szczyt w wieku dziecięcym (8-10%), a następnie zmniejsza się u młodych dorosłych (5-6%). Kolejny szczyt zapadalności występuje po 70. roku życia (7-9%).

[Źródło: Rosenthal 2009]

POChP

Według Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP) oceny epidemiologiczne częstości występowania POChP różnią się w zależności od użytych metod badania, dolnej granicy wieku badanej populacji i jej reprezentatywności. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) w 2004 r.¹ określiła liczbę chorych na POChP na 64 mln, a umieralność z powodu POChP na 3 mln osób w skali światowej. Przewidywała również wtedy, że POChP przesunie się na trzecią pozycję w 2030 roku na liście najczęstszych przyczyn zgonów. Jednak zgodnie z najnowszymi szacunkami WHO² POChP już od 2012 r. zajmuje trzecią pozycję na tej liście.

Według „Europejskiej Białej Księgi Płuc”³ (2013) wydawanej przez *European Respiratory Society* (ERS), europejskie wskaźniki chorobowości kształtują się w zakresie 5-10% populacji.

Zgodnie z informacjami podanymi w Zaleceniach Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP), częstość występowania POChP, u badanych powyżej 40. roku życia potwierdzona badaniem spirometrycznym, wynosi ok. 8,9%. Choroba częściej dotyka mężczyzn niż kobiety. Wg PTChP obecnie obserwuje się zmniejszanie różnicy w częstości występowania choroby między obiema płciami zgodnej z wyrównywaniem się różnic w rozpowszechnieniu nałogu palenia tytoniu.

W 2009 roku choroby oznaczone symbolami J40–J44 były przyczyną zgonów u 8024 mieszkańców Polski. W 1980 roku wskaźnik zgonów wynosił 18,8/100 000 ludności, a w ciągu ostatnich 30 lat powoli zwiększał się i w 2009 r. wyniósł on już 21/100 000 ludności.

[Źródło: PTChP 2014]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Astma

Astma może wystąpić w każdym wieku. Jeśli rozpoczyna się w wieku dorosłym, to częściej jest niealergiczną, ma cięższy przebieg i słabiej reaguje na wziewne glikokortykosteroidy. W przebiegu astmy dochodzi do zaostrzeń, które rozwijają się gwałtownie (w ciągu minut lub godzin) albo stopniowo (w ciągu wielu godzin lub dni) i mogą doprowadzić do śmierci. Objawy podmiotowe i przedmiotowe mają zmienne nasilenie, a poza epizodami napadów i zaostrzeń astmy objawy podmiotowe i przedmiotowe mogą nie występować. Wieloletnia niekontrolowana astma prowadzi do postępującej, nieodwracalnej obturacji oskrzeli. W Europie na astmę choruje 30 mln ludzi. Zgodnie z danymi z ogólnopolskiego badania epidemiologicznego ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) w Polsce na astmę choruje około 4 mln ludzi, z czego liczba osób chorych mieszkających w mieście jest 3-4 razy wyższa niż liczba chorych mieszkających na wsi. Na świecie rocznie umiera 255 000 osób chorych na astmę.

U większości chorych długoterminowe wyniki leczenia są dobre. Regularne i odpowiednie, wcześnie rozpoczęte leczenie przeciwzapalne zapewnia kontrolę choroby. Późne rozpoznanie prowadzi do ciężkiej astmy, która wiąże się ze złą odpowiedzią na leczenie, brakiem kontroli, upośledzeniem czynności układu oddechowego, niską jakością życia, częstymi hospitalizacjami oraz wysokim ryzykiem zgonu.

[Źródło: Szczeklik 2017, Antczak 2010]

¹ <http://www.who.int/respiratory/copd/en/> (data dostępu: 09.06.2016 r.)

² <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> (data dostępu: 09.06.2016 r.)

³ <http://www.erswhitebook.org/chapters/chronic-obstructive-pulmonary-disease/> (data dostępu: 09.06.2016 r.)

POChP

Rokowanie w ciężkiej POChP jest poważne i porównywalne z rokowaniem u chorych na zaawansowane postaci raka płuca. Wskaźnik 5-letnich przeżyć wynosi według różnych autorów od 26% do 50%. Połowa chorych na POChP umiera przedwcześnie na raka płuc, choroby układu krążenia lub niewydolność oddechową. U chorych, u których stwierdza się hiperkapniczną niewydolność oddechową, rokowanie jest jeszcze gorsze - w czasie 29 miesięcy obserwacji odsetek zgonów w wymienionej grupie wynosił 32%.

Rokowanie może poprawić przede wszystkim zaprzestaniem palenia tytoniu poprzez zwolnienie tempa utraty FEV₁. Niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi są: duże nasilenie duszności (w skali mMRC), zmniejszona wydolność wysiłkowa (w teście 6-minutowego marszu), mały wskaźnik masy ciała (BMI), częste zaopatrzenie oraz obecność powikłań, zwłaszcza serca płucnego.

[Źródło: Antczak 2010, Szczeklik 2017]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Astma

Leczenie astmy u osób w wieku podeszłym jest podobne do leczenia astmy u osób młodszych. Polega na stopniowaniu intensywności terapii, w której chorych przydziela się do odpowiednich stopni leczenia na podstawie najbardziej nasilonych objawów choroby.

Do celów skutecznego leczenia astmy zalicza się: osiągnięcie i utrzymanie kontroli objawów, utrzymanie normalnej aktywności życiowej, w tym zdolności podejmowania wysiłku fizycznego, utrzymanie wydolności układu oddechowego na poziomie jak najbardziej zbliżonym do prawidłowego, zapobieganie zaostrzeniom astmy, unikanie skutków niepożądanych stosowanych leków przeciwastmatycznych, niedopuszczenie do zgonu z powodu astmy.

Leczenie jest podobne we wszystkich grupach, aczkolwiek u osób starszych jest ono utrudnione ze względu na zwiększone ryzyko działań niepożądanych. Główne leki przeciwastmatyczne to: wziewne glikokortykosteroidy, wziewne beta2-mimetyki, preparaty złożone LABA + GKS w jednym inhalatorze oraz leki przeciwcholinergiczne. Teofilina w postaci o przedłużonym uwalnianiu jest mniej skuteczna niż wyżej wymienione leki, a jednocześnie częściej wywołuje istotne objawy niepożądane.

Leki przeciwastmatyczne mogą zaostrzać lub nasilać współistniejące choroby, m.in. cukrzycę, choroby serca oraz osteoporozę. Stosowanie kortykosteroidów podawanych ogólnie może powodować nadciśnienie tętnicze, zaćmę, upośledzoną tolerancję glukozy, a nawet splątanie i pobudzenie, szczególnie u osób w podeszłym wieku z towarzyszącym upośledzeniem czynności poznawczych mózgu. Źle kontrolowana astma znacznie obniża jakość życia chorych i ich rodzin oraz jest częstą przyczyną hospitalizacji.

[Źródło: Szczeklik 2017, Rosenthal 2009]

POChP

POChP trwa kilkadziesiąt lat, w związku z czym terapia polega na intensyfikacji leczenia w czasie. Przedwczesne stosowanie leku przeznaczonego do stosowania w późniejszym stadium może wywołać poważne działania niepożądane (m.in. zbyt wczesne obniżenie komfortu życia). Nie należy także opóźniać momentu rozpoczęcia terapii, gdyż szybsze wdrożenie leczenia może poprawić wydolność wysiłkową oraz jakość życia. Poszczególne etapy leczenia POChP to kolejno: zapobieganie postępowi choroby, stosowanie leków rozszerzających oskrzela, stosowanie glikokortykosteroidów, rehabilitacja oraz leczenie powikłań (domowe leczenie tlenem, operacyjne leczenie rozedmy).

Podstawowym celem leczenia POChP jest powstrzymanie postępu choroby, złagodzenie objawów choroby (m.in. duszność podczas wysiłku, kaszel, zaburzenia snu, łaknienia) oraz poprawa jakości życia, w tym funkcjonowania w rodzinie i w społeczeństwie. Zasadniczym elementem postępowania w każdym okresie choroby jest nakłonienie chorego do zaprzestania palenia papierosów. U niektórych chorych zahamowanie procesu chorobowego można osiągnąć przez eliminację z ich środowiska czynników szkodliwych, takich jak pyły i gazy. Leczenie osób starszych może różnić się od standardowej terapii ze względu na większą częstość występowania działań niepożądanych po zastosowaniu wybranych leków, zwiększone ryzyko interakcji farmakologicznych oraz obecność innych chorób. Objawy chorób płuc w tej populacji są często niespecyficzne, co może wiązać się z niepoprawną diagnostyką, a w następstwie do zwiększonej chorobowości i śmiertelności osób starszych.

Tabela 25. Podział leków rozkurczowych w zależności od mechanizmu działania

SABA	LABA	SAMA	LAMA
Fenoterol	Salmeterol Formoterol Indocaterolum Olodaterolum Vilanterolum	Bromek ipratropium	Glicopyrronii bromidum Tiotropii bromidum Umeclidinii bromidum

LAMA (long-acting muscarinic antagonist) — długodziałający cholinolityk; SAMA (short-acting muscarinic antagonist) — krótkodziałający cholinolityk; LABA (long-acting β 2-agonist) — długodziałający β 2-agonista; SABA (short-acting β 2-agonist) — krótkodziałający β 2-agonista

[Źródło: Antczak 2010, Rosenthal 2009, OT.434.25.2016]

3.10.2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 5.04.2018 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia astmy oraz POChP. Wyszukiwania nie ograniczono do substancji czynnych.

- Beclometasonum – grupa farmakologiczna: inne wziewne leki stosowane w chorobach przebiegających ze skurczem oskrzeli, podanie wziewne,
- Beclometasonum + Formoterolum – grupa farmakologiczna: wziewne leki adrenergiczne, podanie wziewne,
- Budesonidum + Formoterolum – grupa farmakologiczna: wziewne leki adrenergiczne, podanie wziewne,
- Ciclesonidum – grupa farmakologiczna: inne wziewne leki stosowane w chorobach przebiegających ze skurczem oskrzeli, podanie wziewne,
- Fenoterolum – grupa farmakologiczna: wziewne leki adrenergiczne, podanie wziewne,
- Fluticasoni propionas + Salmeterolum – grupa farmakologiczna: wziewne leki adrenergiczne, podanie wziewne,
- Fluticasonum – grupa farmakologiczna: inne wziewne leki stosowane w chorobach przebiegających ze skurczem oskrzeli, podanie wziewne,
- Formoterolum – grupa farmakologiczna: wziewne leki adrenergiczne, podanie wziewne,
- Indacaterolum + Glycopyrronii bromidum – grupa farmakologiczna: wziewne leki adrenergiczne, podanie wziewne,
- Ipratropii bromidum – grupa farmakologiczna: inne wziewne leki stosowane w chorobach przebiegających ze skurczem oskrzeli, podanie wziewne,
- Mometasonum – grupa farmakologiczna: inne wziewne leki stosowane w chorobach przebiegających ze skurczem oskrzeli, podanie wziewne,
- Olodaterolum + Tiotropii bromidum – grupa farmakologiczna: wziewne leki adrenergiczne, podanie wziewne,
- Salbutamololum – grupa farmakologiczna: wziewne leki adrenergiczne, podanie wziewne,
- Salmeterolum – grupa farmakologiczna: wziewne leki adrenergiczne, podanie wziewne,
- Theophyllinum – grupa farmakologiczna: Inne leki stosowane ogólnie w chorobach przebiegających ze skurczem oskrzeli, podanie wziewne,
- Umeclidinii bromidum + Vilanterolum – grupa farmakologiczna: wziewne leki adrenergiczne, podanie wziewne.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- bazę bibliograficzną PubMed,
- NICE (ang. National Institute for Health and care Excellence) – Anglia i Walia,
- Global Initiative for Asthma (<http://ginasthma.org/>),
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (<http://goldcopd.org/>),

- Strony polskich towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Przegląd rekomendacji klinicznych wg wytycznych praktyki klinicznej

Towarzystwo, rok (kraj)	Treść wytycznych
GINA 2018 (Międzynarodowe)	<p style="text-align: center;">Astma</p> <p><u>Leczenie astmy według stopni intensywności farmakoterapii u osób dorosłych:</u></p> <p>Stopień 1 – doraźne stosowanie inhalatora.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferowana kontrola astmy: krótkodziałający beta2-mimetyk (SABA) wziewnie. <p>SABA stanowią skuteczną opcję terapeutyczną w szybkim hamowaniu objawów astmy [A]. Jednak ze względu na brak wystarczających danych na temat bezpieczeństwa SABA powinny być stosowane tylko u osób z okazjonalnymi lub krótkotrwałymi atakami [B].</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inne możliwości leczenia: rozważyć małe dawki wziewnych glikokortykosteroidów (wGKS) (jako dodatek do SABA) [B]. • Niezalecane preparaty: wziewne leki antycholinergiczne (np. ipratropium), doustne SABA, teofilina. <p>Stopień 2 – małe dawki leków kontrolujących astmę + preparat doraźny w razie potrzeby.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferowana kontrola astmy: regularne małe dawki wGKS [A] + SABA w razie potrzeby • Inne możliwości leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ◦ antagoniści receptorów leukotrienowych (LTRA) – mniejsza skuteczność niż wGKS [A], ◦ skojarzenie niskich dawek wGKS+LABA • Niezalecane preparaty: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Teofilina o przedłużonym uwalnianiu, ze względu na słabą skuteczność w astmie [B] oraz częste działania niepożądane. ◦ Kromony – korzystny profil bezpieczeństwa, ale mała skuteczność [A] <p>Stopień 3. – 1 lub 2 leki kontrolujące + preparat doraźny w razie potrzeby</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferowana kontrola astmy: skojarzenie niskich dawek wGKS/LABA (+SABA w razie potrzeby) lub formoterol+wGKS (budezonid lub beklometazon) – zarówno jako leczenie podtrzymujące i łagodzące objawy. <ul style="list-style-type: none"> ◦ Spośród skojarzeń wGKS+LABA zalecanymi skojarzeniami są flutykazon+formoterol, flutykazon+wilanterol, flutikazon+salmeterol, beklometazon+formoterol, budezonid+formoterol, mometazon+fomoterol. • Inne możliwości leczenia: średnie dawki wGKS, niskie dawki wGKS+LTRA, teofilina o przedłużonym uwalnianiu w małych dawkach. <p>Stopień 4. – 2 lub więcej leki kontrolujące astmę + preparat doraźny w razie potrzeby</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferowana kontrola astmy: skojarzenie niskich dawek wGKS+formoterol jako terapia podtrzymująca i doraźna LUB skojarzenie średnich dawek wGKS+LABA jako terapia kontrolująca + SABA doraźnie. <p>U pacjentów dorosłych z ≥1 zaostrzeniem w poprzednim roku, zastosowanie niskich dawek GKS/formoterolu jako leczenia kontrolującego i doraźnego jest skuteczniejsze w redukowaniu zaostrzeń niż zastosowanie takich samych dawek wGKS/LABA lub wyższych dawek wGKS [A].</p> <p>Spośród GKS zaleca się budezonid lub beklometazon. U pacjentów, którzy przyjmują niskie dawki wGKS/LABA w ramach leczenia kontrolującego, a ich astma nie jest dostatecznie kontrolowana, można zwiększyć dawki wGKS/LABA do średnich [B] lub włączyć stosowanie raz dziennie flutykazonu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inne możliwości leczenia: tiotropium [A], LTRA, teofilina <p>Stopień 5. – opieka specjalistyczna i/lub stosowanie leczenia wspomagającego</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferowana kontrola astmy: skierowanie do specjalisty w celu zastosowania dodatkowego leczenia (np. anty-IgE). <p>Dodatkowo wskazano, że bromek ipratropium jest skutecznym w umiarkowanych i silnych napadach.</p> <p><u>Starsi pacjenci:</u></p> <p>Przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych oprócz dążenia do kontroli objawów astmy, należy mieć na uwadze minimalizację ryzyka związanego z terapią, wpływ na leczenie chorób towarzyszących oraz przyjmowania innych leków, a także brak zdolności do samoopieki.</p> <p>Zwrócono uwagę na ograniczone dane na temat skuteczności leków w populacji osób starszych, ze względu na wykluczanie tej populacji z badań klinicznych.</p> <p>Podkreślono, że działania niepożądane beta2-mimetyków i GKS u osób starszych występują częściej niż u młodszych dorosłych osób.</p> <p>U starszych osób należy unikać skomplikowanych schematów leczenia i inhalatorów wielodawkowych.</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p>A – badania RCT i meta-analizy; duża liczba dowodów – dowody pochodzą z wyników dobrze zaprojektowanych badań RCT lub meta-analiz badań RCT, które dostarczają wniosków dotyczących populacji, do której odnoszą się</p>

Towarzystwo, rok (kraj)	Treść wytycznych
	<p>rekomendacje. Kategoria A wymaga odpowiedniej liczby badań, a także odpowiedniej liczby uczestników badań.</p> <p>B - badania RCT i meta-analizy; ograniczona liczba dowodów – dowody pochodzą z wyników badań RCT lub meta-analiz RCT o ograniczonej liczebności pacjentów, post hoc lub z subgroupami. Kategoria B ma zastosowanie, jeśli dostępnych jest kilka badań RCT o małej liczebności populacji, które dotyczą populacji różniącej się od tej, której dotyczą rekomendacje lub wyniki są w jakimś stopniu sprzeczne.</p> <p>C – badania nierandomizowane, badania obserwacyjne – dowody pochodzą z wyników badań bez randomizacji lub bez grupy kontrolnej lub z badań obserwacyjnych.</p> <p>D – konsensus panelu ekspertów – ta kategoria ma zastosowanie tylko w przypadku, gdy istnieją korzyści płynące ze sformułowania wniosku, jednak doniesienia literaturowe były niewystarczające do zakwalifikowania ich do jednej z powyższych kategorii. Konsensus panelu jest oparty o kliniczne doświadczenie i wiedzę, które nie spełniają kryteriów wymienionych powyżej.</p> <p><i>Konflikt interesów: nie przedstawiono informacji na temat konfliktów interesów autorów wytycznych. Zaznaczono, że w przypadku zaistnienia konfliktu, dany autor nie brał udziału w tworzeniu danej rekomendacji</i></p>
<p>NICE 2017 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne dla osób powyżej 17. roku życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • osobom z nowozdiagnozowaną astmą zaleca się stosowanie krótkotrwałych beta2-mimetyków (SABA) • wGKS stanowią I linię leczenia u osób wymagających leczenia podtrzymującego astmy oraz przy nieskuteczności monoterapii SABA • przy nieskuteczności wGKS pacjentom zaleca się stosowanie leków przeciwleukotrienowych (przez 4 do 8 tygodni) • w przypadku braku skuteczności skojarzenia wGKS+lek przeciwleukotrienowy zalecane jest stosowanie długodziałających beta2-mimetyków (LABA) <p><i>Siła rekomendacji: Brak informacji o poziomie dowodów i sile rekomendacji.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>
POChP	
<p>GOLD 2018 (Międzynarodowe)</p>	<p>Stabilne POChP</p> <ul style="list-style-type: none"> • przy sporadycznej duszności zalecane są LAMA i LABA [A] • zaleca się preparaty wziewne, nie doustne [A] • teofilina nie jest rekomendowana, chyba że LABA są niedostępne • nie zaleca się przewlekłej monoterapii wGKS [A] • skojarzenie wGKS+LABA można rozważyć, u pacjentów, u których nieskuteczna była monoterapia LABA <p>Leczenie zaostrzeń</p> <ul style="list-style-type: none"> • krótkodziałające SABA (mogą być w skojarzeniu z antycholinergikami) są zalecane jako preparaty rozszerzające oskrzela w ostrym zaostrzeniu [C] <p>Starsi pacjenci:</p> <p>Należy mieć na uwadze, że u osób starszych oprócz POChP często występują inne choroby towarzyszące.</p> <p>Poziom dowodów naukowych:</p> <p>A – RCT i/lub wysokiej jakości dowody bez znacznych ograniczeń B – RCT ze zidentyfikowanymi ograniczeniami C – badania nierandomizowane lub obserwacyjne D – opinie ekspertów</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji.</i></p>
<p>NICE 2018 (Wielka Brytania)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • SABA powinny stanowić pierwszą linię leczenia przy objawach duszności lub ograniczonej wydolności fizycznej. • Przy terapii wGKS należy pamiętać o ryzyku wystąpienia działań niepożądanych. • Przy nieskuteczności SAMA zalecana jest terapia LAMA. • U osób, u których terapia SABA okazała się nieskuteczna zaleca się: <ul style="list-style-type: none"> ○ Jeśli natężona objętość wydechuowa pierwszosekundowa (FEV1) jest: <ul style="list-style-type: none"> ▪ $\geq 50\%$ - LABA lub LAMA ▪ $< 50\%$ - LABA +wGKS lub LAMA <p><i>Siła rekomendacji: brak informacji o poziomie dowodów i sile rekomendacji.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji.</i></p>
<p>PTChP 2014 (Polska)</p>	<p>Rodzaj terapii powinien zależeć od nasilenia objawów choroby, ryzyka wystąpienia zaostrzeń oraz od dostępności leków. Chorzy zostają przydzieleni do jednej z 4 kategorii:</p> <p>kategoria A – niskie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby,</p> <p>kategoria B – niskie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby,</p>

Towarzystwo, rok (kraj)	Treść wytycznych			
	kategoria C — wysokie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby, kategoria D — wysokie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby. Leczenie stabilnej postaci POChP:			
	Kategorie POChP	I wybór	II wybór	Leczenie alternatywne*
A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA doraźnie lub ▪ SAMA doraźnie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA lub ▪ LAMA lub ▪ SABA + SAMA 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Teofilina
B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA lub ▪ LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LAMA + LABA 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina
C	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + wGKS lub ▪ LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + LAMA lub ▪ LAMA + inh-PDE4 lub ▪ LABA + i inh-PDE4 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina
D	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + wGKS i/lub ▪ LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + wGKS + LAMA lub ▪ LABA + wGKS + inh-PDE4 lub ▪ LABA + LAMA lub ▪ LAMA + inh-PDE4 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Karbocysteina ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina
	* Leki te mogą być stosowane w monoterapii lub w kombinacji z inną opcją z pierwszej i drugiej kolumny Umeklidynium wymieniane jest jako jeden z długodziałających leków antycholinergicznym (LAMA) rekomendowanych w leczeniu POChP.			
	Działanie w/w schematów leczenia mogą wspierać antyoksydanty i mukolityki, które zmniejszają częstość zaostrzeń oraz poprawiają jakość życia w chorobie. We wszystkich kategoriach POChP zaleca się farmakoterapię antytytoniową i/lub szczepienia przeciw grypie.			
	Poziom dowodów			
Klasa	Definicja			
Poziom A	Dane pochodzące z randomizowanych prób klinicznych wysokiej jakości			
Poziom B	Dane pochodzące z randomizowanych prób klinicznych niższej jakości			
Poziom C	Dane pochodzące z badań nierandomizowanych			
Poziom D	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów			
	<i>Konflikt interesów: brak informacji</i>			

LAMA (*long-acting muscarinic antagonist*) — długodziałający cholinolityk; SAMA (*short-acting muscarinic antagonist*) — krótkodziałający cholinolityk; LABA (*long-acting β_2 -agonist*) — długodziałający β_2 -agonista; SABA (*short-acting β_2 -agonist*) — krótkodziałający β_2 -agonista; wGKS — wziewny glikokortykosteroid, inh-PDE4 – inhibitor fosfodiesterazy-4; LTRA – antagoniści leukotrienów (ang. leukotriene receptor antagonists)

Podsumowanie rekomendacji

Astma

Odnaleziono 1 międzynarodowe oraz 1 brytyjskie wytyczne kliniczne. W obydwu wytycznych, w zależności od stopnia nasilenia astmy, zaleca się przede wszystkim stosowanie preparatów z grupy SABA (np. fenoterol), LABA (np. salmeterol) oraz wziewnych GKS, tj. substancji będących przedmiotem niniejszej oceny.

