



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Calciumfolinat Hexal (folinian wapnia)
we wskazaniu:
toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza wrodzona,
toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego
w przebiegu zakażenia wirusem HIV,
hiperhomocysteinemia.**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.17.2022

Data ukończenia: 27 października 2022 r.

Wykaz skrótów

AAP	American Academy of Pediatrics
ADRs	działania niepożądane (ang. Adverse Drug Reactions)
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. Adverse Events)
Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIDS	Zespół nabytego niedoboru odporności (ang. acquired immunodeficiency syndrome)
ART	terapia antyretrowirusowa (ang. antiretroviral therapy)
bd	brak danych
BSC	najlepsza terapia podtrzymująca (ang. best supportive care)
BSH	The British Society for Hematology
CDCP	Centers for Disease Control and Prevention
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EACS	European AIDS Clinical Society
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EHOD	European network and registry for homocystinurias and methylation defects
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
HAART	terapia antyretrowirusowa (ang. highly active antiretroviral therapy)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus)
IDSAHTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
HUS	zespół hemolityczno-mocznicowy
IDSA	Infectious Diseases Society of America
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2021 poz. 1977, z późn. zm.)
MD	średnia różnica (ang. Mean Difference)
MRI	obrazowanie rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance imaging)
MTHFR	mutacja genu MTHFR
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIZP PZH	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PLC	placebo
PSSE	Powiatowa Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna
PTN AIDS	Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS
RCT	badanie kliniczne z randomizacją z grupą kontrolną (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. Risk Difference);
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. Serious Adverse Events)
SD	odchylenie standardowe

TEAEs	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment-emergent adverse events)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TE	toksoplazmatyczne zapalenie mózgu
tHcy	całkowita homocysteina (ang. total homocysteine)
TMP-SMX	trimetoprim-sulfametoksazol (ang. trimethoprim-sulfamethoxazole)
TK	tomografia komputerowa
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

Spis treści

Wykaz skrótów	2
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
2.1. Korespondencja w sprawie	7
3. Problem zdrowotny	10
3.1. Problem zdrowotny.....	10
3.1.1. Toksoplazmoza.....	10
3.1.2. Hiperhomocysteinemia	13
3.2 Liczebność populacji	15
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	19
4.1. Technologia oceniana	19
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	23
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	27
5. Opinie ekspertów klinicznych	29
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych	30
6.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej	30
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	39
7. Wskazanie dowodów naukowych	40
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	40
7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	40
7.2.1. Badania wtórne. Wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa	42
7.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	47
7.3.1. Toksoplazmoza.....	47
7.3.2. Hiperhomocysteinemia	47
7.4. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa	51
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	53
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	53
8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce.....	53
9. Kluczowe informacje i wnioski	56
10. Źródła.....	62
11. Załączniki.....	64
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	64
11.2. Uzupełniające strategie wyszukiwania publikacji	68

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: firm farmaceutycznych, których dane m.in. o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (t.j. Dz. U. 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (t.j. Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)	15.09.2022
i znak pisma zlecającego	PLD.45340.2299.2022.1.AK

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- Calciumfolinat Hexal, folinian wapnia, kapsułki 15 mg, sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2021 poz. 1977 z późn. zm.).

Typ zlecenia: art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.).

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowana technologia medyczna:

- Calciumfolinat Hexal, folinian wapnia, kapsułki 15 mg.

Do finansowania we wskazaniach:

- toksoplazmoza oczna,
 - toksoplazmoza wrodzona,
 - toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia wirusem HIV,
 - hiperhomocysteinemia.
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 14.09.2022 r., znak PLD.45340.2299.2022.1.AK (data wpływu do AOTMiT: 15.09.2022 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calciumfolinat Hexal, folinian wapnia, kapsułki 15 mg, we wskazaniach: toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia wirusem HIV, hiperhomocysteinemia.

Produkt leczniczy Calciumfolinat Hexal (folinian wapnia) sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dn. 6 września 2001 roku Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 1977 z późn. zm.) tzn. na podstawie recepty oraz zapotrzebowania wystawionego przez lekarza w podmiocie wykonującym działalność leczniczą na produkt leczniczy stosowany w podmiocie wykonującym działalność leczniczą lub na produkt leczniczy stosowany poza podmiotem wykonującym działalność leczniczą, którego zasadność wystawienia została potwierdzona przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego preparatu, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Produkt taki jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

Wraz ze Zleceniem MZ Agencji przekazano następujące informacje:

„Cena produktu leczniczego Calciumfolinat Hexal, kapsułki 15 mg wynosi około 1400,00 zł za opakowanie zawierające 90 kapsułek. Jest to szacunkowa cena brutto leku.

Dodatkowo Minister Zdrowia wskazuje, że w 2022 r. wydał łącznie trzy zgody na refundację leku Calciumfolinat Hexal, w ilości 22 opakowań. Dodatkowo należy wskazać, że w 2022 r. Minister Zdrowia wydał również 4 zgody na sprowadzenie oraz refundację innych leków zawierających substancję czynną folinian wapnia (Leucovorin – 2 zgody oraz Calcium folinate (Hospira) – 2 zgody).