W międzynarodowych wytycznych GINA 2018 wskazano, iż bromek ipratropium jest skuteczny w umiarkowanych i silnych napadach.

W wytycznych międzynarodowych odniesiono się do terapii astmy u osób starszych. Podkreślono, że przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych powinno się mieć na uwadze minimalizację ryzyka związanego z terapią, wpływ na leczenie chorób towarzyszących oraz przyjmowania innych leków, a także brak zdolności do samoopieki. Podkreślono również, że działania niepożądane beta2-mimetyków i GKS u osób starszych występują częściej niż u młodszych dorosłych osób.

W zależności od sytuacji klinicznej siła dowodów wynosi A lub B.

POChP

Zarówno wytyczne polskie, jak i międzynarodowe, w leczeniu stabilnego POChP zalecają SABA, SAMA, LABA i LAMA, tj. grupy, do których należą preparaty podlegające niniejszej analizie.

W leczeniu zaostrzeń wytyczne GOLD 2018 zalecają stosowanie SABA, do których należy fenoterol będący przedmiotem niniejszej oceny.

W odnalezionych wytycznych nie przedstawiono dodatkowych informacji na temat terapii POChP w populacji osób starszych, w wytycznych GOLD 2018 wspomniano jedynie, iż należy mieć na uwadze, że u osób starszych oprócz POChP mogą występować również inne choroby towarzyszące, co może mieć wpływ na dobór farmakoterapii.

W zależności od sytuacji klinicznej siła dowodów wynosi A lub B.

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Fenoterol** – brak rekomendacji.
- **Salmeterol** – brak rekomendacji.
- **Formeterol** – brak rekomendacji.
- **Salbutamol** – brak rekomendacji.
- **Budesonid + formoterol** – brak rekomendacji.
- **Propionian flutykazonu + salmeterol** – brak rekomendacji.
- **Beklometazon + formoterol** – brak rekomendacji.
- **Beklometazon** – brak rekomendacji.
- **Cyklezonid** – brak rekomendacji.
- **Flutykazon** – brak rekomendacji.
- **Mometazon** – brak rekomendacji.
- **Bromek ipratropiowy** – brak rekomendacji.
- **Indakaterol + bromek glikopironianu:**
 - negatywna rekomendacja Prezesa Agencji z dnia 23 czerwca 2014 r., nr 154/2014 dotycząca objęcia refundacją produktu leczniczego Ultibro Breezhaler, Indakaterol + Glikopironium, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 85 µg + 43 µg; 30 szt. + inhal.; w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że Ultibro Breezhaler, łączący dwie substancje czynne z grupy LAMA (glikopironium) i LABA (indakaterol) nie powinien podlegać refundacji wobec dostępności alternatywnych technologii finansowanych ze środków publicznych, takich jak długodziałające leki rozszerzające oskrzela: tiotropium i indakaterol, salmeterol i formoterol, a także braku badań, które oceniałyby wpływ Ultibro Breezhaler na przeżycie czy liczbę zgonów. Dostępne badania nie wykazują istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywalnymi interwencjami w częstości występowania zaostrzeń POChP. Brak jest także długofalowych badań jednoznacznie wskazujących na akceptowalne bezpieczeństwo stosowania tego leku. Natomiast przeprowadzona analiza bezpieczeństwa dla okresu obserwacji 24-26 tygodni, jak i 52-64 tygodni, wykazała zbliżony profil bezpieczeństwa Ultibro Breezhaler do aktywnych komparatorów z wyjątkiem wystąpienia istotnie większej częstości nieprawidłowości w zakresie EKG (zwiększenie odstępu QTc) i podwyższonego stężenia glukozy we krwi.

- **Olodaterol + bromek tiotropiowy:**
 - negatywna rekomendacja Prezesa Agencji (nr 32/2016) dla produktu leczniczego Spiolto Respimat (olodaterolum + tiotropium) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), z poziomem odpłatności dla pacjenta: 30% w ramach nowej grupy limitowej. Uzasadnienie: biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych, oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest niezasadne.
- **Bromek umeklidyniowy + wilanterol** – brak rekomendacji.
- **Teofilina** – brak rekomendacji.

Źródła:

<http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=2634>

<http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4557-099-2016-zlc>

Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- **Budezonid** (ChPL Pulmicort Turbohaler) – u pacjentów z POChP otrzymujących wziewne kortykosteroidy zaobserwowano zwiększenie częstości występowania zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji, a wśród czynników ryzyka wymienia się starszy wiek.
- **Fenoterol** – nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania refundowanych preparatów zawierających fenoterol u osób starszych.
- **Formeterol** – nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania refundowanych preparatów zawierających fenoterol u osób starszych.
- **Salbutamol** – nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania refundowanych preparatów zawierających salbutamol u osób starszych.
- **Salmeterol** – nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania refundowanych preparatów zawierających salmeterol u osób starszych.
- **Budezonid + Formoterol** – nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania refundowanych preparatów zawierających budezonid w skojarzeniu z formoterolem u osób starszych.
- **Flutykazon + Salmeterol** – nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania refundowanych preparatów zawierających flutykazon w skojarzeniu z salmeterolem u osób starszych.
- **Beklometazon + Formoterol** – nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania refundowanych preparatów zawierających beklometazon w skojarzeniu z formoterolem u osób starszych.
- **Beklometazon** – nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania refundowanych preparatów zawierających beklometazon u osób starszych.
- **Cyklezonid** – nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania refundowanych preparatów zawierających cyklezonid u osób starszych.
- **Flutykazon** (ChPL Flixotide) – u pacjentów z POChP otrzymujących wziewne kortykosteroidy zaobserwowano zwiększenie częstości występowania zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji, a wśród czynników ryzyka wymienia się starszy wiek.
- **Mometazon** (ChPL Asmanex Twisthaler) – zaznaczono, że u pacjentów powyżej 65 roku życia nie jest konieczne dostosowanie dawkowania.
- **Bromek ipratropiowy** – nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania refundowanych preparatów zawierających bromek ipratropium u osób starszych.
- **Indakaterol + bromek glikopironianu** (ChPL Ultibro Breezhaler) – produkt leczniczy Ultibro Breezhaler można stosować w zalecanej dawce u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku 75 lat i starszych).
- **Olodaterol + bromek tiotropiowy** (ChPL Spiolto Respimat) – pacjenci w podeszłym wieku mogą stosować produkt leczniczy Spiolto Respimat w zalecanej dawce.
- **Bromek umeklidyniowy + wilanterol** (ChPL Anoro) – nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, populacyjna analiza farmakokinetyki wykazała, że u pacjentów

z POChP w wieku 65 lat i starszych, farmakokinetyka umeklidynium i wilanterolu była podobna do tej u pacjentów z POChP w wieku poniżej 65 lat.

- **Teofilina** (ChPL Euphyllin CR retard) – u osób w podeszłym wieku (powyżej 60 lat) wydalanie teofiliny jest spowolnione. Stosowanie teofiliny przez osoby w podeszłym wieku wiąże się ze zwiększonym ryzykiem działania toksycznego, dlatego też u tych osób należy monitorować stężenie teofiliny w osoczu. W tej grupie pacjentów konieczne jest podawanie mniejszych dawek produktu leczniczego, dlatego też należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki.

3.10.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2018.13), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 27. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Beclometasonum									
Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. 200 daw.	29,05	30,50	37,11	30,55	ryczałt	9,76	0,8 mg	0,39
Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. 400 daw. (2 poj.po 200 daw.)	60,48	63,50	73,48	61,09	ryczałt	17,72	0,8 mg	0,35
Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 250 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. 200 daw.	36,18	37,99	49,34	49,34	ryczałt	6,67	0,8 mg	0,11
Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 250 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. 400 daw. (2 poj.po 200 daw.)	75,06	78,81	94,16	94,16	ryczałt	13,33	0,8 mg	0,11
Beclometasonum + Formoterolum									
Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100+6 µg/dawkę	poj.po 180 daw.	157,68	165,56	181,22	165,73	ryczałt	20,29	4 UD	0,45
Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200+6 µg/dawkę	poj.po 180 daw.	157,68	165,56	181,37	166,35	ryczałt	19,82	4 UD	0,44
Budesonidum + Formoterolum									
Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 80+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 60 daw.	62,87	66,01	75,10	53,90	ryczałt	24,40	4 UD	0,66
Bufomix Easyhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 120 daw. z opakowaniem ochronnym	108,48	113,90	127,18	110,48	ryczałt	19,90	4 UD	0,95
Bufomix Easyhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 60 daw. z opakowaniem ochronnym	54,24	56,95	66,23	55,24	ryczałt	14,19	4 UD	0,66
DuoResp Spiromax, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg	1 inhalator (120 dawek)	108,48	113,90	127,18	110,48	ryczałt	19,90	4 UD	1,65

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 60 daw.	64,36	67,58	76,86	55,24	ryczałt	24,82	2 UD	0,15
Bufomix Easyhaler, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 60 daw. z opakowaniem ochronnym	94,09	98,79	112,17	110,90	ryczałt	4,47	2 UD	0,15
DuoResp Spiromax, proszek do inhalacji, 320+9 µg	1 inhalator (60 dawek)	94,09	98,79	112,17	110,90	ryczałt	4,47	2 UD	0,72
Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 60 daw.	110,40	115,92	129,30	110,90	ryczałt	21,60	4 UD	0,66
Ciclesonidum									
Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg	120 daw. (1 poj.po 120 daw.)	125,28	131,54	146,62	146,62	ryczałt	12,80	0,16 mg	0,11
Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg	60 daw. (1 poj.po 60 daw.)	62,64	65,77	76,85	73,31	ryczałt	9,94	0,16 mg	0,17
Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg	120 daw. (1 poj.po 120 daw.)	88,45	92,87	103,95	73,31	ryczałt	37,04	0,16 mg	0,62
Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg	60 daw. (1 poj.po 60 daw.)	44,23	46,44	53,87	36,66	ryczałt	20,41	0,16 mg	0,68
Fenoterolum									
Berotec N 100, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę	1 poj.po 10 ml (200 daw.)	20,30	21,32	25,29	16,68	ryczałt	12,17	0,6 mg	0,37
Fluticasoni propionas + Salmeterolum									
Asaris, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator 60 dawek	63,72	66,91	77,53	71,86	ryczałt	8,87	2 UD	0,3
Salmex, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	58,32	61,24	71,86	71,86	ryczałt	3,20	2 UD	0,11
Seretide 50, aerozol wziewny, zawiesina, 50+25 µg/dawkę inhalacyjną	120 daw. (1 poj.po 120 daw.)	78,00	81,90	92,52	71,86	ryczałt	23,86	4 UD	0,8
Seretide Dysk 100, proszek do inhalacji, 100+50 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 60 daw.	83,58	87,76	98,38	71,86	ryczałt	29,72	2 UD	0,99
AirFluSal Forspiro, proszek do inhalacji, 250+50 µg	1 inh.po 60 daw.	76,23	80,04	92,50	92,07	ryczałt	3,63	2 UD	0,12

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Asaris, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator 60 dawek	76,24	80,05	92,51	92,07	ryczałt	3,64	2 UD	0,12
Comboterol, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125+25 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. 120 dawek	76,23	80,04	92,50	92,07	ryczałt	3,63	4 UD	0,12
Salmex, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	75,82	79,61	92,07	92,07	ryczałt	3,20	2 UD	0,11
Seretide 125, aerozol wziewny, zawiesina, 125+25 µg/dawkę inhalacyjną	120 daw. (1 poj.po 120 daw.)	101,65	106,73	119,19	92,07	ryczałt	30,32	4 UD	1,01
Seretide Dysk 250, proszek do inhalacji, 250+50 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 60 daw.	107,84	113,23	125,69	92,07	ryczałt	36,82	2 UD	1,23
AirFluSal Forspiro, proszek do inhalacji, 500+50 µg	1 inh.po 60 daw.	90,72	95,26	108,64	108,64	ryczałt	3,20	2 UD	0,11
Asaris, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator 60 dawek	94,07	98,77	112,15	110,90	ryczałt	4,45	2 UD	0,15
Comboterol, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250+25 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. 120 dawek	93,96	98,66	112,04	110,90	ryczałt	4,34	4 UD	0,14
Salmex, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	92,88	97,52	110,90	110,90	ryczałt	3,20	2 UD	0,11
Seretide 250, aerozol wziewny, zawiesina, 250+25 µg/dawkę inhalacyjną	120 daw. (1 poj.po 120 daw.)	155,15	162,91	176,29	110,90	ryczałt	68,59	4 UD	2,29
Seretide Dysk 500, proszek do inhalacji, 500+50 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 60 daw.	142,89	150,03	163,41	110,90	ryczałt	55,71	2 UD	1,86
Fluticasonum									
Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną	60 daw.	29,70	31,19	34,88	12,22	ryczałt	25,86	0,6 mg	2,59
Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 250 µg/dawkę inhalacyjną	60 daw.	59,40	62,37	68,98	30,55	ryczałt	41,63	0,6 mg	1,67
Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg/dawkę inhalacyjną	60 daw.	18,90	19,85	21,99	6,11	ryczałt	19,08	0,6 mg	3,82

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 500 µg/dawkę inhalacyjną	60 daw.	102,60	107,73	117,71	61,09	ryczałt	61,95	0,6 mg	1,24
Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	120 daw.	58,32	61,24	67,85	30,55	ryczałt	40,50	0,6 mg	1,62
Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	60 daw.	29,16	30,62	34,86	15,27	ryczałt	22,79	0,6 mg	1,82
Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	120 daw.	112,78	118,42	128,40	61,09	ryczałt	72,64	0,6 mg	1,45
Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	60 daw.	56,64	59,47	66,07	30,55	ryczałt	38,72	0,6 mg	1,55
Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 50 µg	120 daw.	27,00	28,35	32,04	12,22	ryczałt	23,02	0,6 mg	2,3
Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 125 µg	120 kaps.	61,07	64,12	74,10	61,09	ryczałt	18,34	0,6 mg	0,73
Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 125 µg/dawkę inhalacyjną	60 kaps.	33,26	34,92	41,53	30,55	ryczałt	14,18	0,6 mg	1,13
Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 250 µg	120 kaps.	122,15	128,26	142,24	122,18	ryczałt	30,73	0,6 mg	0,61
Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 250 µg/dawkę inhalacyjną	60 kaps.	61,41	64,48	74,46	61,09	ryczałt	18,70	0,6 mg	0,75
Formoterolum									
Atimos, aerozol inhalacyjny, roztwór, 12 µg/dawkę odmierzoną	1 szt. (1 poj.po 120 daw.)	101,52	106,60	120,15	114,47	ryczałt	12,08	24 µg	0,2
Foradil, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	57,24	60,10	69,65	57,24	ryczałt	15,61	24 µg	0,52
Foramed, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg/dawkę inhalacyjną	120 szt.	95,04	99,79	113,34	113,34	ryczałt	6,40	24 µg	0,11
Foramed, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg/dawkę inhalacyjną	60 szt. (6 blist.po 10 szt.) + inh.	47,52	49,90	59,45	57,24	ryczałt	5,41	24 µg	0,18
Forastmin, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 szt. (1 but.po 60 szt.)	47,74	50,13	59,68	57,24	ryczałt	5,64	24 µg	0,19
Forastmin, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 12 µg	120 szt (2 but.po 60 szt.)	96,08	100,88	114,43	114,43	ryczałt	6,40	24 µg	0,11
Forastmin, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 12 µg	180 szt (3 but.po 60 szt.)	144,14	151,35	167,42	167,42	ryczałt	9,60	24 µg	0,11

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Formoterol Easyhaler, proszek do inhalacji, 12 µg	1 poj. (120 daw.) (+ op. ochr.)	97,09	101,94	115,49	114,47	ryczałt	7,42	24 µg	0,12
Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 4,5 µg/dawkę	1 inh.po 60 daw.	32,83	34,47	40,75	28,62	ryczałt	15,33	24 µg	1,36
Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 9 µg/dawkę	1 inh.po 60 daw.	41,90	44,00	53,55	53,55	ryczałt	3,20	24 µg	0,14
Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	120 szt.	96,11	100,92	114,47	114,47	ryczałt	6,40	24 µg	0,11
Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	60 kaps.	48,54	50,97	60,52	57,24	ryczałt	6,48	24 µg	0,22
Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	120 kaps.	96,11	100,92	114,47	114,47	ryczałt	6,40	24 µg	0,11
Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	60 kaps. (6 blist.po 10 kaps.)	48,55	50,98	60,53	57,24	ryczałt	6,49	24 µg	0,22
Indacaterolum + Glycopyrronii bromidum									
Ultibro Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 85+43 µg	30 szt. + inhal.	178,20	187,11	204,18	199,76	30%	64,35	1 UD	2,15
Ipratropii bromidum									
Atrodil, aerozol inhalacyjny, roztwór, 20 µg	1 poj.po 10 ml (200 daw.)	14,15	14,86	19,33	19,33	ryczałt	3,56	0,12 mg	0,11
Atrovent N, aerozol wziewny, roztwór, 20 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 10 ml (200 daw.)	14,16	14,87	19,34	19,33	ryczałt	3,57	0,12 mg	0,11
Atrovent, płyn do inhalacji z nebulizatora, 250 µg/ml	1 but.po 20 ml	11,61	12,19	14,92	9,67	ryczałt	8,45	0,3 mg	0,51
Mometasonum									
Asmanex Twisthaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę	1 poj.po 60 daw.	81,00	85,05	96,13	73,31	ryczałt	29,22	0,4 mg	0,49
Olodaterolum + Tiotropii bromidum									
Spiolto Respimat, roztwór do inhalacji, 2,5+2,5 µg	1 wkład + 1 inh.	173,99	182,69	199,76	199,76	30%	59,93	2 UD	2,00
Salbutamolum									
Aspulmo, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 100 µg	1 poj.a 200 dawek	8,75	9,19	12,46	12,46	ryczałt	3,20	0,8	0,13