Zgodnie z danymi dostępnymi w Systemie Obsługi Importu Docelowego, w analizowanych wskazaniach sprowadzane i refundowane są następujące produkty lecznicze oraz środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- w różnych postaciach toksoplazmozy – Daraprim, Sulfadiazyna Reig Jofre, Adiazine;
- w hiperhomocysteinemii – preparaty hydroksokobalaminy (Hydroxocobalamine Sterop, Hydroxocobalamin, Vitamin B12 Depot) oraz środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego z rodziny HCU (m.in. HCU Anamix Infant, HCU Anamix Junior, HCU Cooler, HCU Lophlex,), Milupa Hom-2 Prima, Milua Hom-2 Secunda.”

W związku z informacją przekazaną przez Ministerstwo Zdrowia wraz ze zleceniem o dotychczasowym przebiegu leczenia pacjentów w analizowanych wskazaniach, dnia 30.09.2022 wystosowano pismo do MZ z prośbą o przekazanie dodatkowych danych odnośnie liczebności populacji pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) i kosztów leków sprowadzanych w ramach importu docelowego związanych z ich leczeniem.

W odpowiedzi na pismo Ministerstwo Zdrowia poinformowało, że:

1. „W latach 2019–2022 Minister Zdrowia wydał zgodę na sprowadzenie oraz refundację leku Daraprim (pirymetamina) na potrzeby 254 pacjentów, na łączną kwotę około 172 670 zł netto.
2. W analogicznym okresie Minister Zdrowia wydał zgodę na sprowadzenie oraz refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną sulfadiazyna na potrzeby 206 pacjentów, na łączną kwotę około 247 000 zł netto.
3. Biorąc pod uwagę fakt, iż w leczeniu toksoplazmozy sulfadiazyna stosowana jest w skojarzeniu z pirymetaminą, podaną powyżej populację 206 pacjentów należy traktować jako populację stosującą terapię skojarzoną z zastosowaniem sulfadiazyny oraz pirymetaminy.
4. W latach 2019 – 2022 Minister Zdrowia wydawał zgody na sprowadzenie oraz refundację leków oraz środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanych w leczeniu hiperhomocysteinemii na potrzeby 34 pacjentów, z których zdecydowana większość leczona była z powodu homocystynurii, tj. wskazania nieujętego w zleceniu PLD.45340.2299.2022.1.AK.

Jedynie u dwóch pacjentów hiperhomocysteinemia powiązana była z defektem metabolizmu kobalaminy. Należy jednocześnie zaznaczyć, że u wszystkich powyższych pacjentów hiperhomocysteinemia miała związek z wrodzonymi chorobami, mającymi charakter defektów metabolicznych.

Łączna kwota przeznaczona na finansowanie leków i środków spożywczych specjalnego przeznaczenia stosowanych w leczeniu hiperhomocysteinemii (włączając w to homocystynurię) przekracza 4,5 mln zł. W przypadku wyłączenia z analizowanego okresu pacjentów z homocystynurią, kwota przeznaczona na refundację leków i środków spożywczych finansowanych w powyższych wskazaniach wynosi około 180 tys. zł netto, z których około 45 tys. zł przypada na finansowanie produktów leczniczych.

5. W latach 2019 – 2022 Minister Zdrowia wydał zgody na sprowadzenie i refundację preparatów folinianu wapnia na potrzeby 15 pacjentów. Należy jednocześnie zaznaczyć, że folinian wapnia finansowany jest w ramach procedury importu docelowego od 2022 r.
6. Łącznie w okresie 2019 – 2022 wnioski o sprowadzenie z zagranicy wskazanych leków lub środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego złożyło łącznie około 320 pacjentów; jeden pacjent nie otrzymał zgody na sprowadzenie preparatu folinianu wapnia; brak zgody na refundację dotyczył głównie leków stosowanych w terapii toksoplazmozy i miał charakter jednostkowych przypadków – dotyczył on około 15 pacjentów, którzy nie spełnili wymagań formalnych lub nie zastosowali wymaganych alternatywnych technologii medycznych.”

Na podstawie powyższej korespondencji przyjęto, że w niniejszym opracowaniu omawiane będzie wskazanie: hiperhomocysteinemia związana z wrodzonymi chorobami, mającymi charakter defektów metabolicznych.

Komentarz Analityka Agencji

Zgodnie z art. 39 ust. 3 ustawy o refundacji lek nieposiadający pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub niedostępny w obrocie na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej i sprowadzany z zagranicy (...) na warunkach i w trybie określonych w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, (...) mogą być wydawane po wniesieniu przez świadczeniobiorcę opłaty ryczałkowej, o której mowa w art. 6 ust. 2 pkt 2, za opakowanie jednostkowe, pod warunkiem wydania zgody na ich refundację przez ministra właściwego do spraw zdrowia.

Na podstawie rejestru produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej URPL¹ można wskazać, że w Polsce zarejestrowany jest produkt leczniczy Calciumfolinat-Ebewe (folinian wapnia), kaps. twarde, 15 mg. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ na dzień 01.11.2022 r. folinian wapnia w postaci doustnej nie jest refundowany, finansowane ze środków publicznych są preparaty przeznaczone do podawania parenteralnego.

Według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22.08.2022 r.² (nieaktualny) ws. wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.09.2022 r. lek Calciumfolinat-Ebewe (opak. po 20 szt.) był refundowany w zakresie zgodnym z załącznikiem C.0.02. (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji), z poziomem odpłatności dla pacjenta „bezpłatny” i ceną hurtową brutto wynoszącą 22,68 PLN.