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Buventol Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę	200 daw. (inhalator proszkowy + poj. ochronny)	22,24	23,35	26,62	12,51	ryczałt	17,31	0,8	0,69
Buventol Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę	200 daw. (inhalator proszkowy + poj. ochronny)	37,30	39,17	44,37	25,02	ryczałt	24,68	0,8	0,49
Sabumalin, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 100 µg/dawkę	1 poj.po 8,5 g (200 daw.)	8,75	9,19	12,46	12,46	ryczałt	3,20	0,8	0,13
Ventolin, aerozol wziewny, zawiesina, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 200 daw.	8,80	9,24	12,51	12,51	ryczałt	3,20	0,8	0,13
Ventolin, roztwór do nebulizacji, 1 mg/ml	20 amp.po 2,5 ml	14,04	14,74	15,48	2,50	ryczałt	15,48	10	3,1
Ventolin, roztwór do nebulizacji, 2 mg/ml	20 amp.po 2,5 ml	17,25	18,11	19,59	5,00	ryczałt	17,79	10	1,78
Salmeterolum									
Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 50 µg/dawkę inhalacyjną	60 szt. (6 blist.po 10 szt.) + inh.	49,03	51,48	61,03	57,24	ryczałt	6,99	0,1 mg	0,23
Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 50 µg/dawkę inhalacyjną	90 szt. (9 blist.po 10 szt.) + inhalator	73,55	77,23	89,30	85,85	ryczałt	8,25	0,1 mg	0,18
Pulmoterol, proszek do inhalacji w kapsułkach twardej, 50 µg	120 szt. (12 blist.po 10 szt. + inhalator)	97,20	102,06	115,61	114,47	ryczałt	7,54	0,1 mg	0,13
Pulveril, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 25 µg/dawkę	120 dawek	51,51	54,09	63,64	57,24	ryczałt	9,60	0,1 mg	0,32
Serevent Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 60 daw.	64,15	67,36	76,91	57,24	ryczałt	22,87	0,1 mg	0,76
Serevent, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 25 µg/dawkę inhalacyjną	1 szt. (1 szt.po 120 daw.)	62,42	65,54	75,10	57,24	ryczałt	21,06	0,1 mg	0,70
Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 50 µg/dawkę inhalacyjną	60 szt. (6 blist.po 10 szt.) + inh.	49,03	51,48	61,03	57,24	ryczałt	6,99	0,1 mg	0,23
Theophyllinum									
Euphyllin CR retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5,18	5,44	6,58	3,94	ryczałt	5,84	400 mg	0,31

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Euphyllin long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 200 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	6,22	6,53	7,44	3,15	ryczałt	7,44	400 mg	0,50
Euphyllin long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 300 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	8,10	8,51	9,87	4,72	ryczałt	8,35	400 mg	0,37
Theospirex retard 300 mg, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	8,42	8,84	11,05	7,87	ryczałt	7,18	400 mg	0,19
Theospirex retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	6,29	6,60	7,74	3,94	ryczałt	7,00	400 mg	0,37
Theovent 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5,40	5,67	7,87	7,87	ryczałt	4,00	400 mg	0,11
Umeclidinii bromidum + Vilanterolum									
Anoro, proszek do inhalacji, 55+22 µg	30 dawek	178,39	187,31	204,39	199,76	30%	64,56	1 UD	2,15

UD – dawka jednostkowa (ang. unit dose)

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD/PDD dla produktów leczniczych zawierających:

- Beclometasonum: 0,11 zł – 0,39 zł,
- Beclometasonum + Formoterolum: 0,44 zł – 0,45 zł,
- Budesonidum + Formoterolum: 0,15 zł – 1,65 zł,
- Ciclesonidum: 0,11 zł – 0,68 zł,
- Fenoterolum: 0,37 zł,
- Fluticasoni propionas + Salmeterolum: 0,11 zł – 2,29 zł,
- Fluticasonum: 0,61 zł – 3,82 zł,
- Formoterolum: 0,11 zł – 1,36 zł,
- Indacaterolum + Glycopyrronii bromidum: 2,15 zł,
- Ipratropii bromidum: 0,11 zł – 0,51 zł,
- Mometasonum: 0,49 zł,
- Olodaterolum + Tiotropii bromidum: 2,00 zł,
- Salbutamololum: 0,13 zł – 3,10 zł,

- Salmeterolum: 0,13 zł – 0,76 zł,
- Theophyllinum: 0,11 zł – 0,50 zł,
- Umeclidinii bromidum + Vilanterolum: 2,15 zł.

3.11. Niedobory potasu (hipokaliemia)

3.11.1. Opis choroby

Nie odnaleziono współczynnika obciążenia jednostką chorobową bezpośrednio dla hipokaliemii. Poniżej przedstawiono wartości współczynnika obciążenia jednostką chorobową (0 – pełnia zdrowia; 1 – śmierć) dla najbardziej zbliżonego stanu klinicznego stanowiącego objaw niedoboru potasu:

- symptomatyczne migotanie i trzepotanie przedsionków – 0,224 (0,151 – 0,312).

W danych WHO nie przedstawiono wskaźnika lat życia skorygowanego niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) dla polskiej populacji osób powyżej 70. roku życia dla niedoboru potasu.

Zdecydowano o przedstawieniu wskaźników DALY dla dwóch stanów: innych niedoborów żywieniowych – 0,3 (tys.) i choroby serca z nadciśnienia, które może być m.in. wynikiem niedoboru potasu – 37,4 (tys.)

[Źródła: WHO 2016, GBD 2016]

Definicja

Hipokaliemia oznacza zmniejszenie stężenia potasu w surowicy <3,8 mmol/l. Jej przyczynami mogą być:

- wzrost potencjału spoczynkowego miocytów i neurocytów,
- zmniejszenie ekspresji akwaporyn,
- nasilenie amoniogenezy.

Epidemiologia

W USA obniżony poziom potasu występuje u około 20% pacjentów hospitalizowanych i 14% leczonych ambulatoryjnie. Nie odnaleziono danych na temat epidemiologii hipokaliemii w populacji polskiej oraz szczegółowych danych epidemiologicznych dla populacji osób starszych.

Rokowanie i skutki następstw choroby

Obraz kliniczny jest uzależniony od nasilenia niedoboru potasu i szybkości jej rozwoju. Szybko rozwijająca się hipokaliemia może objawiać się groźnymi zaburzeniami rytmu serca, osłabieniem siły mięśni szkieletowych, zaparciami, zatrzymaniem moczu i zaburzeniami neurologicznymi. Hipokaliemia przebiega najczęściej z zasadowicą nieoddechową. Każdą hipokaliemię uznaje się za niebezpieczną dla życia – może ona przez długi okres przebiegać bezobjawowo, a nagle ujawnić się migotaniem przedsionków lub komór.

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Celem terapii jest zapobieganie komplikacjom wynikającym z niedoboru potasu oraz leczenie komplikacji, które już wystąpiły, a także diagnozowanie przyczyn hipokaliemii. Ryzyko arytmii z powodu hipokaliemii jest największe u osób starszych, pacjentów z organicznymi chorobami serca, a także stosujących digoksynę lub leki przeciwarytmiczne.

[Źródło: Korzeniowska 2011, Mount 2017, Szczeklik 2017]

3.11.2. Rekomendacje kliniczne

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania preparatów zawierających:

- Kalii chloridum – grupa farmakologiczna: związki potasu, podanie doustne,
- Kalii citras + kalii hydrocarbonas – grupa farmakologiczna: związki potasu, podanie doustne

w hipokaliemii.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 5 kwietnia 2018 r. i przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie: *Polskie Towarzystwo Nefrologiczne*,
- międzynarodowe: *Trip Database* oraz *National Guideline Clearinghouse*,

- brytyjskie: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*.

Ze względu na fakt, iż nie odnaleziono wytycznych polskich, brytyjskich i międzynarodowych z ostatnich 6 lat, zdecydowano o przedstawieniu wytycznych ze Stanów Zjednoczonych, opublikowanych wcześniej niż uwzględniony w analizie zakres. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Przegląd rekomendacji klinicznych wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCPCP 2000 (USA)</p>	<p>Jako stosowane w suplementacji związku potasu wskazano fosforan, wodorowęglan i chlorek potasu. Wodorowęglan zaleca się przy utracie potasu związanej z kwasicią metaboliczną, w pozostałych przypadkach zgodnie z wytycznymi powinien być stosowany chlorek potasu.</p> <p>W prewencji hipokaliemii zalecana dawka potasu w postaci doustnej wynosi 20 mmol/dzień, a w jej leczeniu – 40-100 mmol/dzień.</p> <p>Suplementacja potasu jest zalecana u osób:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z hipokaliemią polekową, • zastoinową niewydolnością serca, • u których występują częste wymioty, biegunki, bulimia a bo nadużywanie środków przeczyszczających lub moczopędnych. <p>Siła zaleceń: <i>Brak informacji.</i></p> <p>Konflikt interesów: <i>brak informacji.</i></p>

Podsumowanie rekomendacji

Odnaleziono 1 rekomendację kliniczną. W amerykańskiej rekomendacji NCPCP 2000 jako zalecane w suplementacji związku potasu wskazano chlorek i wodorowęglan, tj. substancje czynne będące przedmiotem niniejszego opracowania. W rekomendacji nie wspomniano jedynie cytrynianu potasu, który również jest oceniany w niniejszej analizie. Odnaleziona rekomendacja dotyczy populacji ogólnej i nie wyszczególnia zasad postępowania w przypadku starszych pacjentów.

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

Preparaty zawierające chlorek potasu oraz cytrynian potasu w skojarzeniu z wodorowęglanem potasu nie były dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- **Chlorek potasu** – produkty zawierające chlorek potasu należy stosować ze szczególną ostrożnością u osób w wieku podeszłym. Należy często kontrolować stężenie potasu w surowicy ze względu na zwiększone ryzyko hiperkaliemii.
- **Cytrynian potasu w skojarzeniu z wodorowęglanem potasu** – ze względu na często występujące w grupie starszych pacjentów zaburzenia czynności nerek oraz hiperkaliemię zaleca się stosowanie soli potasowych ze szczególną ostrożnością, odpowiednie zmniejszenie dawki leku oraz monitorowanie stężenia jonów potasu w surowicy krwi.

3.11.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2018.13), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 29. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Kalii chloridum									
Kalipoz Prolongatum, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 391 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	3,75	3,94	5,52	5,38	ryczałt	3,34	3 g	0,85
Kalipoz Prolongatum, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 391 mg	60 szt. (3 blist.po 20 szt.)	7,50	7,88	10,75	10,75	ryczałt	3,20	3 g	0,41
Kalii citras + Kalii hydrocarbonas									
Kalium Effervescens bezcukrowy, granulat musujący, 782 mg jonów potasu/3 g	20 sasz.po 3 g	16,74	17,58	19,66	7,17	30%	14,64	2 saszetki*	1,46

*podano wartość PDD

Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD/PDD w dla produktów zawierających:

- Kalii chloridum: 0,41 – 0,85 zł;
- Kalii citras + Kalii hydrocarbonas: 1,46 zł.

3.12. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

3.12.1. Opis choroby

W ramach prac nad raportem OT.434.29.2017 nie odnaleziono współczynnika obciążenia jednostką chorobową bezpośrednio dla żylną choroby zakrzepowo-zatorowej. Wartość współczynnika obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0 – pełnia zdrowia; 1 – śmierć) podano dla najbardziej zbliżonego stanu klinicznego:

- ostry zawał serca: 0,439 (0,405 – 0,477).

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) określony na podstawie danych WHO z 2004 r. w polskiej populacji osób powyżej 60. roku życia dla wszystkich chorób sercowo-naczyniowych wynosił: 734 (tys.).

[Źródła: OT.434.29.2017]

W ramach niniejszego opracowania nie odnaleziono współczynnika obciążenia jednostką chorobową bezpośrednio dla żylną choroby zakrzepowo-zatorowej. Wartość współczynnika obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0 – pełnia zdrowia; 1 – śmierć) dla rozpoznań zbliżonych do powikłań żylną choroby zakrzepowo zatorowej wynosi:

- ostry zawał serca (2 pierwsze dni): 0,432 (0,288 – 0,579),
- ostry udar niedokrwienny mózgu od stopnia ciężkości 1 do stopnia ciężkości 5 – 0,019 (0,01 – 0,032) – 0,588 (0,411 – 0,744).

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) określony na podstawie danych WHO z 2016 r. w polskiej populacji osób powyżej 70. roku życia dla choroby niedokrwiennej serca wynosi: 968,7 tys., natomiast dla udaru niedokrwienego 299,8 tys.

[Źródła: WHO 2016, GBD 2016]

Definicja

Mianem żylną choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) określa się zakrzepicę żył głębokich (ZŻG) oraz wikłający ją zator tętnicy płucnej (ZTP). Choroba ta polega na formowaniu się wewnątrz żył głębokich skrzeplin (zakrzepów) uniemożliwiających lub utrudniających prawidłowy przepływ krwi. Najczęściej występuje w żyłach głębokich kończyn dolnych, ale dotyczy również miednicy i kończyn górnych. Zaleganie zakrzepów w żyłach powoduje z czasem degenerację ściany żylną i destrukcję zastawek żylnych. Świeże skrzepliny mogą ulec oderwaniu i przemieszczeniu się do naczyń płucnych, powodując zator płucny.

Epidemiologia

Zapadalność na ŻChZZ wynosi 1-2/1000 osób rocznie. Na podstawie danych z Ameryki Północnej i Europy Zachodniej można sądzić, że w Polsce co roku ok. 57 000 osób zapada na ZŻG, zaś ok. 36 000 na ZTP. Liczba zachorowań zwiększa się z wiekiem i jest ponad 3-krotnie większa wśród osób w wieku ≥ 65 lat niż wśród młodszych dorosłych w wieku 45-55 lat, a u osób w wieku > 80 lat sięga 5/1000 rocznie. Ok. 70% przypadków ŻChZZ dotyczy osób w wieku > 60 lat. Zapadalność na ZŻG zależy od indywidualnego zagrożenia zakrzepowego. Szczególną grupę ryzyka stanowią chorzy hospitalizowani, z których około połowa jest obciążona zwiększonym ryzykiem ŻChZZ, zarówno na oddziałach chirurgicznych (~65% chorych), jak i internistycznych (~42% chorych). Zakrzepica żył głębokich kończyn górnych jest rzadką chorobą (4-10% przypadków zakrzepicy).

Rokowanie i skutki następstw choroby

Wystąpienie zmian zatorowych w płucach jest obarczone dużą śmiertelnością, niezależnie od rokowania w odniesieniu do przewlekłej podstawowej choroby. Za czynniki związane z największym ryzykiem zgonu uważa się zaburzenia hemodynamiczne, nasilone zaburzenia czynności prawej komory serca oraz zwiększone stężenie sercowych troponin we krwi. Śmiertelność w przebiegu nieleczzonego zatoru tętnicy płucnej jest duża i wynosi około 30%. Prawidłowe rozpoznanie oraz szybko rozpoczęte leczenie pozwala ją zmniejszyć do 2-18%. Zatorowość płucna jako powikłanie ZŻG występuje zazwyczaj po 3-7 dniach i w około 10% przypadków kończy się zgonem w ciągu godziny od pojawienia się pierwszych objawów.

U około połowy chorych na ŻChZZ niestosujących terapii przeciwzakrzepowej, choroba powraca w ciągu 3 miesięcy. Bez leczenia ryzyko nawrotu ŻChZZ po pierwszym epizodzie samoistnej ZŻG wynosi w ciągu 2, 5

i 8 lat obserwacji odpowiednio 18%, 25% i 30%. W obecności nowotworu złośliwego lub niektórych postaci trombofilii ryzyko nawrotu ŻChZZ jest znacznie większe. Jeżeli przyczyną ŻŻG był przejściowy czynnik ryzyka (np. ciąża, unieruchomienie), ryzyko nawrotu ŻChZZ jest znacznie mniejsze. Zwiększone stężenie dimeru D w surowicy wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nawrotu ŻChZZ.

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Osoby z ŻChZZ wymagają długotrwałego leczenia lekiem przeciwkrzepliwym, aby zapobiegać powiększeniu się zakrzepu, nawrotom zakrzepicy lub wystąpieniu zatorowości płucnej. Skuteczna terapia przeciwkrzepliwa powoduje wzrost szansy na rozpuszczenie zakrzepu i zmniejszenie ryzyka powikłań, w tym nawrotu ŻŻG o 90% w pierwszych 3 miesiącach. Leczenie wstępne należy kontynuować stosując wtórną profilaktykę przeciwzakrzepową (zapobieganie nawrotom ŻŻG).

[Źródła: Raport nr OT.434.29.2017, KP 2017]

3.12.2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 29.03–30.03.2018 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej pod kątem stosowania następujących substancji czynnych:

- Dalteparinum natrium – grupa farmakologiczna: leki przeciwzakrzepowe, podanie parenteralne,
- Enoxaparinum natrium – grupa farmakologiczna: leki przeciwzakrzepowe, podanie parenteralne,
- Nadroparinum calcicum – grupa farmakologiczna: leki przeciwzakrzepowe, podanie parenteralne.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- bazę bibliograficzną PubMed,
- NICE (ang. National Institute for Health and care Excellence) – Anglia i Walia,
- European Society of Cardiology (<https://www.escardio.org/>),
- International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (<https://www.iscpcardio.org/>),
- Strony polskich towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Przegląd rekomendacji klinicznych wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
KP 2017 (Polska)	<p>U pacjentów z ŻChZZ bez nowotworu jako długoterminowe leczenie przeciwzakrzepowe autorzy zalecają apiksaban, edoksaban, rywaroksaban i dabigatran jako preferowane w stosunku do antagonistów witaminy K (VKA).</p> <p>U pacjentów z ŻChZZ i nowotworem autorzy zalecają heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz) [A] jako preferowane w stosunku do VKA, apiksabanu, edoksabanu, rywaroksabanu i dabigatranu. W Polsce dostępne są trzy substancje z grupy heparyn drobnocząsteczkowych: dalteparyna, enoksaparyna oraz nadroparyna. W leczeniu ŻChZZ związanej z chorobą nowotworową sugeruje się wydłużenie czasu leczenia wstępnego pełną dawką leczniczą HDCz do co najmniej miesiąca, a następnie ewentualną redukcję dawki leku do 70-80% wyjściowej pełnej dawki leczniczej albo dalsze podawanie pełnej dawki leczniczej w ciągu przynajmniej pierwszych 3 miesięcy leczenia. Nieznany jest nadal optymalny czas stosowania HDCz w ŻChZZ związanej z chorobą nowotworową.</p> <p>W przypadku nawrotu ŻChZZ podczas stosowania innego leku przeciwzakrzepowego niż HDCz proponuje się HDCz, a przypadku nawrotu ŻŻG i/lub ZTP podczas stosowania HDCz proponuje się zwiększenie dawki HDCz.</p> <p>Pacjenci kwalifikujący się do zabiegu chirurgicznego, który przekroczyli 75 r.ż., zaliczani są do grupy umiarkowanego lub dużego ryzyka wystąpienia zakrzepicy (wg skali oceny ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej opracowanej przez Capriniego). U pacjentów tych rekomendowane jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w grupie umiarkowanego ryzyka: stosowanie HDCz [A] lub podawanie heparyny niefrakcjonowanej (HNF). U chorych z aktywnym krwawieniem lub z dużym ryzykiem jego wystąpienia zalecane jest wykorzystanie mechanicznych metod profilaktyki: przerywanego ucisku pneumatycznego (PUP) i/lub profilaktycznych pończoch o stopniowanym ucisku (PSU). Jest to postępowanie zalecane przynajmniej do czasu uruchomienia pacjenta, a w przypadku chorych dłużej unieruchomionych — przynajmniej do momentu, gdy możliwe będzie zastosowanie profilaktyki farmakologicznej [B]; • w grupie chorych dużego ryzyka: stosowanie HDCz [A] lub HNF, z tym, że preferowane jest leczenie HDCz, gdyż lek podaje się tylko raz dziennie, a prawdopodobieństwo wystąpienia małopłytkowości indukowanej heparyną jest mniejsze niż u chorych, którym podaje się HNF. Alternatywnym sposobem jest stosowanie fondaparynuksu (początek profilaktyki przeciwzakrzepowej po zabiegu) [B].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Dowody i klasy zaleceń:</p> <p><u>Zalecenia klasy A</u> są oparte na dowodach pochodzących z randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych, w których uzyskano zgodne wyniki (np. w przeglądach systematycznych) i które bezpośrednio odnoszą się do docelowej populacji. Zalecenia oparte na jednym, ale bardzo wiarygodnym randomizowanym badaniu klinicznym, opartym na analizie liczby przypadków przekraczającej liczebność dotychczasowych badań klinicznych, także należą do kategorii A.</p> <p><u>Zalecenia klasy B</u> są oparte na dowodach pochodzących z randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych odnoszących się bezpośrednio do docelowej populacji, w których uzyskano mniej zgodne wyniki, moc statystyczna była ograniczona, lub wystąpiły inne problemy metodologiczne. Zalecenia klasy B są również oparte na dowodach pochodzących z randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych ekstrapolowanych z innej grupy pacjentów na populację docelową.</p> <p><u>Zalecenia klasy C</u> są oparte na dowodach pochodzących z właściwie przeprowadzonych badań obserwacyjnych, w których uzyskano zgodne wyniki i które odnoszą się bezpośrednio do docelowej populacji.</p> <p><u>Zalecenia klasy C1</u> są oparte na opiniach polskich ekspertów (opracowujących KP) wynikających z przeprowadzonych badań lub obserwacji dotyczących polskiej populacji. Zalecenia KP dostosowano także do możliwości logistycznych polskich oddziałów szpitalnych, przychodni lekarskich i opieki ambulatoryjnej.</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>
<p>NICE 2018 (Wielka Brytania)</p>	<p>Rekomendacja dotyczy diagnozowania i postępowania w przypadku ŻChZZ</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Chorzy z potwierdzoną proksymalną ŻŻG powinni być leczeni HDCz lub fondaparynuksem. 2. Pacjenci z aktywną chorobą nowotworową oraz potwierdzoną ŻŻG powinni stosować HDCz. Leczenie powinno być ocenione pod kątem ryzyka i korzyści po 6 miesiącach. 3. Pacjenci z ŻChZZ i ciężką niewydolnością nerek lub zaburzeniami czynności nerek powinni stosować HNF lub HDCz z dostosowaniem dawki leku. 4. Terapię HDCz należy rozpocząć najszybciej jak to możliwe i kontynuować przez 5 dni lub do osiągnięcia INR\geq2 przez co najmniej 24 godziny (zależy co nastąpi później). 5. Chorem z aktywnym nowotworem i zdiagnozowaną ŻChZZ rekomenduje się terapię HDCz, która powinna być kontynuowana przez 6 miesięcy. Po tym czasie należy rozważyć ryzyko i korzyści dalszego leczenia. <p>Siła zaleceń: Nie odnaleziono informacji na temat siły rekomendacji.</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>
<p>ESC 2014 (Europa)</p>	<p>Rekomendacja dotyczy rozpoznawania i postępowania w ostrej zatorowości płucnej</p> <p>W fazie ostrej zaleca się HNF (dożylnie), HDCz (podskórnie) lub fondaparynuks (podskórnie) przez 5-10 dni (I, A). We wstępnej antykoagulacji bardziej preferowane są HDCz lub fondaparynuks, ponieważ ich podanie wiąże się z mniejszym ryzykiem poważnych krwawień i małopłytkowości wywołanej heparyną.</p> <p>Podawanie doustnych leków przeciwkrzepliwych należy rozpocząć tak szybko, jak to możliwe, a najlepiej w tym samym dniu co parenteralny lek przeciwkrzepliwy. Podawanie VKA (I, B) powinno zastąpić się z podawaniem heparyny pozajelitowo. Alternatywnie można podawać leki z grupy NOAC: dabigatran (I, B) lub edoksaban (I, B). Jeśli zamiast tego podaje się rywaroksaban lub apiksaban (I, B) leczenie doustne jednym z czterech NOAC należy rozpocząć bezpośrednio lub 1–2 dni po podaniu HNF, HDCz lub fondaparynuksu.</p> <p>NOAC wykazują zbliżoną skuteczność do standardowej terapii heparyną lub doustnym VKA, a ponadto są bezpieczniejsze (szczególnie pod względem poważnych krwawień).</p> <p>W niektórych przypadkach przedłużone podawanie antykoagulantów będzie potrzebne przez okres powyżej 3 miesięcy lub nawet dożywno w ramach prewencji wtórnej. Obecnie leczenie za pomocą NOAC może być postrzegane jako alternatywa dla standardowej terapii.</p> <p>Siła rekomendacji:</p> <p><i>Klasa I – dowody, że dana terapia/procedura jest korzystna, efektywna</i></p> <p><i>Klasa II – sprzeczne dowody lub rozbieżność opinii o efektywności danej terapii lub procedurze</i></p> <p><i>Klasa IIa – siła dowodów opowiada się za korzyścią terapii</i></p> <p><i>Klasa IIb – użyteczność/efektywność terapii jest słabiej udokumentowana</i></p> <p><i>Klasa III – dowody, że dana terapia/procedura jest nieefektywna/nieuzyteczna, a w niektórych przypadkach może szkodzić zdrowiu.</i></p> <p>Poziom dowodów:</p> <p><i>A – dane z przeglądów systematycznych RCT lub metaanaliz</i></p> <p><i>B – dane z badań RCT lub dużych badań nierandomizowanych</i></p> <p><i>C – opinie ekspertów lub małe retrospektywne badania, rejestry badań.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: Żaden ze współautorów nie zadeklarował konfliktu interesów</i></p>

Skróty: ŻŻG – zakrzepica żył głębokich; ŻP – zator tętnicy płucnej, ŻChZZ – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa; HDCz – heparyna drobnocząsteczkowa; HNF – heparyna niefrakcjonowana; VKA – antagoniści witaminy K; NOAC – nowe doustne antykoagulanty, PUP - przerywany ucisk pneumatyczny, INR – międzynarodowy współczynnik czasu protrombinowego, RCT – randomizowane badanie kliniczne, ESC – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne, KP – Konsensus Polski

Podsumowanie rekomendacji

Najnowsze polskie wytyczne KP 2017 jako długoterminowe leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów bez aktywnej choroby nowotworowej rekomendują doustne antykoagulanty: apiksaban, edoksaban, rywaroksaban oraz inhibitor trombiny dabigatran. W przypadku pacjentów z nowotworami zalecane są heparyny drobnocząsteczkowe (dalteparyna, enoksaparyna, nadroparyna) (rekomendacja oparta na dowodach pochodzących z randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych, w których uzyskano zgodne wyniki). Dodatkowo stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej zaleca się u pacjentów kwalifikujących się do leczenia chirurgicznego, będących w grupie średniego lub dużego ryzyka wystąpienia zakrzepicy (do której należą pacjenci powyżej 75. roku życia) (rekomendacja oparta na dowodach pochodzących z randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych, w których uzyskano zgodne wyniki).

W europejskich wytycznych ESC z 2014 roku, we wstępnej antykoagulacji w zatorowości płucnej, heparyny drobnocząsteczkowe lub fondaparynuks są silniej rekomendowane niż heparyny niefrakcjonowane.

W wytycznych brytyjskich NICE, stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych zalecane jest pacjentom z aktywną chorobą nowotworową, pacjentom z potwierdzoną proksymalną zakrzepicą żył głębokich oraz pacjentom z niewydolnością lub zaburzeniami nerek. Wytyczne te zwracają uwagę, że w przypadku ZZG, leczenie HDCz należy rozpocząć jak najszybciej i kontynuować przez 5 dni lub gdy współczynnik czasu protrombinowego INR utrzymuje wartość co najmniej 2 przez 24 godziny.

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji i opinie Rady Przejrzystości:

- **Dalteparyna:**

- pozytywna opinia RP nr 18/2017 dla produktu leczniczego Fragmin w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL (terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne; unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej; profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży; krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych – w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze);
- pozytywna opinia RP nr 11/2015 dla produktu leczniczego Fragmin w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL (terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne; unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowej lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej); profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży; krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze).

- **Enoksaparyna:**

- pozytywna opinia RP nr 19/2017 dla produktów leczniczych Clexane oraz Neoparin w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL (terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne; unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej; profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży; krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych – w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze);
- pozytywna opinia nr 9/2015 dla produktu leczniczego Clexane w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL (terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne; unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowej lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej); profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży; krytyczne niedokrwienie

kończyn dolnych w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze).

- **Nadroparyna:**

- Pozytywna opinia RP nr 20/2017 dla produktów leczniczych Fraxiparine oraz Fraxodi w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL (terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne; unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej; profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży; krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych – w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze);
- pozytywna opinia RP nr 10/2015 dla produktów leczniczych Fraxiparine oraz Fraxodi w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL (terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne; unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowej lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej)); profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży; krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze).

- **Dalteparyna, Enoksaparyna, Nadroparyna:**

- pozytywna opinia RP nr 22/2016 dla leków zawierających substancję czynną dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum i nadroparinum calcium w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL (zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; zespół antyfosfolipidowy - diagnostyka; niedobór białka C lub niedobór białka S - diagnostyka; zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka i leczenie; choroby nowotworowe; profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczępieniu zastawki i z wadą zastawkową; ostre zespoły wieńcowe; schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (z okresową oceną możliwości powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA jest niezadowolające z uwagi na: powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA, częste nieterapeutyczne lub nadmiernie podwyższone wartości INR, obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR, nawroty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA);

Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- **Dalteparyna** – wiek powyżej 75 lat jest dodatkowym czynnikiem ryzyka zakrzepicy żył głębokich, który kwalifikuje pacjentów unieruchomionych z przyczyn medycznych do profilaktyki przeciwzakrzepowej. U pacjentów w podeszłym wieku (szczególnie w wieku osiemdziesięciu lat i starszych) może wystąpić zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych po zastosowaniu produktu w dawkach terapeutycznych. Zaleca się ściśle monitorowanie stanu klinicznego pacjentów.
- **Enoksaparyna** – w leczeniu świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat), nie należy stosować początkowego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus). Podawanie produktu leczniczego należy rozpocząć od dawki 0,75 mg/kg mc. podskórnie co 12 godzin (maksymalnie do 75 mg podskórnie w odniesieniu do pierwszych dwóch dawek, a następnie 0,75 mg/kg mc. podskórnie w odniesieniu do pozostałych dawek). W odniesieniu do innych wskazań, zmniejszenie dawkowania nie jest konieczne u pacjentów w podeszłym wieku, z wyjątkiem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.
- **Nadroparyna** – u pacjentów w podeszłym wieku należy uwzględnić możliwość występowania zaburzeń czynności nerek. Wraz z wiekiem czynność nerek ulega pogorszeniu, dlatego eliminacja nadroparyny u tych osób następuje wolniej. Zaleca się ocenę czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia i odpowiednie dostosowanie dawki.

3.12.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2018.13), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 31. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Dalteparinum natriicum									
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/0,4 ml	5 amp.-strz.po 0,4 ml	82,95	87,10	98,49	80,33	ryczałt	21,36	2,5 TU	2,67
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 12500 j.m. (anty-Xa)/0,5 ml	5 amp.-strz.po 0,5 ml	113,38	119,05	131,86	100,41	ryczałt	34,65	2,5 TU	2,77
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 15000 j.m. (anty-Xa)/0,6 ml	5 amp.-strz.po 0,6 ml	137,89	144,78	158,45	120,50	ryczałt	41,15	2,5 TU	2,29
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 18000 j.m. (anty-Xa)/0,72 ml	5 amp.-strz z igłą po 0,72 ml	156,11	163,92	178,62	144,59	ryczałt	37,87	2,5 TU	1,46
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 2500 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	44,38	46,60	54,27	40,17	ryczałt	17,30	2,5 TU	8,65
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	92,01	96,61	108,00	80,33	ryczałt	30,87	2,5 TU	7,72
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 7500 j.m. (anty-Xa)/0,3 ml	10 amp.-strz.po 0,3 ml	137,89	144,78	158,45	120,50	ryczałt	41,15	2,5 TU	4,57
Enoxaparinum natriicum									
Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	292,08	306,68	324,35	240,99	ryczałt	89,76	2 TU	1,5
Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/1 ml	10 amp.-strz.po 1 ml	345,84	363,13	382,09	301,24	ryczałt	88,85	2 TU	1,18
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	47,97	50,37	58,04	40,17	ryczałt	21,07	2 TU	2,11
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,4 ml	96,41	101,23	112,62	80,33	ryczałt	35,49	2 TU	1,77
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	135,53	142,31	155,98	120,50	ryczałt	38,68	2 TU	1,29

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	175,12	183,88	199,27	160,66	ryczałt	42,88	2 TU	1,07
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 1 ml	265,39	278,66	295,47	200,83	ryczałt	99,97	2 TU	2
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml	10 amp.-strz.po 1 ml	164,16	172,37	189,18	189,18	ryczałt	5,33	2 TU	0,11
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/0,2 ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	32,83	34,47	42,14	40,17	ryczałt	5,17	2 TU	0,52
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml	10 amp.-strz.po 0,4 ml	65,66	68,94	80,33	80,33	ryczałt	3,20	2 TU	0,16
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/0,6 ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	98,50	103,43	117,10	117,10	ryczałt	3,20	2 TU	0,11
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	131,33	137,90	153,30	153,30	ryczałt	4,27	2 TU	0,11
Nadroparinum calcicum									
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 2850 j.m. Axa/0,3 ml	10 amp.-strz.po 0,3 ml	47,97	50,37	58,04	40,17	ryczałt	21,07	2,85 TU	2,11
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 3800 j.m. Axa/0,4 ml	10 amp.-strz.po 0,4 ml	64,39	67,61	76,71	53,55	ryczałt	26,36	2,85 TU	1,98
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 5700 j.m. Axa/0,6 ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	103,47	108,64	120,03	80,33	ryczałt	42,90	2,85 TU	2,15
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 7600 j.m. Axa/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	128,00	134,40	147,50	107,11	ryczałt	43,59	2,85 TU	1,63
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 9500 j.m. Axa/ml	10 amp.-strz.po 1 ml	160,54	168,57	182,81	133,88	ryczałt	52,49	2,85 TU	1,57
Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 11400 j.m. Axa/0,6 ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	183,88	193,07	208,46	160,66	ryczałt	52,07	2,85 TU	1,3
Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 15200 j.m. AXa/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	263,00	276,15	293,25	214,21	ryczałt	84,73	2,85 TU	1,59
Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 19000 j.m. Axa/ml	10 amp.-strz.po 1 ml	307,17	322,53	340,77	267,77	ryczałt	80,11	2,85 TU	1,2

TU – tysiące jednostek (ang. thousand units).

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD/PDD dla produktów leczniczych zawierających:

- Dalteparinum natricum: 1,46 zł – 8,65 zł,

- Enoxaparinum natricum: 0,11 zł – 2,11 zł,
- Nadroparinum calcicum: 1,20 zł – 2,15 zł.

3.13. Stany zapalne oka

3.13.1. Opis choroby

W ramach prac nad opracowaniem OT.434.25.2016 nie odnaleziono współczynnika obciążenia jednostką chorobową bezpośrednio dla stanów zapalnych oka ogółem. Poniżej przedstawiono wartości dla najbardziej zbliżonych stanów klinicznych ocenianych w opracowaniu. Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0 – pełnia zdrowia; 1 – śmierć):

- blizny rogówki – ślepotą w powikłaniach rzeżączki: 0,600
- blizny rogówki – słabe widzenie w powikłaniach rzeżączki: 0,233 (0,233 – 0,245)
- ślepotą w powikłaniach onchocerkozy: 0,594
- słabe widzenie w powikłaniach onchocerkozy: 0,170
- ślepotą w zakażeniach chlamydia: 0,581
- słabe widzenie w zakażeniach chlamydia: 0,170

W ramach opracowania z 2016 r. nie odnaleziono również wartości wskaźnika lat życia skorygowanego niepełnosprawnością dla stanów zapalnych oka.

[Źródła: OT.434.25.2016]

W ramach prac nad niniejszym opracowaniem nie odnaleziono współczynnika obciążenia jednostką chorobową bezpośrednio dla stanów zapalnych oka ogółem. Nie odnaleziono również stanów zdrowia zbliżonych do ocenianego w opracowaniu.

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w polskiej populacji osób powyżej 70. roku życia dla innych zaburzeń narządów zmysłów wynosi: 14,8 (tys.).

[WHO 2016, GBD 2016]

Definicja

Stany zapalne oczu to szerokie pojęcie obejmujące choroby okulistyczne o różnorodnej etiologii, przebiegu i sposobie postępowania. Wśród chorób zapalnych, uwzględniając miejsce występowania, można wyodrębnić:

- choroby zapalne oczodołu – mogą mieć podłoże bakteryjne (np. ropowica oczodołu, zapalenie jamy oczodołu), charakter idiopatyczny (np. guz rzekomy oczodołu, zapalenie mięśni oczodołu, ziarniniak Wegenera), a także mogą mieć postać choroby z autoagresji (orbitopatia tarczycowa);
- zmiany zapalne powiek:
 - zapalenia alergiczne powiek: ostry obrzęk alergiczny powiek, wyprysk kontaktowy, atopowe zapalenie skóry powiek;
 - zapalenia bakteryjne: przewlekłe zapalenie brzegu powiek, przednie zapalenie brzegu powiek (zapalenie łojotokowe, gronkowcowe zapalenie brzegów powiek), tylne zapalenie brzegów powiek (łojotok i zapalenie gruczołów Meiboma);
 - guzki zapalne: jęczmień zewnętrzny, jęczmień wewnętrzny, gradówka, czyrak w okolicy powieki;
 - zmiany spowodowane zakażeniami wirusowymi: półpasiec powieki, mięczak zakaźny;
- choroby zapalne spojówek – mogą mieć charakter ostry, podostry lub przewlekły. Dzieli się je na:
 - niewywołane zakażeniami: zapalenie spojówek proste, toksyczne zapalenie spojówek, zespół Sjögrena, zapalenia alergiczne;
 - wywołane zakażeniami: zakażenia bakteryjne (ropne zapalenie spojówek, zapalenie spojówek rzeżączkowe, przewlekłe bakteryjne zapalenie spojówek), zakażenia chlamydiami (jaglica, zapalenie wtrętowe u dorosłych) oraz zakażenia wirusowe (adenowirusowe zapalenie spojówek i rogówki, zapalenie spojówek opryszczkowe);
 - autoimmunologiczne (zespół Stevensa-Johnsona, pemfigoid bliznowaciejący);

- inne schorzenia zapalne (górne rąbkowe zapalenie spojówek i rogówki, rzekomobłonicze zapalenie spojówek);
- zapalenia rogówki – najczęściej spowodowane zakażeniami bakteryjnymi, wirusowymi, grzybiczymi i pierwotniakowymi. Występują także w chorobach układowych oraz mogą wynikać z mechanizmów immunologicznych ogólnych lub miejscowych;
- choroby zapalne twardówki:
 - zapalenie nadtwardówki – krótkotrwałe zapalenie niewiadomego pochodzenia, niewymagające leczenia;
 - zapalenie twardówki – jest chorobą na tle immunologicznym, może przybierać groźną postać martwiczą związaną z reumatoidalnym zapaleniem stawów;
 - zapalenie tylnego odcinka twardówki – występuje rzadko, a rozpoznanie opiera się na badaniu USG;
- zapalenia błony naczyniowej oka – klasyfikacja tego schorzenia może opierać się na umiejscowieniu, symptomatologii i przebiegu lub etiologii i patomorfologii:
 - pod względem anatomicznym wyróżnia się zapalenie przedniego odcinka (m.in. zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego), części pośredniej, odcinka tylnego lub zapalenie całej błony naczyniowej;
 - pod względem symptomatologii zapalenia można podzielić na ostre, podostre lub przewlekłe;
 - pod względem etiologicznym wyróżnia się czynniki zakaźne (m.in. bakteryjne, wirusowe), czynniki niezakaźne (zewnątrz- lub wewnątrzpochodne);
 - pod względem patomorfologicznym istnieje podział na zapalenia ziarninujące oraz niezziarninujące.

[Źródła: Rosenthal 2009]

Epidemiologia

Zapalenie spojówek jest bardzo powszechne na całym świecie. Może dotyczyć osób w każdym wieku, ale częściej występuje u dzieci i młodzieży, niż u osób starszych (rozpowszechnienie w USA to ok 13/1000 osób). Mimo, że nie ma danych dokumentujących zapadalność na zapalenie spojówek, szacuje się, że jest to jedna z najczęstszych dolegliwości oczu.

Zapalenie błony naczyniowej oka u osób starszych (>60 r.ż.) stanowi 14,7% ogółu populacji na świecie ze zdiagnozowanym zapaleniem błony naczyniowej oka, aczkolwiek częściej raportowane jest w krajach rozwijających się: 18,6%.

Nie odnaleziono informacji dotyczących epidemiologii stanów zapalnych oka ogółem.

[Źródła: Kanski 2013, Abdulaal 2015]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Skutki choroby zależą od rodzaju stanu zapalnego, jego etiologii czy też umiejscowienia. U osób w podeszłym wieku może dojść do upośledzenia widzenia, a nawet utraty wzroku, w związku z obecnością stanu zapalnego oka. Najczęstsze przyczyny to m.in. zapalenie tęczówki, owrzodzenie rogówki, zapalenie rogówki lub błony naczyniowej w przebiegu półpaśca.

[Źródła: Rosenthal 2009]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Celem leczenia zapalenia oka jest zapobieganie rozwojowi cięższych schorzeń oraz upośledzenia widzenia, które dotyczy 20-30% osób po 75. roku życia. Dostępne metody leczenia mogą zapobiec ślepotcie, a przez to poprawić jakość życia chorego i jego rodziny.

W leczeniu stosuje się antybiotykoterapię (m.in. zakażenia rogówki, zapalenie brzegów powiek) lub kortykosteroidoterapię (wskazane w stanach zapalnych oka, natomiast ryzyko związane jest z wtórnymi zakażeniami oka, powstaniem zaćmy, jaskry i ścięciem rogówki). W przypadku alergicznego zapalenia spojówek stosuje się leki przeciwhistaminowe, leki obkurczające naczynia oraz kortykosteroidy do oczu. W leczeniu półpaśca ocznego stosuje się leki przeciwwirusowe, natomiast w przypadku przedniego lub tylnego zapalenia twardówki, zapalenia nerwu wzrokowego czy też ostrej martwicy siatkówki stosuje się acyklowir i.v. z lub bez podawania leków przeciwwirusowych do ciała szklistego.