W ChPL Calciumfolinat-Ebewe określono, że folinian wapnia wskazany jest do stosowania:

- w celu zmniejszenia toksyczności i neutralizowania działania antagonistów kwasu foliowego, takich jak metotreksat stosowany w terapii cytotoksycznej oraz w przypadku przedawkowania antagonistów kwasu foliowego, u dorosłych i dzieci. W przypadku terapii cytotoksycznej procedura ta jest zwykle określana jako „Leczenie ochronne folinianem wapnia”;
- jednocześnie z 5-fluorouracylem w terapii cytotoksycznej.

Biorąc pod uwagę powyższe można stwierdzić, że wskazania do stosowania folinianu wapnia, które było objęte refundacją nie odnosiło się do wskazań, które dot. Zlecenie MZ i są omawiane w niniejszym opracowaniu. Powyższe stwierdzenie dotyczy także obecnie finansowanych preparatów przeznaczonych do podawania parenteralnego.

¹ <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp: 03.10.2022 r.]

² <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-sierpnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2022-r> [dostęp: 26.10.2022 r.]

Zgodnie z raportem refundacyjnym za okres styczeń–czerwiec 2022 r.³ w pierwszym półroczu bieżącego roku ze środków publicznych wydano 71,07 PLN na refundację produktu leczniczego Calciumfolinat-Ebewe kaps., co odpowiada w przybliżeniu trzem opakowaniom tego leku. Natomiast w raporcie refundacyjnym za okres styczeń-grudzień 2021 r.⁴ wskazano, że całkowity koszt poniesiony na refundację produktu leczniczego Calciumfolinat-Ebewe kaps. wyniósł 104,86 PLN, co odpowiada w przybliżeniu refundacji pięciu opakowań tego leku.

Wyszukiwanie hasła „Calciumfolinat-Ebewe” na portalu www.gdziepolek.pl zwraca wynik „Brak aptek z produktem na stanie dla wybranej lokalizacji.” (jako lokalizacja wybrano „Polska”). Natomiast wyszukiwanie leku „Calciumfolinat-Ebewe” w wyszukiwarce tańszych zamienników bazy OSOZ⁵ (Ogólnopolski System Ochrony Zdrowia), wskazuje, że średnia cena rynkowa wyliczana na podstawie trzech ostatnich miesięcy wynosi 304,08 PLN za opak. po 20 kaps.

Niska wartość ponoszona na refundację leku Calciumfolinat-Ebewe kaps. wg danych NFZ, brak leku w aptekach zgodnie z portalem www.gdziepolek.pl oraz wysoki koszt (względem CHB z Obwieszczenia MZ) raportowany z bazy OSOZ wskazuje na prawdopodobną niedostępność w obrocie na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej leku Calciumfolinat Ebewe kaps. twarde, 15 mg.

³ <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8256.html> [dostęp: 03.10.2022 r.]

⁴ <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8147.html> [dostęp: 03.10.2022 r.]

⁵ <https://www.osoz.pl/osoz-www/leki/tanszeZamienniki/szukaj> [dostęp: 03.10.2022 r.]

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

3.1.1. Toksoplazmoza

ICD-10: Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

B58 Toksoplazmoza

B58.0 Okulopatia toksoplazmozowa

B58.1 Toksoplazmozowe zapalenie wątroby (K77.0)

B58.2 Toksoplazmozowe zapalenie opon mózgowych i mózgu (G05.2)

B58.3 Toksoplazmoza płucna (J17.3)

B58.8 Toksoplazmoza z zajęciem innych narządów

B58.9 Toksoplazmoza, nie określona

P37.1 - Wrodzona toksoplazmoza

Źródło: <http://www.onkologia-online.pl/icd10/index/729.toksoplazmoza>; http://onkologia-online.pl/icd10/show/6580.wrodzona_toksoplazmoza [dostęp: 13.10.2022 r.]

Etiopatogeneza

Toksoplazmoza (łac. toxoplasmosis, ang. toxoplasmosis) jest pasożytniczą chorobą ludzi i innych zwierząt spowodowaną zarażeniem pierwotniakiem *Toxoplasma gondii*.

T. gondii to bezwzględny pasożyt wewnątrzkomórkowy o złożonym cyklu życiowym. Wymienia się trzy podstawowe postaci rozwojowe: tachyzoit, cystę tkankową i oocystę. Rozwój płciowy pasożyta zachodzi w komórkach nabłonka błony śluzowej jelita cienkiego żywiciela ostatecznego – kota domowego i innych kotowatych, z kolei rozwój bezpłciowy w tkankach żywicieli pośrednich – ssaków (w tym człowieka) i niektórych gatunków ptaków. U zarażonej osoby z prawidłową odpornością tworzą się cysty tkankowe (głównie w mięśniach i mózgu) zawierające żywe, powoli dzielące się postaci pierwotniaka, które utrzymują się w ludzkim organizmie przez całe życie.

Rezerwuarem pasożyta są koty i inne kotowate, a do zarażenia człowieka dochodzi poprzez:

- pożywienie (warzywa, owoce), wodę i ręce zanieczyszczone oocystami wydalonymi z kałem kota;
- spożycie surowego lub niedogotowanego mięsa zarażonych zwierząt zawierającego cysty pierwotniaka (najczęściej wieprzowego i baraniego);
- przekazanie tachyzoitów od kobiety ciężarnej do płodu przez łożysko podczas parazytemii (zarażenie wertykalne, wyłącznie podczas zarażenia pierwotnego);
- przypadkowy kontakt z tachyzoitami (rzadko przetoczenie krwi lub produktów krwiopochodnych – głównie koncentratu leukocytów, przeszczepienie narządów, zarażenie laboratoryjne).

Po przebyciu toksoplazmozy, w okresie immunosupresji, możliwa jest reaktywacja zarażenia na skutek pękania cyst tkankowych i przekształcania się uśpionych w nich postaci w inwazyjne tachyzoity (inwazja endogenna).

Do pozostałych czynników ryzyka zarażenia należą: kontakt z produktami spożywczymi skażonymi odchodami kotów (warzywa, woda), spożywanie surowego mięsa (np. tatar, „metka”) i niepasteryzowanego mleka, kontakt z kotami i ze skażoną ziemią (ogród, rośliny balkonowe). Czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu (postać uogólniona, oczna) są: stany zmniejszenia odporności o dowolnej przyczynie (szczególnie immunosupresja po przeszczepieniu narządów), chemioterapia nowotworów złośliwych, leczenie immunosupresyjne z innych powodów, zakażenie HIV (toksoplazmoza narządu wewnętrznego wskazuje na AIDS) oraz okres płodowy.

Okres wylęgania postaci nabytej wynosi od 2 tygodni do 2 miesięcy (średnio 4 tygodnie). Parazytemia trwa od 1 do 3 tygodni. Ryzyko zarażenia płodu wynosi 17–25% w I trymestrze ciąży, 25–54% w II trymestrze i 60-90% w III trymestrze. Chory nie zaraża kontaktujących się z nim osób.

Epidemiologia

Toksoplazmoza jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych inwazji pasożytniczych i chorób odzwierzęcych, która występuje endemicznie na całym świecie. Ze względu na poważne następstwa zarażenia dla płodu szczególną grupą ryzyka są seronegatywne kobiety w ciąży (w Polsce ~50% ciężarnych). Częstość toksoplazmozy wrodzonej w Polsce wynosi 1-2/1000 noworodków.

Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Przebieg kliniczny zależy od rodzaju postaci inwazyjnej pierwotniaka, źródła zarażenia, patogenności szczepu, sprawności układu odporności oraz intensywności inwazji. U osób immunokompetentnych przebieg jest zwykle bezobjawowy lub skąpoobjawowy (85% przypadków).

Postacie kliniczne mogą współistnieć ze sobą. Wymienia się:

- postać węzłową: najczęstszą u osób immunokompetentnych, która dominuje powiększenie węzłów chłonnych (najczęściej szyjnych wzdłuż tylnego brzegu mięśnia mostkowo-obojczykowo-sutkowego, karkowych i potylicznych, rzadziej uogólniona limfadenopatia). Węzły o średnicy do 3 cm, tkliwe w ostrym okresie inwazji, później niebolesne i nie ropiejące. Niekiedy dodatkowymi objawami są objawy grypopodobne. W 1/3 przypadków u pacjentów z widocznymi objawami obraz kliniczny przypomina mononukleozę.;
- postać oczną: objawiającą się postępującym zapaleniem siatkówki i naczyńki o różnej dynamice, częściej u osób w stanie immunosupresji;
- postać uogólnioną: bardzo rzadko występującą u osób immunokompetentnych, najczęściej stwierdzaną u pacjentów w stanie immunosupresji. Objawy ze strony jednego lub kilku narządów wewnętrznych (zapalenie mięśnia sercowego, płuc, opłucnej, wątroby z jej powiększeniem, powiększenie śledziony, niedokrwistość, skaza krwotoczna) i/lub OUN (zapalenie mózgu, opon mózgowo-rdzeniowych, rdzenia kręgowego, zapalenie wielonerwowe).;
- toksoplazmozę wrodzoną: dotyczy zarażenia płodu w wyniku parazytemii *T. gondii* u kobiety w ciąży lub niedługo przed zapłodnieniem. Przebiega jako: samoistne poronienie, wewnątrzmaciczna śmierć płodu, objawowe zarażenie płodu i noworodka (postać uogólniona z bardzo poważnymi następstwami rozwojowymi), postać uogólniona lub narządowa rozwijająca się w pierwszych miesiącach życia niemowlęcia, odległa reaktywacja zarażenia w okresie młodzieńczym lub u młodych osób dorosłych, postać skąpoobjawowa lub bezobjawowa. Najcięższe następstwa dla płodu niesie zarażenie w I (poronienie, śmierć płodu, ciężkie zaburzenia neurologiczne) i II (ciężkie zapalenie OUN z poważnymi zaburzeniami neurologicznymi) trymestrze ciąży. Nieleczona (także gdy zarażenie bezobjawowe) wykazuje tendencję do wielokrotnych reaktywacji, najczęściej w 2. i 3. dekadzie życia (zazwyczaj jako postać oczna).