W zapaleniach błony naczyniowej (m.in. zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego) standardowo stosuje się 3 grupy leków: leki rozszerzające źrenicę i porażające mięsień akomodacyjny (m.in. atropina 1%), leki hamujące proces zapalny (kortykosteroidy), leki działające na czynnik zakaźny (antybiotyki, antymetabolity wirusowe).

[Źródła: Rosenthal 2009, Niżankowska 2007]

3.13.2. Rekomendacje kliniczne

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania następujących substancji czynnych:

- Atropinum – grupa farmakologiczna: leki rozszerzające źrenicę i porażające akomodację, podanie do oka,
- Gentamicinum – grupa farmakologiczna: leki przeciwinfekcyjne, podanie do oka.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dot. leczenia stanów zapalnych oka:

- guidance.nice.org.uk/CG,
- ncbi.nlm.nih.gov/pubmed,
- tripdatabase.com,
- www.g-i-n.net,
- www.ahrq.gov/clinic/epcix.html,
- pto.com.pl/,
- www.aao.org,
- www.college-optometrists.org.

Odnalezione rekomendacje opisano poniżej.

Tabela 32. Przegląd rekomendacji klinicznych wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje						
	Bakteryjne zakażenia oka						
PTO/AAO 2013 (Polska)	<p>Bakteryjne zapalenie rogówki</p> <ul style="list-style-type: none"> - Miejscowe podawanie antybiotyków w kroplach jest metodą z wyboru w większości przypadków [A:III]. - Początkowo należy stosować miejscowo antybiotyki o szerokim spektrum w leczeniu empirycznym domniemanego bakteryjnego zapalenia rogówki [A:III]. - W ciężkim lub obejmującym centrum rogówki zapaleniu (np. obejmującym głębokie warstwy zrębu lub nacieku przekraczającym 2 mm ze znaczną supuracją) należy zastosować nasycającą dawkę antybiotyku (np. co 5-15 minut przez pierwsze 30-60 minut), a następnie częste zakroplenia (np. co 30 lub 60 minut przez 24 godziny na dobę) [A:III]. Przy mniej ciężkim zapaleniu uzasadnione jest rzadsze podawanie kropli [A:III]. - W rzeźączkowym zapaleniu rogówki należy podawać antybiotyki ogólnie [A:II]. - Na ogół, jeśli nie ma poprawy lub stabilizacji po 48 godzinach, leczenie należy zmodyfikować [A:III]. - U chorych leczonych miejscowo kortykosteroidami w chwili wystąpienia bakteryjnego zapalenia rogówki kortykosteroidy należy zredukować lub wyeliminować do czasu opanowania zakażenia [A:III]. - Jeśli naciek rogówkowy obejmuje oś widzenia, można włączyć kortykosteroidy pod warunkiem, że przez ostatnie 2-3 dni leczenia antybiotykami zaobserwowano stałą poprawę [A:III]. Należy kontynuować leczenie dużymi dawkami antybiotyków, stopniowo je redukując [A:III]. - Chorych należy zbadać w ciągu 1-2 dni po włączeniu leczenia kortykosteroidami [A:III]. <p>Leczenie antybiotykami bakteryjnego zapalenia rogówki [A:III]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Bakteria</th> <th>Antybiotyk</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nie wykryto lub różne gatunki</td> <td>Cefazolina z tobramycyną lub gentamycyna a bo fluorochinolony</td> </tr> <tr> <td>Ziarenkowce Gram-dodatnie</td> <td>Cefazolina Wankomycyna</td> </tr> </tbody> </table>	Bakteria	Antybiotyk	Nie wykryto lub różne gatunki	Cefazolina z tobramycyną lub gentamycyna a bo fluorochinolony	Ziarenkowce Gram-dodatnie	Cefazolina Wankomycyna
	Bakteria	Antybiotyk					
Nie wykryto lub różne gatunki	Cefazolina z tobramycyną lub gentamycyna a bo fluorochinolony						
Ziarenkowce Gram-dodatnie	Cefazolina Wankomycyna						

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	
		Bacytracyna Fluorochinolony
	Pateczki Gram-ujemne	Tobramycyna lub gentamycyna Ceftazydym Fluorochinolony
	Ziarenkowce Gram-ujemne	Ceftriakson Ceftazydym Fluorochinolony
	Mykobakterie niegruźlicze	Am kacyna Klarytromycyna Azytromycyna Fluorochinolony
	Nokardia	Sulfacetamid Am kacyna Trimetoprin/sulfametoksazol
Zapalenie brzegów powiek		
<ul style="list-style-type: none"> - Początkowo należy leczyć chorych z zapaleniem brzegów powiek ciepłymi okładami i higieną powiek [A:III]. - U chorych z gronkowcowym zapaleniem powiek można zalecić stosowanie miejscowe antybiotyków, takich jak bacytracyna lub erytromycyna raz a bo kilka razy dziennie lub na noc przez tydzień albo dłużej [A:III]. - U chorych z dysfunkcją gruczołów Meiboma, u których objawy nie są dostatecznie kontrolowane przez higienę powiek można zalecić stosowanie tetracyklin ogólnie [A:III]. - Krótkotrwałe stosowanie kortykosteroidów miejscowo może być pomocne w zwalczaniu stanu zapalnego powiek i powierzchni oka. Należy stosować minimalną skuteczną dawkę i unikać długotrwałego podawania kortykosteroidów, jeśli to możliwe [A:III]. 		
Zapalenie spojówek (badanie wstępne i leczenie)		
<ul style="list-style-type: none"> - Należy unikać nieuzasadnionego stosowania antybiotyków i kortykosteroidów, ponieważ antybiotyki mogą wywołać reakcję toksyczną, a kortykosteroidy mogą przedłużać leczenie zapaleń wywołanych adenowirusami oraz pogorszyć infekcję wirusem opryszczki [A:III]. - Łagodne alergiczne zapalenia spojówek należy leczyć dostępnymi preparatami antyhistaminowymi i obkurczającymi naczynia lub miejscowo antagonistami receptorów histaminy H1 drugiej generacji [A:I]. Jeśli stany te często nawracają lub nie ustępują, należy zastosować stabilizatory komórek tucznych [A:I]. - Przy zapaleniach spojówek i rogówki wywołanych przez soczewki kontaktowe należy zaprzestać stosowania soczewek przez 2 tygodnie lub dłużej [A:III]. - Jeśli wskazane są kortykosteroidy, należy przepisać minimalną dawkę w zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji przez chorego [A:III]. - Jeśli stosuje się kortykosteroidy, należy określić początkowe ciśnienie śródgałkowe [A:III]. - Antybiotyki ogólnie należy stosować w leczeniu zapaleń spojówek wywołanych przez gonokoki (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>) i chlamydie (<i>Chlamydia trachomatis</i>) [A:II]. - Jeśli zapalenie spojówek związane jest z chorobami wenerycznymi, należy leczyć partnerów seksualnych w celu ograniczenia nawrotów i rozprzestrzeniania się choroby oraz skierować chorych i ich partnerów do odpowiedniego specjalisty [A:III]. - Chorych z objawami choroby ogólnej należy kierować do odpowiednich specjalistów [A:III]. 		
Siła rekomendacji		
Poziom A: algorytm postępowania najważniejszy dla procesu leczenia.		
Siła dowodów naukowych		
Poziom I: zawiera dowody uzyskane w przynajmniej jednym, właściwie przeprowadzonym, dobrze zaprojektowanym randomizowanym badaniu klinicznym. Mogły to być również metaanalizy randomizowanych badań klinicznych		
Poziom II: zawiera dowody uzyskane z następujących źródeł: dobrze zaprojektowane kontrolowane badanie bez randomizacji; dobrze zaprojektowane badanie dużej grupy chorych lub analiza serii przypadków, najlepiej z więcej niż jednego ośrodka; analiza szeregów czasowych przypadków z/lub bez interwencji leczniczej		
Poziom III: zawiera dowody uzyskane z następujących źródeł: badania opisowe; opisy przypadków; raporty komisji/organizacji ekspertów (np. konsensus panelu PPP (Preferred Practice Pattern – zalecany algorytm		

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje			
	postępowania) z zewnętrznym recenzentem) <i>Konflikt interesów: brak informacji</i>			
Zapalenie błony naczyniowej oka				
COO 2018 (Wielka Brytania)	Zapalenie błony naczyniowej oka			
	<p>- miejscowe sterydy (w pierwszej kolejności należy wykluczyć opryszczkę): 1% octan prednizolonu w kroplach co godzinę do momentu, gdy zaczerwienienie oka zniknie lub do momentu uzyskania kontroli nad stanem zapalnym</p> <p>- miejscowe cykloplegiki – 1% cyklopentolat w kroplach trzy razy dziennie</p> <p>(GRADE: poziom dowodów: niski; siła rekomendacji: silna)</p>			
	Siła zaleceń wg GRADE:			
	Siła rekomendacji	Korzyści vs koszty	Źródła danych	Znaczenie
	Silna – dowody o wysokiej jakości	Korzyści zdecydowanie przeważają nad kosztami (lub odwrotnie)	RCT bez poważnych ograniczeń lub badania obserwacyjne o bardzo silnych dowodach	Interwencja zalecana bez zastrzeżeń w zdecydowanej większości przypadków
Silna – dowody o średniej jakości	RCT z poważnymi ograniczeniami (niezgodność wyników, ograniczenia metodyczne, brak precyzji) lub badania obserwacyjne o silnych dowodach		Interwencja zalecana bez zastrzeżeń w zdecydowanej większości przypadków	
Silna – dowody o niskiej lub bardzo niskiej jakości	Badania obserwacyjne lub serie przypadków		Może ulec zmianie pod wpływem wyników badań o wyższej jakości	
<i>Konflikt interesów: brak informacji.</i>				

COO – The College of Optometrists; GRADE – The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; PTO/AO – Polskie Towarzystwo Okulistyczne/American Academy of Ophthalmology

Podsumowanie rekomendacji

Zgodnie z polskimi wytycznymi PTO 2013 w leczeniu bakteryjnego zapalenia rogówki zalecana jest terapia antybiotykiem (algorytm postępowania najważniejszy dla procesu leczenia). Wśród rekomendowanych substancji wymienia się gentamycynę, która znajduje zastosowanie w określonych przypadkach zakażeń oka (zakażenie pałeczkami gram-ujemnymi i w przypadkach zakażeń o nieznannej etiologii). W przypadku zapalenia spojówki należy unikać nieuzasadnionego stosowania antybiotyków i kortykosteroidów. Antybiotyki ogólnie należy stosować w leczeniu zapaleń spojówek wywołanych przez gonokoki (*Neisseria gonorrhoeae*) i chlamydie. Dla zapalenia błony naczyniowej oka nie odnaleziono polskich, europejskich, czy też międzynarodowych wytycznych, w związku z czym przedstawione zostały najnowsze wytyczne brytyjskie COO 2018, zgodnie z którymi zaleca się stosowanie miejscowych cykloplegików. W wytycznych wskazano na 1% cyklopentolat w kroplach, aczkolwiek do grupy tych leków zalicza się także m.in. atropinę.

Nie odnaleziono rekomendacji specyficznych dla osób starszych.

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Atropina** – brak rekomendacji.
- **Gentamycyna** – brak rekomendacji.

Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- **Atropina** – w ChPL leku Atropinum Sulfuricum WZF 1% (10 mg/ml, krople do oczu, roztwór) znajduje się dodatkowa informacja odnosząca się do populacji w podeszłym wieku: ostrożności podczas stosowania oraz szczególnej obserwacji wymaga podanie produktu niemowlętom, małym dzieciom, kobietom w ciąży i pacjentom w podeszłym wieku, ponieważ mogą wystąpić lub nasilić się działania niepożądane. U pacjentów po 60. roku życia, rozszerzenie tętnotętna może przyspieszyć napad jaskry (z powodu zamknięcia kąta).

- **Gentamycyna** – brak dodatkowych informacji dot. bezpieczeństwa skierowanych do populacji powyżej 75. r.ż.

3.13.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2018.13), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 33. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Gentamicinum									
Gentamicin WZF 0,3%, krople do oczu, roztwór, 3 mg/ml	1 but.po 5 ml	5,94	6,24	8,61	8,61	50%	4,31	PDD = 0,9 ml	0,78
Atropinum									
Atropinum sulfuricum WZF 1%, krople do oczu, roztwór, 10 mg/ml	5 ml	11,40	11,97	15,51	13,75	ryczałt	4,96	PDD = 0,2 ml	0,20

Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD/PDD w dla produktów zawierających:

- Gentamicinum: 0,78 zł;
- Atropinum: 0,20 zł.

3.14. Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy

3.14.1. Opis choroby

Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0 – pełnia zdrowia; 1 – śmierć) w zależności od występowania bądź niewystępowania objawów oraz ich nasilenia:

- bezobjawowa choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy z łagodną niedokrwistością: 0,004 (0,001 - 0,008),
- bezobjawowa choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy z umiarkowaną niedokrwistością: 0,052 (0,034 - 0,076),
- bezobjawowa choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy z poważną niedokrwistością: 0,149 (0,101 - 0,209),
- łagodna, objawowa choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy bez niedokrwistości: 0,011 (0,005 – 0,021),
- umiarkowana, objawowa choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy bez niedokrwistości: 0,114 (0,078 - 0,159),
- umiarkowana, objawowa choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy z łagodną niedokrwistością: 0,118 (0,081 – 0,163),
- umiarkowana, objawowa choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy z umiarkowaną niedokrwistością: 0,16 (0,109 – 0,22).

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w polskiej populacji osób powyżej 70. roku życia dla choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy wynosi: 22,9 (tys.).

[Źródło: GBDS 2016, WHO 2016]

Definicja

Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy to cykliczne pojawianie się wrzodów trawiennych w żołądku lub dwunastnicy. Wrzód trawieny jest ograniczonym ubytkiem sięgającym w głąb poza blaszkę mięśniową błony śluzowej, z naciekiem zapalnym i martwicą skrzepową w otoczeniu. Wrzody trawienne powstają najczęściej w opuszcze dwunastnicy i żołądka, rzadziej w dolnej części przetyku lub pętli dwunastnicy. Od wielu lat istnieją mocne dowody na to, że kwas acetylosalicylowy (ASA), niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i zakażenie *H. pylori* są niezależnymi czynnikami ryzyka choroby wrzodowej i jej powikłań – najczęściej krwawień. *Helicobacter pylori* powoduje u wszystkich zakażonych przewlekłe aktywne zapalenie błony śluzowej żołądka, które może prowadzić m.in.: do choroby wrzodowej i zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka.

[Źródło: raport AOTMiT-OT-434-25/2015, Maastricht IV/Florence Consensus 2016]

Epidemiologia

Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy należy do najczęstszych chorób przewodu pokarmowego. Chorobowość szacuje się na 5–10% populacji dorosłej, a zachorowania są częstsze u mężczyzn.

Z danych epidemiologicznych prowadzonych w latach 70-tych na terenie Polski, występowanie choroby wrzodowej pod postacią wrzodów trawiennych szacowano na 6,2% populacji. Choroba wrzodowa częściej występowała w populacji miejskiej, u około 7% osób, zaś w obszarach wiejskich procent ten był niższy i wynosił 5,3%.

Pacjenci w zaawansowanym wieku są grupą chorych szczególnego ryzyka wystąpienia choroby wrzodowej. Ryzyko poważnych powikłań związanych z przewlekłym zażywaniem NLPZ (m.in. choroby wrzodowej) u osób starszych jest pięciokrotnie wyższe w porównaniu z grupą niezażywającą tych leków. U osób powyżej 70. roku życia krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego (GOPP) występują 20-30-krotnie częściej w porównaniu z osobami poniżej 30. r.ż. Najważniejszą i najczęstszą przyczyną krwawień z GOPP u osób starszych jest choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy (91% chorych hospitalizowanych).

[Źródło: raport AOTMiT-OT-434-25/2015, KLRP 2016]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Rokowania u osób stosujących się do zaleceń terapeutycznych są bardzo dobre. Dodatkowo właściwa dieta, niepalenie papierosów oraz unikanie niektórych leków (kwas acetylosalicylowy, NLPZ), pozwala na zachowanie uzyskanego efektu terapeutycznego.

Wrzody żołądka i wrzody dwunastnicy mogą prowadzić do poważnych, czasem nawet zagrażających życiu powikłań. Wrzód może spowodować krwotok lub przewlekłe krwawienie i w konsekwencji niedokrwistość z powodu niedoboru żelaza. Bliznowacenie okolicy połączenia żołądkowo-dwunastniczego może prowadzić do niedrożności mechanicznej, uniemożliwiając przesuwanie się treści pokarmowej do dalszych odcinków przewodu pokarmowego. Innym poważnym, rzadko występującym powikłaniem, jest perforacja ściany przewodu pokarmowego, czyli jej przedziurawienie, co jest pilnym wskazaniem do interwencji chirurgicznej.

[Źródło: raport AOTMiT-OT-434-25/2015]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Celem leczenia choroby wrzodowej jest: zmniejszenie lub ustąpienie dolegliwości, przyspieszenie gojenia niszy wrzodowej, zapobieganie nawrotom oraz powikłaniom.

[Źródło: raport AOTMiT-OT-434-25/2015]

3.14.2. Rekomendacje kliniczne

Dnia 3.04.2018 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy z uwzględnieniem stosowania następującej substancji czynnej:

- Sucralfatum.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- strony towarzystw i organizacji zajmujących się tworzeniem wytycznych, obejmujących obszarem zainteresowań leczenie pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy:
 - polskie: *Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG)*,
 - polskie: *Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (KLRP)*,
 - brytyjskie: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*,
- strony Agencji zajmujących się oceną technologii medycznych zrzeszonych w *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)* oraz innych zagranicznych organizacji.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Poniższa tabela nie przedstawia zaleceń dotyczących leków stosowanych w terapii przeciwbakteryjnej skierowanej przeciwko *Helicobacter pylori* ze względu na to, iż celem leczenia substancją czynną sucralfatum nie jest leczenie infekcji a gojenie owrzodzeń i zapobieganie nawrotom choroby wrzodowej.

Tabela 34 Przegląd rekomendacji klinicznych wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
KLRP 2016 (Polska)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia infekcji <i>H. pylori</i></p> <p>W Polsce w terapii eradykacyjnej rekomendowane są schematy zawierające oprócz antybiotyków/chemioterapeutyków inhibitory pompy protonowej takie jak: omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, esomeprazol, rabeprazol.</p> <p>Skuteczność leczenia eradykacyjnego <i>H. pylori</i> wynosi ponad 80% i zależy od: doboru antybiotyków/chemioterapeutyków, wrażliwości szczepów <i>H. pylori</i> na leki, czasu leczenia i dyscypliny pacjentów.</p> <p>Wytyczne dotyczące leczenia przeciwwrzodowego</p> <p>Do celów leczenia przeciwwrzodowego zaliczamy: wygojenie owrzodzeń, wyeliminowanie objawów choroby wrzodowej, leczenie infekcji <i>H. pylori</i>, zapobieganie nawrotom choroby wrzodowej.</p> <p>W leczeniu niefarmakologicznym zaleca się unikanie czynników ryzyka choroby wrzodowej oraz leczenie dietetyczne.</p> <p>W farmakoterapii stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leki zobojętniające kwas solny zawierające: wodorotlenek glinu, magnezu, węglan wapnia, wodorowęglan sodu stosowane w leczeniu wspomagającym (ograniczone praktyczne zastosowanie tych leków ze względu na konieczność ich częstego zażywania w dużych dawkach),