Diagnostyka

Badania pomocnicze

Przy identyfikacji czynnika etiologicznego podstawowymi metodami rozpoznania zarażenia są:

- badania serologiczne - stwierdzenie swoistych przeciwciał w surowicy u pacjentów immunokompetentnych:
 - przeciwciała IgM – pojawiają się po 1 tygodniu od inwazji, osiągają maksymalne stężenie po 1 miesiącu i zwykle zanikają po 6–9 miesiącu, mogą utrzymywać się przez wiele miesięcy lub lat od momentu zarażenia;
 - przeciwciała IgA – świadczą o niedawnym zarażeniu, zanikają wcześniej niż IgM (badanie trudniej dostępne, szczególnie przydatne w diagnostyce zarażenia u kobiet w ciąży i w postaci wrodzonej);
 - przeciwciała IgG – maksymalne stężenie 2–3 miesiące po zarażeniu, utrzymują się przez całe życie. Gdy konieczne jest ustalenie czasu zarażenia (np. u kobiet w ciąży), oznacza się tzw. awidność (siłę wiązania z antygenem) przeciwciał IgG (przeciwciała o niskiej awidności oznaczają ostrą fazę toksoplazmozy, z kolei przeciwciała o wysokiej awidności oznaczają inwazję przed ≥ 20 tygodniem).
- identyfikacja pasożyta – u pacjentów w stanie immunosupresji, u płodu oraz u immunologicznie niedojrzałych noworodków i niemowląt (materiał: krew, płyn mózgowo-rdzeniowy, płyn owodniowy, popłuczyny oskrzelikowo-pęcherzykowe, płyn wewnątrzgałkowy lub fragment tkanki lub zajętego narządu) należy wyizolować pasożyta (hodowla i badanie mikroskopowe), wykryć jego antygeny lub materiał genetyczny (PCR).

Do innych badań wykonywanych w każdym przypadku toksoplazmozy należy badanie dna oka. W przypadku podejrzenia zajęcia OUN należy wykonać badania obrazowe mózgowia (TK, MR) – charakterystyczne nieregularne zmiany ogniskowe.

Kryteria rozpoznania

Kryteria rozpoznania toksoplazmozy nabytej (dotyczy również kobiet w ciąży):

- serokonwersja swoistych przeciwciał IgG, lub
- znamienne zwiększenie poziomu swoistych przeciwciał IgG (≥ 2 -krotnie) w odstępie ≥ 4 tygodni, lub
- objawy kliniczne toksoplazmozy i wykrycie swoistych przeciwciał IgA/IgM w surowicy i wysoki poziom swoistych przeciwciał IgG o niskiej ($<20\%$) awidności, lub
- stwierdzenie triady Piringera-Kuchinki (histocyty nabłonkowe, rozrost grudek chłonnych, poszerzenie zatok korowych i rdzennych) w badaniu histologicznym powiększonego węzła chłonnego i wykrycie swoistych przeciwciał IgM oraz zwiększającego się lub wysokiego poziomu swoistych IgG, lub
- izolacja pierwotniaka (hodowla) lub stwierdzenie materiału genetycznego we krwi, płynach ustrojowych lub tkankach.

U pacjentów w stanie immunosupresji rozpoznanie stanowi zazwyczaj wyłącznie obraz kliniczny (np. charakterystyczne zmiany ogniskowe w mózgu).

Rozpoznanie różnicowe

W przypadku postaci nabytej: mononukleozą zakaźną, cytomegalia, chłoniak Hodgkina, chłoniaki nie-Hodgkina, gruźlica, sarkoidoza, zakażenie HIV.

Leczenie

U osób z prawidłową odpornością leczenie przyczynowe postaci nabytej zwykle nie jest konieczne.

Podczas ostrego okresu toksoplazmozy nabytej w razie nasilonych objawów uogólnionych lub ze strony zajętych narządów zaleca się leczenie skojarzone pirymetaminą(i) p.o. 50 mg dwa razy dziennie przez 2 dni, a następnie 25–50 mg raz dziennie (część ekspertów w Polsce zaleca inne schematy dawkowania pirymetaminy, np. 50 mg raz dziennie przez pierwsze 3 dni, następnie 25 mg raz dziennie) w połączeniu z sulfadiazyną p.o. (i) 3–4 g w 2-4 dawkach podzielonych przez 4–6 tygodni. W trakcie leczenia pirymetaminą należy podawać kwas folinowy w celu profilaktyki zahamowania funkcji szpiku. W razie nietolerancji sulfadiazyny(i), zwłaszcza u pacjentów zakażonych wirusem HIV należy stosować klindamycynę w połączeniu z pirymetaminą i kwasem folinowym (leczenie należy prowadzić w ośrodku specjalistycznym).

Przy toksoplazmozie ocznej zaleca się leczenie takie jak w postaci ostrej przez 6–8 tygodni w ośrodku specjalistycznym i pod ścisłym nadzorem okulisty. Leczenie uzupełniające to miejscowe leki przeciwzapalne i krople z glikokortykosteroidami do worka spojówkowego. Stosowanie kortykoterapii ogólnej jest kontrowersyjne, gdyż zwiększa ryzyko toksoplazmowego zapalenia całej gałki ocznej.