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • leki zmniejszające wydzielanie żołądkowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ inhibitory receptora histaminowego H₂ (stosowane w leczeniu ostrej fazy choroby wrzodowej dwunastnicy), ○ inhibitory pompy protonowej (stosowane w terapii krótkotrwałej i leczeniu przewlekłym choroby wrzodowej), ○ syntetyczne pochodne prostaglandyn m.in.: mizoprosol, enoprostol (podstawowym wskazaniem do zastosowania analogów prostaglandyn jest profilaktyka uszkodzeń błony śluzowej żołądka, wywołanych przez NLPZ; ze względu na częste występowanie działań niepożądanych mają ograniczone zastosowanie), • leki wzmacniające barierę śluzową m.in.: sukralfat, pochodne bizmutu (koloidalny cytrynian bizmutawy, koloidalny salicylan bizmutawy); sukralfat jest obecnie rzadziej stosowany ze względu na liczne działania niepożądane takie jak: zaparcia, metaliczny posmak w ustach, ograniczone wchłanianie leków. • inne formy terapii (leczenie zabiegowe). <p>Wytyczne dotyczące leczenia uszkodzeń po NPLZ</p> <p>U chorego z wrzodem żołądka lub dwunastnicy w trakcie leczenia NLPZ wskazane są dwie metody postępowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odstawienie NPLZ i zastosowanie standardowej dawki IPP lub H₂-blokera celem wygojenia wrzodu, • jeśli NLPZ jest bezwzględnie wskazane, należy je kontynuować w najmniejszej dawce i równocześnie stosować IPP w dawce dwukrotnie wyższej niż standardowa. <p>Wytyczne dotyczące postępowania we wrzodzie przewlekłym lub nawracającym</p> <p>U pacjentów z utrzymującym się niezagojonym wrzodem pomimo leczenia lub z nawrotem choroby należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zweryfikować przestrzeganie przez chorego zaleceń lekarskich; ewentualnie zwiększyć dawki lub zmienić lek przeciwwrzdowy, • zweryfikować stan zakażenia <i>H. pylori</i>; w razie obecności bakterii przeprowadzić eradykację, • zaprzestać stosowania NLPZ lub ASA. <p>Siła zaleceń: brak przedstawionej siły zaleceń</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p> <p>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku: brak szczegółowych zaleceń co do farmakoterapii; w wytycznych wskazano, iż pacjenci w zaawansowanym wieku są grupą chorych szczególnego ryzyka wystąpienia choroby wrzodowej; u pacjenta starszego znacznemu osłabieniu ulega bariera ochronna żołądka i jej mechanizmy obronne;</p>
PTG 2014 (Polska)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia zakażenia <i>H. pylori</i></p> <p>W terapii eradykacyjnej <i>H. pylori</i> stosuje się, oprócz leków przeciwbakteryjnych, inhibitor pompy protonowej (PPI) w dawce standardowej (2 x dz.).</p> <p>Wynik leczenia antybiotykami poprawia równoczesne stosowanie probiotyków, które zwiększają odsetek eradykacji i zmniejszają częstość działań niepożądanych. Jednym z probiotyków, które wykazały korzystnie działanie są drożdżaki <i>Saccharomyces boulardii</i>.</p> <p>Wytypowanie bakterii jest na ogół wystarczające do wygojenia niepowikłanego wrzodu dwunastnicy. Wrzód żołądka lub powikłany wrzód dwunastnicy wymaga kontynuacji leczenia podstawową dawką PPI do czasu ich wygojenia.</p> <p>Siła zaleceń: brak informacji</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p> <p>Konflikt interesów: przedstawiono informację o konflikcie interesów</p> <p>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku: nie wyszczególniono populacji osób starszych.</p>
NICE 2014/2017 (Wielka Brytania)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia choroby wrzodowej żołądka i jelit u pacjentów dorosłych</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjentom z chorobą wrzodową żołądka i jelit z dodatnim wynikiem testu na obecność <i>H. pylori</i> należy zaproponować terapię eradykacyjną <i>H. pylori</i>. • W przypadku pacjentów stosujących NLPZ, u których zdiagnozowano wrzody trawienne, należy zaprzestać stosowania NLPZ, jeśli jest to możliwe. Należy zaproponować terapię PPI w pełnych dawkach (esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol) lub antagonistami receptora H₂ przez 8 tygodni i jeśli <i>H. pylori</i> jest obecny, należy następnie zaoferować terapię eradykacyjną. • Terapia eradykacyjna <i>H. pylori</i> – w terapii eradykacyjnej stosuje się leczenie skojarzone z udziałem leków przeciwbakteryjnych oraz PPI. • Należy zaproponować terapię PPI w pełnych dawkach lub antagonistami receptora H₂ przez 4 lub 8 tygodni u pacjentów, którzy mieli negatywne wyniki testu na <i>H. Pylori</i> i którzy nie przyjmują NLPZ. • W przypadku pacjentów, którzy kontynuują stosowanie NLPZ po wyleczeniu wrzodu trawiennego należy omówić potencjalne szkody wynikające z terapii NLPZ. Należy weryfikować potrzebę stosowania NLPZ regularnie (co najmniej co 6 miesięcy) i zaproponować próbę ograniczenia stosowania leków – przyjmowanie tylko gdy jest to konieczne. Należy rozważyć redukcję dawki, zastąpienie NLPZ paracetamolem lub zastosowanie alternatywnych metod łagodzenia bólu lub ibuprofenu w niskich dawkach (1,2 g dziennie). • U osób z wysokim ryzykiem (wcześniejsze owrzodzenia) i u których kontynuacja NLPZ jest konieczna, należy rozważyć COX-2 selektywne NLPZ w miejsce standardowych NLPZ. W każdym przypadku należy je

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>przepisywać z PPI.</p> <ul style="list-style-type: none"> • U osób z niezagojonym wrzodem należy wykluczyć nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, nowotwór złośliwy, brak wykrycia <i>H. Pylori</i>, nieumyślne stosowanie NLPZ lub innych leków mogących powodować wrzody i rzadkie przyczyny, takie jak zespół Zollingera-Ellisona i chorobę Leśniowskiego-Crohna. • Jeśli objawy wracają po początkowej terapii, należy zaoferować PPI w najniższej dawce niezbędnej do kontroli objawów. Należy przedyskutować z pacjentem stosowanie leków tylko w sytuacji, gdy jest to konieczne do samodzielnego złagodzenia objawów. Należy rozważyć podawanie antagonistów receptora H₂ w przypadku nieadekwatnej odpowiedzi na PPI. <p>Siła rekomendacji: brak informacji Źródło finansowania: brak informacji Konflikt interesów: przedstawiono informację o konflikcie interesów Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku: nie wyszczególniono populacji osób starszych.</p>
<p>Maastricht IV/Florence Consensus 2016 (międzynarodowe)</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów zakażonych <i>H. pylori</i></p> <p>Długotrwałe stosowanie (PPI) zmienia topografię zapalenia błony śluzowej żołądka wywołanego przez <i>H. pylori</i>. Eradykacja <i>H. pylori</i> powoduje wygojenie zapalenia błony śluzowej żołądka u osób długotrwałe przyjmujących PPI. [jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: duża]</p> <p>Istnieje wiele schematów leczenia eradykacyjnego, z których każdy obejmuje stosowanie inhibitorów pompy protonowej (PPI) (standardowe dawki: esomeprazol 20 mg 2 x dz., lanzoprazol 30 mg 2 x dz., omeprazol 20 mg 2 x dz., pantoprazol 40 mg 2 x dz. i rabeprazol 20 mg 2 x dz.) w skojarzeniu z lekami o działaniu przeciwbakteryjnym.</p> <p>Eradykacja <i>H. pylori</i> oferuje korzyści kliniczne i ekonomiczne inne niż zapobieganie wystąpieniu raka żołądka i powinna być rozważona we wszystkich państwach. [jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: słaba] Eradykacja <i>H. pylori</i> zmniejsza częstość nawrotów krwawienia z wrzodów żołądka i dwunastnicy, zapobiega rozwojowi owrzodzeń wywołanych stosowaniem NLPZ oraz niewyjaśnionych objawów dyspeptycznych.</p> <p>Niektóre szczepy bakterii probiotycznych mogą mieć korzystny wpływ na eradykację <i>H. Pylori</i>. [jakość dowodów: bardzo niska; siła rekomendacji: słaba]</p> <p>Źródło finansowania: Grant - Malesci/Menarini Foundation Konflikt interesów: nie zadeklarowano Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku: nie wyszczególniono populacji osób starszych.</p>

NICE – National Institute for Health and Care Excellence, PTG – Polskie Towarzystwo Gastroenterologii

Podsumowanie rekomendacji

Odnalezione wytyczne zalecają w przypadku choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy przeprowadzenie testu na obecność *H. pylori* i w przypadku pozytywnego wyniku zastosowanie terapii eradykacyjnej. Istnieje wiele schematów leczenia eradykacyjnego, z których każdy obejmuje stosowanie inhibitorów pompy protonowej (PPI) w skojarzeniu z lekami o działaniu przeciwbakteryjnym. Wyniki leczenia eradykacyjnego może poprawić równoczesne stosowanie probiotyków. Usunięcie bakterii jest na ogół wystarczające do wygojenia niepowikłanego wrzodu dwunastnicy. Wrzód żołądka lub powikłany wrzód dwunastnicy wymagają kontynuacji leczenia podstawową dawką PPI do czasu ich wygojenia.

W przypadku pacjentów stosujących NLPZ, u których zdiagnozowano wrzody trawienne, należy zaprzestać stosowania NLPZ, jeśli jest to możliwe. Należy zaproponować terapię PPI lub terapię antagonistami receptora H₂ i jeśli *H. pylori* jest obecny, należy następnie zastosować terapię eradykacyjną. Pacjentom, którzy mieli negatywny wynik testu na *H. pylori* i którzy nie przyjmują NLPZ należy zaproponować terapię PPI lub antagonistami receptora H₂.

W leczeniu choroby wrzodowej stosuje się:

- leki zobojętniające kwas solny,
- leki zmniejszające wydzielanie żołądkowe:
 - inhibitory receptora histaminowego H₂,
 - inhibitory pompy protonowej,
 - syntetyczne pochodne prostaglandyn,
- leki wzmacniające barierę śluzową m.in.: sukralfat,
- terapię przeciwrzodową z zastosowaniem leków używanych w eradykacji *H. pylori*,
- inne formy terapii (leczenie zabiegowe).

Jeśli objawy wracają po początkowej terapii, należy rozważyć ewentualnie zwiększenie dawki lub zmiana leku przeciwwrzodowego.

Tylko w jednych wytycznych (KLRP 2016 – Polska) wskazano na możliwość stosowania sukralfatu. Odsetek wygojeń wrzodów podczas stosowania sukralfatu w dawce 4 razy 1 g wynosi 60-80% w ciągu 4 tygodni. Do zmniejszonego obecnie stosowania tego leku przyczyniają się liczne działania uboczne, takie jak: zaparcia, metaliczny posmak w ustach, ograniczenie wchłaniania leków (fenytoiny, ketokonazolu, ciprofloksacyny).

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Sukralfat** – brak rekomendacji.

Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- **Sukralfat** – Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania sukralfatu u pacjentów z niewydolnością nerek. U osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek może nastąpić odkładanie się glinu w organizmie. Ryzyko takiej kumulacji wzrasta podczas równoczesnego podawania innych leków zawierających glin. Skumulowany w organizmie glin może mieć działanie toksyczne, wśród których najpoważniejsze to encefalopatia (dysartria, apraksja, drgawki kloniczne mięśni, otępienie, drgawki, w ciężkich przypadkach śpiączka i zgon) oraz osteomalacja (ból, złamania patologiczne i zniekształcenie kości).

Ponadto sukralfat może wiązać się z białkami pokarmowymi oraz niektórymi lekami. Dlatego też może powodować powstanie bezoaru u pacjentów z wolniejszym pasażem żołądkowym oraz u osób karmionych przez zgłębnik nosowo-żołądkowy. Pacjenci karmieni przez zgłębnik powinni otrzymywać sukralfat oddzielnie w stosunku do pożywienia oraz innych leków. (ChPL Venter, ChPL Ulgastran).

3.14.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2018.13), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 35. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Sucralfatum									
Venter, tabl., 1 g	50 szt.	15,57	16,35	21,12	21,12	50%	10,56	4 g	0,84
Ulgastran, zawiesina doustna, 1 g/5 ml	250 ml (1 but.po 250 ml)	15,12	15,88	20,56	20,56	50%	10,28	4 g	0,82

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD/PDD dla produktów leczniczych zawierających:

- Sucralfatum: 0,82 zł – 0,84 zł.

3.15. Niedoczynność tarczycy

3.15.1. Opis choroby

Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0 – pełnia zdrowia; 1 – śmierć):

- 0,019 (0,01 – 0,032).

Nie odnaleziono wskaźnika lat życia skorygowanego niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*, DALY) w polskiej populacji osób powyżej 70. roku życia dla niedoczynności tarczycy. Najbardziej zbliżonym stanem klinicznym były zaburzenia endokrynologiczne, immunologiczne i krwi, w których wskaźnik DALY w polskiej populacji osób powyżej 70 roku życia wynosi 3,8 tys.

[Źródło: WHO 2016, GBD 2016]

Definicja

Niedoczynność tarczycy (NT, ang. *hypothyroidism*) to zespół objawów klinicznych wywołanych niedoborem tyroksyny i wynikającym z tego niedostatecznym działaniem trijodotyroniny w komórkach ustroju, prowadzącym do uogólnionego spowolnienia procesów metabolicznych.

Ze względu na lokalizację uszkodzenia prowadzącego do niedostatecznej syntezy i wydzielania hormonów tarczycy wyróżnia się niedoczynność:

- pierwotną – wywołaną uszkodzeniem gruczołu tarczowego,
- wtórną – będącą wynikiem niedoboru lub braku wydzielania hormonu tyreotropowego (TSH, od ang. *thyroid-stimulating hormone*) na skutek uszkodzenia przysadki,
- trzeciorzędową – spowodowaną brakiem lub niedostatecznym działaniem podwzgórzowej tyreolibertyny.

Epidemiologia

NT diagnozowana jest ok. 5 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn. Występuje u ok. 1-6% osób poniżej 60 roku życia, a częstość występowania rośnie wraz z wiekiem. Obserwowane częstości występowania są zróżnicowane pomiędzy badaniami i między badanymi populacjami. W populacji brytyjskiej powyżej 65 roku życia częstość występowania jawnej NT wynosiła 0,4%, a NT subklinicznej 2,9%. Z kolei w populacji holenderskiej powyżej 85 roku życia jawna NT występowała u 7% pacjentów, natomiast subkliniczna u 5%. Nie odnaleziono informacji na temat częstości występowania NT u osób starszych w populacji polskiej.

Rokowanie i skutki następstw choroby

Objawy NT związane są przede wszystkim ze zwolnieniem tempa przemian metabolicznych i obejmują przyrost masy ciała, osłabienie, zmęczenie, senność, zmniejszenie koncentracji, zaburzenia pamięci, uczucie chłodu i zaparcia. Objawy wtórnej NT są zwykle słabsze niż niedoczynności pierwotnej. Wcześnie rozpoznana i prawidłowo leczona NT nie prowadzi do znacznych ograniczeń trybu życia. Objawy nieleczonej NT ulegają nasileniu, a w krańcowym stadium może dojść do rozwoju śpiączki hipometabolicznej. Na wystąpienie śpiączki metabolicznej szczególnie narażone są osoby starsze z nieleczoną NT, u których dodatkowo występują choroby towarzyszące.

U osób >70 roku życia objawy NT mogą być słabo wyrażone. Często dominują zaburzenia poznawcze i zaburzenia pamięci, depresja, niedokrwistość i niewydolność serca. Leczenie NT na ogół musi być prowadzone przez całe życie chorego.

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Celem leczenia niedoczynności tarczycy jest przede wszystkim uzupełnienie brakujących hormonów. Celami terapii lewotyroksyną są: ustąpienie objawów i ustabilizowanie poziomu TSH w surowicy przy jednoczesnym uniknięciu tyreotoksykozy jatrogennej (zwłaszcza u osób starszych).

[Źródło: ATA 2014, Bensenor 2012, Kim 2017, Szczeklik 2017]

3.15.2. Rekomendacje kliniczne

Dnia 03.04.2018 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących niedoczynności tarczycy, z uwzględnieniem stosowania:

- Levothyroxinum natricum – grupa farmakologiczna: preparaty zawierające hormony tarczycy, podanie doustne.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie: *Polskie Towarzystwo Tyreologiczne* i *Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne*,
- międzynarodowe: European Thyroid Association (ETA)
- brytyjskie: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*,
- Stany Zjednoczone: American Thyroid Association (ATA)*.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Przegląd rekomendacji klinicznych wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ATA 2014 (USA)</p>	<p>W wytycznych wskazano lewotyroksynę jako lek pierwszego wyboru w leczeniu chorych z niedoczynnością tarczycy (NT) ze względu na skuteczność działania (prowadzącego do ustępowania objawów), udokumentowane odległe korzyści z leczenia, korzystny profil bezpieczeństwa, łatwość stosowania, dobre wchłanianie po podaniu doustnym, długi okres półtrwania we krwi i niski koszt [<i>silna rekomendacja oparta o umiarkowanej jakości dowody naukowe</i>].</p> <p>U chorych z NT w podeszłym wieku leczenie lewotyroksyną należy rozpoczynać od małej dawki i powoli ją zwiększać jednocześnie kontrolując stężenie TSH w surowicy. Przy ustalaniu wartości docelowych należy pamiętać, że prawidłowe stężenie TSH u osób w starszym wieku (>65 lat) jest większe niż u osób młodszych. [<i>silna rekomendacja oparta o umiarkowanej jakości dowody naukowe</i>].</p> <p>Siła rekomendacji i jakość dowodów: <i>Silna rekomendacja – korzyści ze stosowania technologii przeważają nad ryzykiem (lub odwrotnie).</i> <i>Umiarkowanej jakości dowody – badania RCT, w których zidentyfikowano ograniczenia lub dobrej jakości dane z badań obserwacyjnych.</i></p> <p>Konflikt interesów: żaden z autorów nie zadeklarował konfliktu interesów, który skutkowałby wykluczeniem z udziału w przygotowaniu wytycznych.</p> <p>Źródło finansowania: Przygotowanie wytycznych nie było finansowane ze źródeł komercyjnych.</p>
<p>ETA 2013 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczące subklinicznej niedoczynności tarczycy u pacjentów starszych (powyżej 70 r.ż.)</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci najstarsi (>80-85 lat) z podwyższonym stężeniem TSH w osoczu (TSH ≤ 10 mU/l) powinni być poddani strategii „wait-and-see”, na ogół unikając leczenia hormonalnego. (3S) Jeżeli podjęto decyzję o leczeniu, to leczeniem z wyboru jest doustna L-tyroksyna podawana codziennie. Nie ma dowodów dla stosowania liotyroniny lub terapii skojarzonej L-tyroksyną z liotyroniną. (1S) U pacjentów bez chorób kardiologicznych należy stosować dawkę L-tyroksyny zależną od wagi, ok. 1,5 µg / kg / dzień (np. 75 lub 100 µg dziennie dla kobiety, 100 lub 125 µg dla mężczyzny). (1S) U pacjentów starszych lub z chorobami kardiologicznymi należy rozpocząć od małych dawek 25 lub 50 µg dziennie. Dawka powinna być zwiększana o 25 µg co 14–21 dni aż do osiągnięcia pełnej dawki. (3S) L-tyroksyna powinna być przyjmowana na pusty żołądek a bo na czczo godzinę przed pierwszym posiłkiem lub przed snem – 2 h lub dłużej po ostatnim posiłku. Powinno unikać się stosowania leków wchodzących w interakcje z L-tyroksyną (wapń, sole żelaza, inhibitory pompy protonowej itp.) lub zażywać je po 4 h lub więcej od podania L-tyroksyny. (2S) Należy zbadać poziom TSH w surowicy 2 miesiące po rozpoczęciu leczenia L-tyroksyną i dostosowaniu dawkowania. Należy dążyć do osiągnięcia stabilnego poziomu TSH w dolnej granicy przedziału 0,4 – 2,5 mU/L. (2W) U starszych osób jakiegokolwiek leczenia niedoczynności tarczycy powinno być zindywidualizowane oraz stopniowo i dokładnie monitorowane. (2S) U pacjentów powyżej 70 –75 roku życia akceptowalny jest wyższy poziom TSH- ok. 1 – 5 mU/l. (3W) U pacjentów z łagodną niedoczynnością (TSH<10 mU/l), którzy rozpoczęli leczenie L-tyroksyną ze względu na objawy niedoczynności tarczycy, odpowiedź na leczenie powinna być sprawdzona 3-4 miesiące po tym jak osiągnięto prawidłowy poziom TSH. Jeżeli nie nastąpiła poprawa w leczeniu objawów należy przerwać leczenie L-tyroksyną. (3W)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci, u których rozpoczęto leczenie L-tyroksyną powinni być monitorowani przynajmniej raz do roku. <p>Siła rekomendacji: S – silna rekomendacja W – sugestia</p> <p>Jakość dowodów: 1 – wysoka jakość – RCT 2 – średnia jakość – badanie RCT lub duże badanie obserwacyjne 3 – opinia ekspercka</p> <p><i><u>Konflikt interesów:</u> zaden z autorów nie zadeklarował konfliktu interesów.</i></p> <p><i><u>Źródło finansowania:</u> Przygotowanie wytycznych nie było finansowane ze źródeł komercyjnych.</i></p>

ATA – America Thyroid Association, NT – niedoczynność tarczycy, ETA – European Thyroid Association

Podsumowanie rekomendacji:

Odnaleziono 2 wytyczne kliniczne, w których wskazano lewotyroksynę jako lek pierwszego wyboru w leczeniu niedoczynności tarczycy. W wytycznych odniesiono się również do populacji osób starszych – wspomniano, że terapię lewotyroksyną należy rozpoczynać od stosowania małych dawek, a przy ustalaniu wartości docelowych TSH należy mieć na uwadze, iż u osób powyżej 65. roku życia norma jest wyższa niż u osób młodszych. U pacjentów powyżej 80 r.ż. na ogół unika się terapii hormonalnej (silna rekomendacja oparta na opinii ekspertów).

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Lewotyroksyna** – brak rekomendacji.

Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- **Lewotyroksyna** – u osób w podeszłym wieku, u osób z chorobą niedokrwinną serca oraz u pacjentów z ciężką lub długotrwałą niedoczynnością tarczycy, rozpoczynając leczenie hormonami tarczycy należy zachować szczególną ostrożność.

3.15.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2018 r. poz. 13), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 37. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Levothyroxinum natrium									
Eltroxin, tabl., 100 µg	100 szt.	12,20	12,81	16,49	14,94	ryczałt	8,66	0,15 mg	0,13
Eltroxin, tabl., 50 µg	100 szt.	10,48	11,00	13,14	7,47	ryczałt	9,23	0,15 mg	0,28
Euthyrox N 100, tabl., 100 µg	100 szt. (4 blist.po 25 szt.)	10,75	11,29	14,97	14,94	ryczałt	7,14	0,15 mg	0,11
Euthyrox N 100, tabl., 100 µg	50 szt. (2 blist.po 25 szt.)	5,83	6,12	8,25	7,47	ryczałt	4,34	0,15 mg	0,13
Euthyrox N 112 µg, tabl., 112 µg	50 szt. (2 blist.po 25 szt.)	6,02	6,32	8,65	8,37	ryczałt	4,26	0,15 mg	0,11
Euthyrox N 125, tabl., 125 µg	100 szt. (4 blist.po 25 szt.)	13,18	13,84	18,05	18,05	ryczałt	8,89	0,15 mg	0,11
Euthyrox N 125, tabl., 125 µg	50 szt. (2 blist.po 25 szt.)	6,48	6,80	9,34	9,34	ryczałt	4,44	0,15 mg	0,11
Euthyrox N 137 µg, tabl., 137 µg	50 szt. (2 blist.po 25 szt.)	6,70	7,04	9,78	9,78	ryczałt	4,87	0,15 mg	0,11
Euthyrox N 150, tabl., 150 µg	100 szt. (4 blist.po 25 szt.)	14,04	14,74	19,51	19,51	ryczałt	10,67	0,15 mg	0,11
Euthyrox N 150, tabl., 150 µg	50 szt. (2 blist.po 25 szt.)	7,56	7,94	10,89	10,89	ryczałt	5,33	0,15 mg	0,11
Euthyrox N 175, tabl., 175 µg	50 szt. (2 blist.po 25 szt.)	8,96	9,41	12,77	12,77	ryczałt	6,22	0,15 mg	0,11
Euthyrox N 200, tabl., 200 µg	50 szt. (2 blist.po 25 szt.)	9,62	10,10	13,78	13,78	ryczałt	7,11	0,15 mg	0,11
Euthyrox N 25, tabl., 25 µg	100 szt. (4 blist.po 25 szt.)	6,80	7,14	8,23	3,74	ryczałt	7,69	0,15 mg	0,46

Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Euthyrox N 25, tabl., 25 µg	50 szt. (2 blist.po 25 szt.)	4,86	5,10	5,64	1,87	ryczałt	5,64	0,15 mg	0,68
Euthyrox N 50, tabl., 50 µg	100 szt. (4 blist.po 25 szt.)	9,40	9,87	12,00	7,47	ryczałt	8,09	0,15 mg	0,24
Euthyrox N 50, tabl., 50 µg	50 szt. (2 blist.po 25 szt.)	5,24	5,50	6,59	3,74	ryczałt	6,05	0,15 mg	0,36
Euthyrox N 75, tabl., 75 µg	100 szt. (4 blist.po 25 szt.)	10,15	10,66	13,61	11,21	ryczałt	7,73	0,15 mg	0,15
Euthyrox N 75, tabl., 75 µg	50 szt. (2 blist.po 25 szt.)	5,72	6,01	7,63	5,60	ryczałt	5,23	0,15 mg	0,21
Euthyrox N 88 µg, tabl., 88 µg	50 szt. (2 blist.po 25 szt.)	5,72	6,01	7,92	6,58	ryczałt	4,54	0,15 mg	0,15
Letrox 100, tabl., 100 µg	50 szt. (2 blist.po 25 szt.)	5,51	5,79	7,92	7,47	ryczałt	4,01	0,15 mg	0,12
Letrox 125 mikrogramów, tabl., 125 µg	50 szt.	6,48	6,80	9,34	9,34	ryczałt	4,44	0,15 mg	0,11
Letrox 150, tabl., 150 µg	50 szt.	7,88	8,27	11,22	11,21	ryczałt	5,34	0,15 mg	0,11
Letrox 50, tabl., 50 µg	50 szt. (2 blist.po 25 szt.)	5,18	5,44	6,53	3,74	ryczałt	5,99	0,15 mg	0,36
Letrox 75 mikrogramów, tabl., 75 µg	50 szt.	4,03	4,23	5,86	5,60	ryczałt	3,46	0,15 mg	0,14

Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD/PDD w dla produktów zawierających:

- Levothyroxinum natricum: 0,11 zł – 0,68 zł.

3.16. Cukrzyca – hipoglikemia

3.16.1. Opis choroby

Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0 – pełnia zdrowia; 1 – śmierć) podany w analizie z OT.434.25.2016 na podstawie danych WHO z 2004 r. wynosił:

- epizod choroby: 0,015 (0,012 – 0,018),
- stopa cukrzycowa: 0,133 (0,130 – 0,136),
- neuropatia cukrzycowa: 0,072 (0,066 – 0,076),
- retinopatia/ślepotą: 0,552 (0,511 – 0,595),
- amputacja: 0,102 (0,086 – 0,151).

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w populacji osób powyżej 60. roku życia na podstawie danych z 2004 r. dla cukrzycy wynosił: 42 (tys.).

[Źródła: OT.434.25.2016]

Współczynniki obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0 – pełnia zdrowia; 1 – śmierć) na podstawie danych WHO Z 2016 r:

- cukrzyca bez komplikacji: 0,049 (0,031 – 0,072),
- umiarkowane zaburzenia widzenia z powodu cukrzycy: 0,031 (0,019 – 0,049),
- ciężkie zaburzenia widzenia z powodu cukrzycy: 0,184 (0,125 – 0,258),
- neuropatia cukrzycowa: 0,133 (0,089 – 0,187),
- ślepotą wywołaną cukrzycą: 0,187 (0,124 – 0,26).

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w polskiej populacji osób powyżej 70 roku życia dla cukrzycy wynosi: 126,7 tys.

[Źródła: WHO 2016, GBD 2016]

Definicja

Zgodnie z definicją przyjętą przez WHO, cukrzyca to grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. Wśród głównych typów cukrzycy wyróżnia się cukrzycę typu 1, typu 2, cukrzycę o znanej etiologii oraz cukrzycę ciążową.

Ze względu na fakt, że w populacji ludzi starszych cukrzyca typu 1 zazwyczaj nie występuje, opracowanie ograniczono do cukrzycy typu 2., która wynika z postępującego upośledzenia wydzielania insuliny, rozwijającego się w warunkach insulinoodporności.

Jednym z ostrych powikłań cukrzycy, obok hiperglikemii, kwasicy i śpiączki cukrzycowej, jest hipoglikemia. Hipoglikemię rozpoznaje się przy obniżeniu stężenia glukozy we krwi poniżej 70 mg/dl (3,9 mmol/l), niezależnie od występowania objawów klinicznych. Tak zwana nieświadomość hipoglikemii, określana jako nieodczuwanie patologicznie niskich (< 70 mg/dl, tj. < 3,9 mmol/l) wartości glikemii, jest istotnym powikłaniem częstego występowania epizodów hipoglikemii. Nieświadomość hipoglikemii może być także spowodowana neuropatią autonomiczną.

Epidemiologia

Chorobowość na cukrzycę typu 2 w Polsce wynosi 1,6-4,7%, średnio 3,5%. Zapadalność w Polsce szacuje się na około 200/100 000 mieszkańców. Zachorowania występują zazwyczaj powyżej 30 roku życia, przy czym zapadalność zwiększa się wraz z wiekiem. U osób w wieku 65-75 lat chorobowość sięga 15%, a w wieku >75. rż. nawet 40%. Umieralność z powodu cukrzycy wynosi ~15/100 000 chorych, a w grupie >75. rż. - >120/100 000 chorych. 70% zgonów następuje z powodu powikłań sercowo-naczyniowych.

Rokowanie i skutki następstw choroby

Osoby starsze należą do grupy zwiększonego ryzyka występowania działań niepożądanych, związanych ze wszystkimi elementami leczenia cukrzycy tj. dietą, wysiłkiem fizycznym oraz przyjmowanymi preparatami farmakologicznymi. Ponadto znajdują się w grupie z wyższym ryzykiem wystąpienia następujących odległych powikłań cukrzycy: choroby sercowo-naczyniowej, nefropatii, schyłkowej niewydolności nerek, choroby naczyń obwodowych, neuropatii, retinopatii i ślepoty.

Choroba sercowo-naczyniowa jest wymieniana jako główna przyczyna chorobowości i śmiertelności osób z cukrzycą typu 2. Ponadto cukrzyca jest niezależnym czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej i ma tendencję do współwystępowania z innymi czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, zwłaszcza z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami lipidowymi.

Cukrzyca typu 2. u osób starszych wiąże się również z osłabieniem funkcji poznawczych. Powikłaniem cukrzycy u osób w podeszłym wieku jest także nietrzymanie moczu, co może mieć wieloczynnikową etiologię. W tej grupie pacjentów ponadto występuje wyższe ryzyko nieketonowej śpiączki hiperosmolalnej, która zazwyczaj jest wynikiem niekontrolowanej hiperglikemii w połączeniu z niewystarczającą podażą płynów.

Do czynników ryzyka hipoglikemii u osób w podeszłym wieku zalicza się zaburzenia widzenia, zmniejszenie sprawności manualnej, niemożność samokontroli glikemii, upośledzenie funkcji poznawczych oraz niewystarczające wsparcie ze strony rodziny i otoczenia.

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Grupa chorych po 75 r.ż. jest niejednolita ze względu na stopień zaawansowania cukrzycy i występowanie schorzeń współistniejących. Mogą to być zarówno pacjenci z nowo rozpoznaną cukrzycą niemający jej późnych powikłań, jak również chorzy z wieloletnią cukrzycą, ze współistniejącymi zmianami narządowymi. Zatem sposób leczenia tej grupy chorych musi uwzględniać specyfikę wieku (choroby współistniejące, zmniejszenie sprawności fizycznej, spadek rezerwy fizjologicznej).

Celem leczenia cukrzycy jest prewencja dekompensacji metabolicznej i kontrola czynników zwiększających ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. Kontrola glikemii, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych, a także zaprzestanie palenia papierosów są kluczowymi punktami w planie opieki nad osobami starszymi z cukrzycą. W długoterminowej terapii należy uwzględnić przewidywaną długość życia pacjenta, istniejące powikłania i współistniejące choroby, w tym zaburzenia neuropsychiatryczne, a także zaangażowanie pacjenta/opiekuna do przestrzegania zaproponowanego leczenia.

[Źródło: OT.434.55.2016, PTD 2017, Szczeklik 2012, Kostka 2009]

3.16.2. Rekomendacje kliniczne

Dnia 29.03.2018 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia cukrzycy z uwzględnieniem stosowania następującej substancji czynnej:

- Glucagonum – grupa farmakologiczna: hormony glikogenolityczne, podanie parenteralne.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie: *Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD)*,
- międzynarodowe: *International Diabetes Federation (IDF)*
- brytyjskie: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*.

Wyszukiwanie ograniczono do okresu ostatnich 5 lat. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Przegląd rekomendacji klinicznych wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTD 2017 (Polska)	<p><u>Rekomendacje dla osób z cukrzycą powyżej 65. roku życia</u></p> <p>Nadrzędnym celem leczenia chorych na cukrzycę w starszym wieku jest dążenie do poprawy lub przynajmniej utrzymania dotychczasowej jakości życia. Kluczowe znaczenie ma unikanie hipoglikemii przy jednoczesnym zmniejszaniu objawów hiperglikemii;</p> <p><u>Postępowanie doraźne w hipoglikemii (zalecenia dot. populacji ogólnej):</u></p> <p>1. U chorego przytomnego:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>— w zależności od stopnia hipoglikemii</p> <ul style="list-style-type: none"> • doustnie podać 10–20 g glukozy (tabletki zawierające glukozę, żele) lub napoju słodzonego; 10–20 g glukozy powoduje wzrost glikemii po około 10–20 minutach. Aby uniknąć wystąpienia ponownego incydentu hipoglikemii, należy spożyć węglowodany złożone, a pomiar glikemii powtórzyć po 60 minutach; • monitorować glikemię; • rozważyć podanie glukagonu podskórnie lub domięśniowo, przeszkolić osoby bliskie pacjentowi w zakresie podawania glukagonu. <p>2. U chorego nieprzytomnego lub u osoby mającej zaburzenia świadomości i niemogącej połykać:</p> <p>— podać dożylnie 20-procentowy roztwór glukozy (0,2 g glukozy/kg mc.), a następnie wlew 10-procentowego roztworu glukozy;</p> <p>— w sytuacji trudności z dostępem do żył — podać domięśniowo lub podskórnie 1 mg glukagonu;</p> <p>— po odzyskaniu przytomności — podać doustnie węglowodany, do chwili całkowitego ustąpienia ryzyka nawrotu incydentu hipoglikemii;</p> <p>— u chorych na cukrzycę leczonych insuliną lub pochodnymi sulfonilomocznika mogą wystąpić przedłużające się epizody hipoglikemii, które czasami wymagają długotrwałego wlewu roztworu glukozy;</p> <p>— w przypadku wystąpienia incydentu ciężkiej hipoglikemii należy rozważyć hospitalizację chorego, ze względu na stan zagrożenia życia związany z możliwością rozwoju nieodwracalnych zmian w ośrodkowym układzie nerwowym.</p> <p>3. U chorych leczonych metodą intensywnej insulinoterapii, z zastosowaniem analogów insuliny lub podczas leczenia za pomocą osobistej pompy insulinowej, taktyka postępowania w hipoglikemii zwykle obejmuje tylko podanie 15 g glukozy doustnie i kontrolę glikemii po 15 minutach. Jeśli nadal utrzymuje się niska wartość glikemii, to należy powtórzyć podanie glukozy i skontrolować stężenie glukozy po kolejnych 15 minutach (reguła 15/15). Przy terapii za pomocą osobistej pompy insulinowej w przypadku braku możliwości doustnego przyjęcia węglowodanów prostych wskazane jest zatrzymanie podstawowego wlewu insuliny i ponowna kontrola glikemii.</p> <p>4. W przypadku pacjentów leczonych insulinami o przedłużonym działaniu (ludzkimi i analogami) należy uwzględnić możliwość opóźnionego nawrotu hipoglikemii po pierwotnym wyprowadzeniu chorego z tego stanu.</p> <p><u>Brak informacji o poziomie dowodów.</u></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła konflikt interesów. Deklaracje dostępne są na stronie: https://tinyurl.com/ycprv2ux</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji o źródle finansowania.</p>
<p>IDF 2017 (międzynarodowe)</p>	<p><u>Rekomendacje dla osób z cukrzycą powyżej 65. roku życia:</u></p> <p>Osoby starsze bez dodatkowych problemów zdrowotnych powinny mieć wyznaczone docelowe poziomy glikemii na takim samym poziomie jak młodsze osoby dorosłe.</p> <p>Przy wyznaczaniu docelowych poziomów glukozy u osób starszych należy uwzględnić stopień sprawności. Osoby mniej sprawne powinny mieć wyższe poziomy docelowe niż osoby sprawne.</p> <p>Stosując leki przeciwcukrzycowe u osób starszych należy rozważyć stosunek korzyści zdrowotnych do zagrożeń. Należy unikać stosowania leków przeciwcukrzycowych powodujących hipoglikemię.</p> <p>Celem leczenia u schyłku życia jest unikanie objawów hiperglikemii.</p> <p><u>Postępowanie w hipoglikemii:</u> nie opisano.</p> <p><u>Brak informacji o sile zaleceń.</u></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy dokumentu zadeklarowali konflikt interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania członków Grupy Roboczej.</p>
<p>NICE 2017 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Rekomendacje dla osób z cukrzycą powyżej 65. roku życia:</u></p> <p>Brak specyficznych rekomendacji co do leczenia farmakologicznego osób starszych.</p> <p>Należy rozważyć wyznaczenie mniej restrykcyjnego docelowego poziomu HbA1c u osób starszych lub mniej sprawnych z cukrzycą typu 2, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> • osiągnięcie długoterminowych korzyści zdrowotnych jest mało prawdopodobne ze względu na krótkie oczekiwane dalsze trwanie życia; • ścisła kontrola stężenia glukozy we krwi stwarza wysokie ryzyko następstw hipoglikemii, na przykład u osób zagrożonych upadkiem, u osób z upośledzoną świadomością hipoglikemii oraz u osób prowadzących lub obsługujących zawodowo maszynę; • występuje dużo chorób współistniejących. <p>Opiekując się starszymi osobami z cukrzycą typu 2, szczególną uwagę należy zwrócić na ich szersze potrzeby zdrowotne i społeczne.</p> <p><u>Sila rekomendacji:</u></p> <p><i>Niektóre zalecenia mogą być dane z większą pewnością niż inne. Grupa ds. Tworzenia Wytycznych wydaje zalecenie w oparciu o kompromis między korzyściami i szkodliwością interwencji, biorąc pod uwagę jakość</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>dowodów naukowych leżących u podstaw wydania rekomendacji. Dla niektórych interwencji, Grupa ds. Tworzenia Wytycznych jest przekonana, że biorąc pod uwagę analizowane informacje, większość pacjentów wybrałaby interwencję. Sformułowania użyte w zaleceniach zawartych w niniejszych wytycznych oznaczają pewność, z jaką zalecenie jest dane (siła rekomendacji).</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> Część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów. Szczegółowe informacje na stronie: https://tinyurl.com/y7kpv5ng.</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> brak informacji o źródle finansowania.</p>

HbA1c - hemoglobina glikowana (gl kohemoglobina)

Podsumowanie rekomendacji

Z wytycznych wynika, że leczenie cukrzycy u osób starszych nie różni się znacząco od leczenia młodszych dorosłych, należy jednak zwrócić uwagę na specyficzne problemy osób starszych, takie jak przyjmowanie wielu leków, schorzenia współwystępujące oraz problemy funkcjonalne i poznawcze. W wytycznych wskazano, że w przypadku osób starszych szczególnie należy zwracać uwagę na ryzyko hipoglikemii i w miarę możliwości stosować leki, które w mniejszym stopniu powodują hipoglikemię.

Tylko w jednych spośród odnalezionych wytycznych opisano sposób postępowania w przypadku wystąpienia hipoglikemii (PTD 2017). Z wytycznych tych wynika, iż nie istnieją szczególne zalecenia dotyczące postępowania w hipoglikemii u osób starszych.

Wytyczne PTD 2017 zalecają podskórne lub domięśniowe podanie glukagonu u osób nieprzytomnych lub mających zaburzenia świadomości i/lub niemogących połykać, u których utrudnione jest dożylnie podanie glukozy. Wytyczne zalecają również rozważenie podskórnego lub domięśniowego podania glukagonu u chorego przytomnego i przeszkolenie osób bliskich pacjentowi w zakresie podawania glukagonu.

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Glukagon** – brak rekomendacji.

Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego:

- **Glukagon** – Produkt leczniczy GlucaGen (glukagon) może być stosowany u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65. r.ż.).

3.16.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2018.13), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 39. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Glucagonum									
Glucagen 1 mg HypoKit, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	51,82	54,41	64,35	64,35	ryczałt	3,20	1 mg	3,20

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD/PDD dla produktów leczniczych zawierających:

- Glucagonum: 3,20 zł.