U pacjentów w stanie głębokiej immunosupresji z markerami zarażenia *Toxoplasma gondii*: w przypadku objawowej reaktywacji zarażenia leczenie pirymetaminą p.o. w dawce 200 mg pierwszego dnia, a następnie 75 mg raz dziennie u osób o masie ciała ≥ 60 kg lub 50 mg raz dziennie u osób o masie ciała < 60 kg, w połączeniu z sulfadiazyną p.o. 3 g dwa razy dziennie u osób o masie ciała ≥ 60 kg lub 2 g dwa razy dziennie u osób o masie ciała < 60 kg. Alternatywnie stosuje się pirymetaminę i klindamycynę albo różne schematy z wykorzystaniem pirymetaminy, sulfadiazyny, kotrimoksazolu, azytromycyny i atowakwonu. Następnie wieloletnie profilaktyczne podawanie leków przeciw pasożytniczych o przedłużonym okresie działania (np. kotrimoksazol, pirymetamina z sulfadiazyną, pirymetamina z klindamycyną albo atowakwon z pirymetaminą lub w monoterapii). Dawkowanie należy ustalić w ośrodku specjalistycznym.

Przy pierwotnym zarażeniu u kobiet ciężarnych w celu profilaktyki toksoplazmozy wrodzonej zaleca się spiramycynę p.o. 3 mln IU co 8 godzin do potwierdzenia inwazji u płodu lub do czasu porodu. W momencie potwierdzenia inwazji u płodu zaleca się pirymetaminę(i) z sulfadiazyną(i) i kwasem folinowym do zakończenia ciąży (leczenie jak w ostrym okresie toksoplazmozy nabytej). W przypadku pierwotnego zarażenia *T. gondii* w drugiej połowie ciąży zaleca się pominięcie profilaktyki farmakologicznej spiramycyną i zastosowanie od razu intensywnego leczenia matczyno-płodowego pirymetaminą(i) z sulfadiazyną(i) wraz z suplementacją kwasu folinowego. Leczenie to powinno odbywać się w ośrodku specjalistycznym.

Monitorowanie

Zaleca się regularną kontrolę morfologii krwi obwodowej podczas prowadzenia leczenia ze względu na istotne ryzyko leukopenii i małopłytkowości oraz okresowe badanie dna oka w razie pogorszenia ostrości wzroku.

Rokowanie

Dobre w przypadkach toksoplazmozy nabytej u pacjentów z prawidłową funkcją układu odporności, niepewne u pacjentów z upośledzoną odpornością oraz u dzieci z wrodzoną postacią zarażenia. Całkowity odsetek zgonów w przypadkach toksoplazmozy wrodzonej sięga 10%.

Profilaktyka

Przestrzeganie podstawowych zasad higieny i żywienia:

- unikanie spożywania i próbowania surowego lub półsurowego mięsa i wędlin, surowego mleka, dokładne mycie rąk i narzędzi kuchennych po kontakcie z tymi produktami;
- dokładne mycie owoców i warzyw przed spożyciem;
- stosowanie rękawic ochronnych (gumowych lub lateksowych) do pracy w ogrodzie i w polu;
- codzienne czyszczenie kocich kuwet z piaskiem i dokładne mycie rąk po kontakcie z kotem lub przedmiotami zanieczyszczonymi jego odchodami (jeżeli to możliwe, tych czynności nie powinna wykonywać kobieta w ciąży).

Przesiewowe badania serologiczne są wskazane u kobiet przed planowaną ciążą oraz okresowo u seronegatywnych kobiet ciężarnych (monitorowanie serokonwersji w celu rozpoczęcia profilaktyki farmakologicznej toksoplazmozy wrodzonej).

Obowiązek zgłaszania do PSSE dotyczy wszystkich przypadków toksoplazmozy wrodzonej (bezobjawowych i objawowych).

Powikłania

Do powikłań toksoplazmozy wrodzonej należą: opóźnienie rozwoju psychoruchowego, wodogłowie (zwiększenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego), padaczka, zaćma, odklejenie siatkówki.

W przypadku toksoplazmozy ocznej: zapalenie gałki ocznej, trwałe ubytki w polu widzenia, niedowidzenie, ślepota.

Przy toksoplazmozie u pacjentów z upośledzoną odpornością: niewydolność wielonarządowa, odrzucenie przeszczepu, zaburzenia neurologiczne.

Źródło: Medycyna Praktyczna

3.1.2. Hiperhomocysteinemia

ICD-10: Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

E72.1 - Zaburzenia przemian aminokwasów zawierających siarkę

Cystationuria

Homocystynuria

Metioninemia

Niedobór oksydazy tiolowej

Nie obejmuje: niedobór transkobalaminy II (D51.2)

Źródło: http://www.onkologia-online.pl/icd10/show/2145,zaburzenia_przemian_aminokwasow_zawierajacych_siarkę [dostęp: 13.10.2022 r.]

Definicja

Hiperhomocysteinemia to stan, w którym stężenie homocysteiny i związanych z nią metabolitów w osoczu jest podwyższone (>13,9 $\mu\text{mol/l}$). Hiperhomocysteinemia może występować w postaci wrodzonej lub nabytej. Rozwój nabytej hiperhomocysteinemii związany jest najczęściej z niedoborem witamin B i/lub folianów (np. niedokrwistość złośliwa, zespół złego wchłaniania witamin). Wrodzona hiperhomocysteinemia często prowadzi do poważnego wzrostu całkowitej homocysteiny i wydalania jej z moczem, co skutkuje homocystynurią. Hiperhomocysteinemia jest czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i neurodegeneracyjnych, złamań osteoporotycznych oraz powikłań w czasie ciąży.