4. Źródła

Wytyczne kliniczne	
Zakażenia bakteryjne	
NPOA 2016	Hryniewicz W., Ozorowski T., Radzikowski A., i wsp., Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego 2016, Narodowy Program Ochrony Antybiotyków
NPOA 2015	Hryniewicz W., Holecki M., Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki zakażeń układu moczowego u dorosłych, Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2015
EAU 2015	Grabe M., Bartoletti R., Bjerklund Johansen T.E., Cai T., et al., Guidelines on Urological Infections European Association of Urology, 2015
IDSA 2014	Stevens D.L., Bisno A.L., Chambers H.F. et al., Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America, Clinical Infectious Diseases
NICE 2014	National Institute for Health and Care Excellence. Pneumonia in adults: diagnosis and management. Clinical guideline, Published: 3 December 2014. nice.org.uk/guidance/cg191
NPOA 2012	Hryniewicz W., Kulig J., Ozorowski T., et al., Stosowanie antybiotyków w wybranych zakażeniach skóry i tkanek miękkich, Warszawa 2012
Zakażenia grzybicze	
SM PTD 2015	Maleszka, R., Adamski, Z., Szepietowski, J., Baran, E. (2015). Leczenie powierzchniowych zakażeń grzybiczych-rekomendacje ekspertów Sekcji Mikologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny, 102(3).
NPOA 2015	Hryniewicz, W., Ozorowski, T. Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków. 2015.
ESCMID 2012	Cornely, O. A., Bassetti, M., Calandra, T., Garbino, J., Kullberg, B. J., Lortholary, O., ... & Bille, J. (2012). ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. Clinical Microbiology and Infection, 18, 19-37.
Zakażenia pasożytnicze	
CDC 2017	Centers for Disease Control and Prevention. Parasites. źródło: https://www.cdc.gov/parasites/ [dostęp 03.04.2018]
ML 2013	Treatment Guidelines from The Medical Letter ,Vol. 11 (Suppl), 2013 Źródło: https://secure.medicalletter.org/article-share?a=143a&p=tg&t=issue&n=12862&i=143&cannotaccesstitle=1 [dostęp 10.04.2018]
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego)	
ECCO EFCA 2017	Leone S, Samhan-Arias A., Ben-Schachar J., et al. Wytyczne ECCO-EFCCA dla pacjentów chorujących na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, ECCO EFCCA patient guidelines on ulcerative Cilitis (UC), 2017
PTGE 2015/2013	Eder P, Łodyga M, Łykowska-Szuber L i wsp. Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, Prz Gastroenterol 2013, 8 (1): 1-20 Aktualizacja: Łodyga M, Eder P, Bartn k W i wsp. New pharmaceuticals in inflammatory bowel disease. Prz Gastroenterol 2015; 10 (2): 57–60.
NICE 2013	Ulcerative colitis: management Clinical guideline Published: 26 June 2013 nice.org.uk/guidance/cg166
RZS	
EULAR 2016	Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J., EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update, Ann Rheum Dis. 2017 Jun;76(6):960-977
NICE 2015	114. NICE, Rheumatoid arthritis in adults: management; Clinical guideline cg79, Published: 25 February 2009 (last update: December 2015)
Brak apetytu w nowotworach	
ESPEN 2017	Arends J. et. al ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clinical Nutrition 36 (2017) 11-48. http://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(16)30181-9/pdf
PTOK 2013	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Leczenie wspomagające. źródło: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_16_Leczenie%20wspomagajace.pdf [dostęp 09.04.2018]

Neutropenia	
ESMO 2016	Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. <i>Annals of Oncology</i> 27 (Supplement 5): v111–v118, 2016. Źródło: http://www.esmo.org/Guidelines/Supportive-and-Palliative-Care/Management-of-Febrile-Neutropaenia [dostęp 9.04.2018]
PTOK 2013	red. Potemski P, Krzakowski M. Leczenie wspomagające, w: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013 r. źródło: http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_16_Leczenie%20wspomagajace.pdf [dostęp 09.04.2018]
NICE 2012	National Institute for Health and Clinical Excellence. Neutropenic sepsis: prevention and management of neutropenic sepsis in cancer patients. CG151 London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2012 (aktualizacja 2015). źródło: https://www.nice.org.uk/guidance/cg151/resources/neutropenic-sepsis-prevention-and-management-in-people-with-cancer-pdf-35109626262469 [dostęp 09.04.2018]
Ból i ból neuropatyczny	
NICE 2017	Longson, D. "Neuropathic pain—pharmacological management: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings." NICE clinical guideline 173 (2013).
NICE 2016	Longson, D. "Palliative care for adults: strong opioids for pain relief." NICE clinical guideline 140 (2016). źródło: https://www.nice.org.uk/guidance/cg140 [dostęp 09.04.2018]
EPF 2016	O'Brien, Tony, et al. "European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management." <i>European Journal of Pain</i> 21.1 (2017): 3-19.
PTBB 2015	Dobrogowski, J., et al. "Zasady stosowania silnie działających opioidów u pacjentów z bólem przewlekłym pochodzenia nienowotworowego—przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego towarzystwa badania bólu, Polskiego towarzystwa neurologicznego i Polskiego towarzystwa Medycyny rodzinnej." <i>Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej</i> (2015): 9-30.
PTBB 2014	Szczudlik, Andrzej, et al. "Rozpoznanie i leczenie bólu neuropatycznego: przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Towarzystwa Neurologicznego—część druga." <i>Część pierwsza i druga. Ból</i> 14 (2014): 8-21.
PTOK 2013	Jarosz, Jerzy, et al. "Postępowanie w bólach nowotworowych." W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych (2013): 625-637. Źródło: http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_17_Postepowanie%20w%20bolach%20nowotworowych.pdf [dostęp 09.04.2018]
ESMO 2012	Ripamonti, C. I., et al. "Management of cancer pain: ESMO clinical practice guidelines." <i>Annals of oncology</i> 23.suppl_7 (2012): vii139-vii154. źródło: http://www.esmo.org/Guidelines/Supportive-and-Palliative-Care/Management-of-Cancer-Pain [dostęp 09.04.2018]
Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa	
ARIA 2017	Hellings PW, Klimek L, Kowalski S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines – 2016 Revision, <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> (2017), doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
AAO 2015	Seidman M.D., Gurgel R.K., Lin S.Y., Schwartz S.R., et al., Clinical Practice Guideline: Allergic Rhinitis, <i>Otolaryngology—Head and Neck Surgery</i> 2015, Vol. 152(1S) S1–S43.
KLRP 2012	Samoliński B., Świerczyńska-Krępa M., Gurda-Duda A., Zasady postępowania w alergicznym nieżycie nosa, <i>Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce</i> , Łódź 2012.
Astma i POChP	
GINA 2018	Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018. źródło: www.ginasthma.org [dostęp 06.04.2018]
GOLD 2018	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2018 Report
NICE 2018	http://pathways.nice.org.uk/pathways/chronic-obstructive-pulmonary-disease [dostęp 06.04.2018]
NICE 2017	National Institute for Health and Clinical Excellence. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management. NICE guideline. Published: 29 November 2017 źródło: nice.org.uk/guidance/ng80 [dostęp 06.04.2018 r.]
PTChP 2014	Śliwiński P, Górecka D, Jassem E, Pierzchała W. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). <i>Pneumonol. Alergol. Pol.</i> 2014; 82 (3): 227-263
Niedobory potasu	

NPCP 2000	Cohn JN, Kowey PR, Whelton PK, et al. New guidelines for potassium replacement in clinical practice. A contemporary review by the National Council on Potassium in Clinical Practice. Arch Intern Med. 2000;160:2429-36.
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	
KP 2017	Witold Tomkowski, Paweł Kuca, Tomasz Urbanek, Dariusz Chmielewski, Zbigniew Krasieński, Piotr Pruszczyk, Jerzy Windyga, Grzegorz Oszkiniś, Arkadiusz Jawień, Janusz Burakowski, Małgorzata Dybowska, Jan Kęsik, Tomasz Zubilewicz. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa — wytyczne profilaktyki, diagnostyki i terapii. Konsensus Polski 2017. Acta Angiol, Vol. 23, No. 2 pp. 73–113 Copyright 2017 Via Medica.
NICE 2018	National Institute for Health and Clinical Excellence. Apixaban for the treatment and secondary prevention of deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism. Technology appraisal guidance Updated 2018.
ESC 2014	Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). European Heart Journal (2014) 35, 3033.
Stany zapalne oka	
PTO/AAO 2013	American Academy of Ophthalmology Cornea/External Disease Panel. Preferred Practice Pattern Guidelines. Dry Eye Syndrome. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2013. źródło: https://www.aaopt.org/preferred-practice-pattern/dry-eye-syndrome-ppp--2013 [data: 09.04.2018 r.]
COO 2018	The College of Optometrists, Uveitis (anterior, acute and recurrent). źródło: https://www.college-optometrists.org/guidance/clinical-management-guidelines/uveitis-anterior-acute-and-recurrent-.html [data: 09.04.2018 r.]
Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy	
NICE 2014/2017	NICE. Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. https://www.nice.org.uk/guidance/cg184 [dostęp 04.04.2017] Aktualizacja rozdziału dotyczącego choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy: https://www.nice.org.uk/guidance/cg184/ifp/chapter/peptic-ulcer [dostęp 04.04.2017]
KLRP 2016	Mach T, Zwolińska-Wcisło M, Palka M. Zasady postępowania w dyspepsji, chorobie wrzodowej i infekcji <i>Helicobacter pylori</i> . Kolegium Lekarzy Rodzinnych. Kraków 2016. źródła: https://klrwp.pl/strona/174/wytyczne-h-pylori/pl [dostęp 04.04.2017]
Maastricht IV/Florence Consensus 2016	Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut 2016;0:1–25.
PTG 2014	Bartnik W., Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące diagnostyki i leczenia zakażenia <i>H.pylori</i> , Medycyna Praktyczna 5/2014
Niedoczynność tarczycy	
ATA 2014	Jonklaas J., Bianco A.C., Bauer A.J., Burman K.D., Cappola A.R., Celi F.S., Cooper D.S., Kim B.W., Peeters R.P., Rosenthal M.S., Sawka A.M.: Guidelines for the treatment of hypothyroidism prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Thyroid. 2014 Dec 1; 24(12): 1670–1751.
ETA 2013	Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. Eur Thyroid J 2013;2:215-28.
Cukrzyca	
IDF 2017	International Diabetes Federation. Recommendations For Managing Type 2, Diabetes In Primary Care, 2017. www.idf.org/managing-type2-diabetes
NICE 2017	National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. Published: 2 December 2015. Last updated May 2017
PTD 2017	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2017 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Diabetologia kliniczna 2017; tom 3 (Supl. A).
Pozostałe źródła	
Abdulaal 2015	Abdulaal, M. R., Abiad, B. H., & Hamam, R. N. (2015). Uveitis in the aging eye: incidence, patterns, and differential diagnosis. Journal of ophthalmology, 2015.
Antczak 2010	Wielka interna – Pulmonologia, Adam Antczak, Medical Tribune Polska, Warszawa 2010, wyd. 1
AOTMiT-OT-434-25/2015	AOTMiT. Sukralfat – dostępny w aptece na receptę w całym zakresie wskazań i przeznaczeń. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności dalszej refundacji, braku podstaw do dalszej refundacji bądź zmiany zakresu refundacji. Raport nr: AOTMiT-OT-434-25/2015.
AOTMiT-OT-4350-31/2015	AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Nasometin (furoinian mometazonu) we wskazaniu: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTMiT-OT-4350-31/2015.

AWA Humira 2018	Wniosek o objęcie refundacją leku Humira (adalimumab) w programie lekowym: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”, AWA nr OT.4331.1.2018
AWA Voriconazol 2015	Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Voriconazol Polpharma (voriconazol) we wskazaniach: inwazyjna aspergiloza, kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, ciężkie, oporne na flukonazol zakażenia inwazyjne Candida (w tym C. krusei), ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez Scedosporium spp. i Fusarium spp., AWA nr AOTMiT-OT-4350-16/2015
Bensenor 2012	Bensenor I., Olmos r., Lotufo P.: Hypothyroidism in the elderly: diagnosis and management. Clin Interv Aging. 2012; 7: 97–111
Biliński 2008	Biliński, P., Seferyńska, I., Warzocha, K. (2008). Diagnostyka i leczenie układowych zakażeń grzybiczych w onkohematologii. Onkologia w Praktyce Klinicznej, 4(1), 15-24.
Dzieltczenia 2013	Dzieltczenia J. Profilaktyka neutropenii u pacjentów w wieku podeszłym. Acta Haematologica Polonica 2013, 44(2): 124-129. Źródło: http://phtit.pl/Acta_Haematologica_Polonica,neutropeniabr_goraczka_neutropenicznabr_czynnikiwzrostu_granulocytow,713.html [dostęp 09.04.2018]
Flis 2012	Grzybica skóry. Medycyna praktyczna [źródło: https://dermatologia.mp.pl/choroby/chorobyskory/73239,grzybice-skory] [dostęp: 9.04.2018]
FUNGINOS 2006	Wytyczne Fungal Infection Network of Switzerland “Treatment options of invasive fungal infections in adults”, 2006
Gajewski 2017	Gajewski P. (red). Interna Szczeklika 2017., Filipowicz-Sosnowska A., Choroby układowe tkanki łącznej. Reumatoidalne zapalenie stawów. Medycyna Praktyczna, Kraków, 2017, str. 1958-1973
GBD 2016	Global Burden of Disease Study 2016 (GBD 2016) Disability Weights. Źródło: http://ghdx.healthdata.org/record/global-burden-disease-study-2016-gbd-2016-disability-weights [dostęp 29.03.2018 r.]
Hadaś 2014	Hadaś E., Derda M.: Pasożyty – zagrożenie nadal aktualne. Probl Hig Epidemiol 2014, 95(1): 6-13
Jabłońska 2008	Jabłońska, S., Majewski, S. (2008). Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową. Wydawnictwo Lekarskie PZWL.
Kanski 2013	Kanski J.J., Bowling B. Okulistyka kliniczna, Elsevier Urban&Partner, Wydanie III, Wrocław 2013.
Kim 2017	Kim Ml. Hypothyroidism in the Elderly. [Updated 2017 Mar 15]. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Źródło: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279005/ [dostęp: 05.04.2018]
Kłapeć 2012	Kłapeć T, Cholewa A. Zagrożenia dla zdrowia związane ze stosowaniem nawozów organicznych i organiczno-mineralnych. Med Og Nauk Zdr. 2012; 18(2): 131-136.
Kłęk 2014	Kłęk S. Zaburzenia odżywiania i zasady postępowania żywieniowego. W: Krzakowski M., Potemski P. et al. Onkologia Kliniczna Tom I. Via Medica Gdańsk 2014
Korzeniowska 2011	Korzeniowska K., Cieśliewicz A., Jabłeczka A.: Zaburzenia gospodarki potasowej (część I) Hipokaliemia polekowa – przypadki zarejestrowane przez Regionalny Ośrodek Monitorowania Działań Niepożądanych Leków w Poznaniu. Farmacja Współczesna 2011; 4: 66-72
Korzeniowska 2011	Korzeniowska K., Cieśliewicz A., Jabłeczka A.: Zaburzenia gospodarki potasowej (część I) Hipokaliemia polekowa – przypadki zarejestrowane przez Regionalny Ośrodek Monitorowania Działań Niepożądanych Leków w Poznaniu. Farmacja Współczesna 2011; 4: 66-72
Kostka 2009	Kostka T, Koziarska-Rosińska M (red). Choroby wieku podeszłego. PZWL Warszawa 2009.
Mount 2017	https://www-1.uptodate-1.com-100022c710bf1.han3.wum.edu.pl/contents/clinical-manifestations-and-treatment-of-hypokalemia-in-adults?search=hypokalemia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 [dostęp: 04.04.2018]
Murray 2011	Murray, Patrick R. Mikrobiologia. Elsevier Urban & Partner, 2011.
Niżankowska 2007	Niżankowska M.H., Okulistyka. Podstawy kliniczne., Wyd. I, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2007.
OPR 11/2015	Opinia Rady Przejrzystości nr 11/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. źródła: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/286/ORP/U_2_13_150112_opinia_11_dalteparinum_natricum_off_label.pdf [dostęp 05.04.2018]
OPR 19/2017	Opinia Rady Przejrzystości nr 19/2017 z dnia 23 stycznia 2017 roku źródło: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/009/ORP/U_3_27_170123_opinia_19_enoxaparinum_natricum_off_label.pdf [dostęp 05.04.2018]

OPR 20/2017	Opinia Rady Przejrzystości nr 20/2017 z dnia 23 stycznia 2017 roku. źródło: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/009/ORP/U_3_28_170123_opinia_20_nadroparinum_cal_cicum_off_label.pdf [dostęp 05.04.2018]
OPR 229/2015	Opinia Rady Przejrzystości Nr 229 /2015 z dnia 16 listopada 2015 r. Źródło: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/152/ORP/U_34_360_151116_opinia_229_filgrastinum_off_label.pdf [dostęp 06.04.2018]
ORP 10/2015	Opinia Rady Przejrzystości nr 10/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. źródło: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/290/ORP/U_2_12_150112_opinia_10_nadroparinum_cal_cicum_off_label.pdf [dostęp 05.04.2018]
ORP 17/2016	Opinia Rady Przejrzystości nr 17/2016 z dnia 25 stycznia 2016 roku źródło: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/026/ORP/U_3_24_160125_opinia_17_carbamazepinum_gabapentinum_ketoprofenum_off_label.pdf [dostęp 06.04.2018]
ORP 18/2017	Opinia Rady Przejrzystości nr 18/2017 z dnia 23 stycznia 2017 roku. źródło: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/009/ORP/U_3_26_170123_opinia_18_dalteparinum_natricum%20off_label.pdf [dostęp 05.04.2018]
ORP 22/2016	Opinia Rady Przejrzystości nr 22/2016 z dnia 25 stycznia 2016 roku. źródło: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/036/ORP/U_3_29_160125_opinia_22_delteparinum_eno_xaparinum_nadroparinum_off_label.pdf [dostęp 05.04.2018]
ORP 399/2013	Opinia Rady Przejrzystości nr 399/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. źródło: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/350/ORP/U_42_656_131230_opinia_399_gabapentinum_art40.pdf [dostęp 06.04.2018]
ORP 9/2015	Opinia Rady Przejrzystości nr 9/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. źródła: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/158/REK/RP_9_2016_Hitoff.pdf [dostęp 05.04.2018]
OT.431.10.2017	AOTMiT. Nalcrom (Natrii cromoglicas), kapsułki á 100 mg we wskazaniach: alergia pokarmowa, atopowe zapalenie skóry (AZS), zapalenie jelit. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Nr: OT.431.10.2017.
OT.434.25.2016	AOTMiT. Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia. Nr: OT.434.25.2016.
OT.434.29.2017	AOTMiT. Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia. Nr: OT.434.29.2017
OT.434.55.2016	AOTMiT. Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia. Nr: OT.434.55.2016.
OT.4350.6.2016	AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Metmin (furoinian mometazonu) we wskazaniu: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4350.6.2016.
PPZ	Unia Europejska, Fundusze Europejskie, Ogólnopolski program profilaktyki pierwotnej i wczesnego wykrywania reumatoidalnego zapalenia stawów, Program polityki zdrowotnej, okres realizacji: 2016-2020
PTGE 2013	Eder P, Łodyga M, Łykowska-Szuber L i wsp. Wytuczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, Prz Gastroenterol 2013, 8 (1): 1-20
Radwan 2016	Radwan P, Radwan K. Nieswoiste choroby zapalne jelit u osób w podeszłym wieku. Gastroenterologia Kliniczna 2016, tom 8, nr 1, 27–35.
Rogalski 2010	Rogalski, P. (2010). Kandydoza przewodu pokarmowego – fakty i mity. Gastroenterologia Kliniczna. Postępy i Standardy, 2(3), 87-97.
Rosenthal 2009	Rosenthal T., Naughton B., Williams M., Geriatria, Wyd. I, Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2009.
RP 154/2014	Rekomendacja nr 154/2014 z dnia 23 czerwca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych. źródło: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/080/REK/RP_154_2014_Ult_bro_breezhaler.pdf [dostęp 04.04.2018]
RP 32/2016	Rekomendacja nr 32/2016 z dnia 10 czerwca 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. źródło: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/099/REK/RP_32_2016_Spiolto.pdf [dostęp 05.04.2018]

RP 34/2016	Rekomendacja nr 34/2016 z dnia 14 czerwca 2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji źródło: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/098/REK/RP_34_2016_Metmin.pdf [dostęp 06.04.2018]
RP 37/2015	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 37/2015 z dnia 7 maja 2015 roku źródło: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/039/REK/RP_37_2015_Lyrica.pdf [dostęp 06.04.2018]
RP 8/2016	Rekomendacja nr 8/2016 z dnia 1 lutego 2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji źródło: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/161/REK/RP_8_2016_Nasometin.pdf , Rekomendacja Prezesa Agencji nr 34/2016 [dostęp 06.04.2018]
Smoleńska 2010	Smoleńska Ż, Zdrojewski Z. Odmienności w przebiegu chorób reumatycznych u osób w podeszłym wieku. Geront. Pol. 2010; 18, 4: 169–175.
Staniszewska 2014	Staniszewska, M., Bondaryk, M., Kowalska, M., Magda, U., Łuka, M., Ochal, Z., & Kurzątkowski, W. (2014). Patogeneza i leczenie zakażeń Candida spp. Postępy Mikrobiologii, 53(3), 229-240.
Szczeklik 2014	Gajewski, P. (2014). Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych.
Szczeklik 2017	Gajewski P. (red): Interna Szczeklika 2017. Medycyna Praktyczna, Kraków 2017.
Szczeklik 2017	Gajewski, P. (2017). Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych.
SZE PTG 2008	Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, w sprawie leczenia ostrego i nawrotowego zapalenia pochwy i sromu. Ginekol Pol 2008, 79, 638-652.
SZE PTG 2011	Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, dotyczące etiopatogenezy i leczenia nawrotowej postaci drożdżakowego zapalenia pochwy i sromu. Ginekol Pol 2011, 82, 869-873.
Szetela 2011	Szetela B. Parazytozy – epidemiologia i rozpoznanie. źródło: https://infekcje.mp.pl/problemywpraktyce/63920,parazytozy-epidemiologia-i-rozpoznanie [dostęp: 9.04.2018]
Trzmiel 2011	Trzmiel, D., Lis-Swiety, A., Bergler-Czop, B. (2011). Klinika zakażeń grzybiczych skóry i jej przydatków w praktyce lekarza rodzinnego-problem ciągle aktualny. Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu, 17(4).
Westerberg 2015	Westerberg DP, Voyack MJ. Grzybica paznokci. Obecne trendy w diagnostyce i leczeniu. 30.04.2015. źródło: https://www.mp.pl/medycynarodzinnna/artykuly/119505,grzybica-paznokci-obecne-trendy-w-diagnostyce-i-leczeniu [dostęp: 9.04.2018]
WHO 2016	Disease burden, 2000–2015. źródło: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html [dostęp 29.03.2018 r.]

5. Załączniki

- Zał. 1. Aneks do opracowania w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia – Ocena punktowa poszczególnych elementów zlecenia