Źródło: National Library of Medicine

Homocystynuria klasyczna jest wrodzoną wadą metabolizmu na szlaku przemian egzogennych aminokwasów siarkowych, do których należą metionina, homocysteina, cysteina. Jest związana z deficytem lub znacznie obniżoną aktywnością enzymu beta-syntazy cystationiny (CbS).

Epidemiologia

Częstość występowania choroby wynosi 1 na 200 tys. urodzeń. Gen CBS kodujący beta-syntazę cystationiny jest zlokalizowany na chromosomie 21 (21q22.3), z dziedziczeniem autosomalnym recesywnym.

Patogeneza

Homocysteina (Hcy) jest syntetyzowana z metioniny (Met) w cyklu metylacji. W dalszej kolejności homocysteina przekształcana jest ponownie w metioninę w cyklu remetylacji (kofaktorami reakcji są witamina B₁₂ i kwas foliowy) lub cystationinę (reakcja transsulfuracji), a także w połączeniu z betainą w metioninę (reakcja metylacji wykorzystywana w leczeniu). Homocysteina w połączeniu z seryną, przy udziale enzymu beta-syntazy cystationiny i kofaktora fosforanu pirydoksyny (witamina B₆) tworzy cystationinę, a następnie przy udziale enzymu gamma-cystationazy, cysteiny. W związku z defektem enzymu CBS w postaci klasycznej homocystynurii dochodzi do kumulacji w osoczu homocysteiny (odpowiedzialna za waskulopatię) i metioniny (odpowiedzialna za mielinopatię).

Objawy kliniczne

W okresie noworodkowym objawy nie występują, dziecko rodzi się zdrowe. Z wiekiem ujawniają się zmiany:

- w układzie kostno-stawowym: skolioza, kyfoza, osteoporoza, szpotawość kończyn dolnych, zniekształcenia klatki piersiowej; uogólniona wiotkość łącznotkankowa z wtórną hipotonią mięśniową w okresie niemowlęcym, przechodząca w sztywność w okresie wczesnodziecięcym; marfanoidalna sylwetka ciała;
- w narządzie wzroku: podwichnięcie soczewek do dołu (prawie 100% pacjentów przed 8 rokiem życia), krótkowzroczność;
- w układzie sercowo-naczyniowym: zakrzepica, zatorowość, epizody naczyniowo-zatorowe;
- w układzie nerwowym: opóźnienie rozwoju psychoruchowego, niepełnosprawność intelektualna (dotyczy pacjentów nieleczonych), padaczka, zespół pozapiramidowy – dystonie w przypadku zajęcia jąder podkorowych, choroby psychiatryczne (depresja, pobudzenie, psychozy i inne);
- inne: jasna karnacja, jasne włosy, siność marmurkowa (łac. *livedo reticularis*).

Obecnie homocystynuria klasyczna podlega przesiewowym badaniom noworodkowym. Leczenie dietetyczne wdrożone jeszcze w okresie noworodkowym (przedobjawowym) zdecydowanie poprawia rokowanie w zakresie zarówno rozwoju, jak i późniejszych powikłań. Badanie przesiewowe nie daje jednak pewności zidentyfikowania wszystkich chorych, zatem w przypadku wyżej opisanych objawów należy oznaczyć stężenie homocysteiny w osoczu. Szczególnie dotyczy to pacjentów z marfanoidalną sylwetką ciała, bez genetycznego potwierdzenia zespołu Marfana, chociaż już na etapie oceny klinicznej można ukierunkować ich diagnostykę – pomimo podobieństwa fenotypu, u pacjentów z zespołem Marfana występuje znaczna wiotkość łącznotkankowa (przeprosty), a u chorych z homocystynurią – sztywność tkanki łącznej z niemożnością pełnych ruchów w stawach.

Diagnostyka

Rozpoznanie choroby jest ustalane na podstawie:

- charakterystycznych objawów klinicznych: podwichnięcie soczewek, zmiany fenotypowe, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, epizody zatorowo-zakrzepowe w wywiadzie;
- zwiększonego stężenia homocysteiny [tHcy > 100 µmol/l (norma do 13 µmol/l)] u dzieci starszych i > 50-100 µmol/l u niemowląt;
- oznaczenia stężenia metioniny – aminoacydogram osocza, metionina > 50 µmol/l [norma do 40 µmol/l]; w ramach skriningu noworodkowego w trzeciej dobie życia na homocystynurię wskazuje podwyższone stężenie metioniny;
- określenia pirydoksynowrażliwości w teście obciążenia witaminą B₆, obniżenie metioniny lub homocysteiny o 30% świadczy o zależności od witaminy B₆;
- wykazania lub nie zwiększonego wydalania kwasu metylomalonowego (MMA) w profilu kwasów organicznych w moczu metodą GC/MS jako różnicowania defektów remetylacji.

Leczenie

U pacjentów z pirydoksynozależnością w leczeniu stosowana jest witamina B₆ w dawce 200 mg/dobę (maksymalnie do 500 mg; uwaga na powikłanie w postaci polineuropatii). U pozostałych chorych

z homocystynurią stosowana jest dieta niskometioninowa (ograniczenie białka naturalnego) z dodatkiem preparatów aminokwasowych. Konieczna jest systematyczna opieka dietetyczna.

Ze względu na zwiększone ryzyko hipowitaminozy B₁₂ i niedoboru kwasu foliowego należy monitorować stężenie w osoczu i w razie potrzeby suplementować te składniki.

Tabela 1. Przyczyny hiperhomocysteinemii

Przyczyny wtórne hiperhomocysteinemii	Defekty remetylacji	
	ze zwiększonym wydalaniem kwasu metylomalonowego (MMA)	z prawidłowym wydalaniem kwasu metylomalonowego (MMA)
<ul style="list-style-type: none"> otyłość nadciśnienie tętnicze zaburzenia lipidowe niedobór witaminy B₁₂ niedobór kwasu foliowego niewydolność nerek mutacja 677C>T w genie MTHFR 	<ul style="list-style-type: none"> niedobór witaminy B₁₂ matczynej, pokarmowy, wrodzony (deficyt IF, deficyt TCII, deficyt białka R, zespół Imlerslund i Gräsbecka) zaburzenia wewnątrzkomórkowej przemiany kobalaminy (Cbl A, B, C, D, F, J) 	<ul style="list-style-type: none"> pokarmowy, wrodzony (wrodzone zaburzenia wchłaniania, deficyt MTHFR, deficyt forminotransferazy) zaburzenie wewnątrzkomórkowej przemiany kobalaminy (Cbl e, G)

Leczenie betainą w ramach programu lekowego jest stosowane u pacjentów, u których pomimo diety niskometioninowej nie udaje się uzyskać optymalnych poziomów homocysteiny ani metioniny. Przy leczeniu betainą wykorzystywany jest alternatywny szlak metaboliczny, za pomocą którego zmniejsza się stężenie homocysteiny, ale zwiększa metioniny (konieczne uważne monitorowanie stężeń, ponieważ zbyt wysokie mogą skutkować powikłaniem w postaci obrzęku mózgu lub ostrą psychozą).

Rokowanie

Postacie homocystynurii odpowiadające na leczenie witaminą B₆ mają później i łagodniej wyrażone objawy kliniczne i lepsze rokowanie niż postacie nieodpowiadające na leczenie tą witaminą, tak jak pacjenci z wcześniej rozpoznana chorobą w ramach badania przesiewowego noworodków i szybko wdrożonym leczeniem. U około połowy pacjentów nieleczonych występują niepełnosprawność intelektualna i zaburzenia psychiatryczne. Z wiekiem rośnie ryzyko epizodów zakrzepowo-zatorowych (zawałów, udarów).

Źródło: Dobrzańska 2020

3.2 Liczebność populacji

Dane MZ

W ramach odpowiedzi na pismo Agencji z prośbą o przekazanie dodatkowych danych odnośnie liczebności populacji pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) i kosztów leków sprowadzanych w ramach importu docelowego związanych z ich leczeniem, MZ przekazało dane dot. liczebności pacjentów, dla których sprowadzono leki w omawianych wskazaniach w latach 2019-2022. W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły.

Tabela 2. Liczba osób (unikalne numery PESEL), dla których sprowadzono leki w omawianych wskazaniach w latach 2019-2022. Dane MZ

Wskazanie / preparat	Liczba pacjentów	Liczba pacjentów na rok (oszacowanie Agencji) [#]
Daraprim (pirymetamina)	254 pacjentów	68
sulfadiazyna	206 pacjentów	55
Terapia skojarzona z zastosowaniem sulfadiazyny oraz pirymetaminy w leczeniu toksoplazmozy	206* pacjentów	55
Leki oraz środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowane w leczeniu hiperhomocysteinemii, z których zdecydowana większość leczona była z powodu homocystynurii	34 pacjentów	9
Preparaty folinianu wapnia**	15 pacjentów	nd
Łącznie wnioski złożyło o sprowadzenie z zagranicy wskazanych leków lub środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego	320 pacjentów	86

*Biorąc pod uwagę fakt, iż w leczeniu toksoplazmozy sulfadiazyna stosowana jest w skojarzeniu z pirymetaminą, podaną powyżej populację 206 pacjentów należy traktować jako populację stosującą terapię skojarzoną z zastosowaniem sulfadiazyny oraz pirymetaminy.

**Należy jednocześnie zaznaczyć, że folinian wapnia finansowany jest w ramach procedury importu docelowego od 2022 r.

[#]przy założeniu, że przekazano dane za 01.2019-09.2022, tj. 45 miesięcy

Dane NFZ

W trakcie prac nad raportem uzyskano dane z bazy NFZ dla lat 2018-2021, udostępnione Agencji, dotyczące liczby osób oraz wykonanych świadczeń / kosztów wykonanych świadczeń u pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg kodów ICD-10 powiązanych ze wskazaniami przedstawionymi w Zleceniu MZ. W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły.

Tabela 3. Liczba osób (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem wg kodów ICD-10 dla wskazań wskazanych w Zleceniu MZ wg danych NFZ

Parametr	2018	2019	2020	2021
Liczba pacjentów ogółem z rozpoznaniem głównym ICD-10: B58 - Toksoplazmoza	4748	4563	2888	3086
Liczba pacjentów ogółem z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: B58 - Toksoplazmoza	5146	4941	3215	3450
Liczba pacjentów ogółem z rozpoznaniem głównym ICD-10: B58.0 – Okulopatia toksoplazmowa	175	160	135	176
Liczba pacjentów ogółem z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: B58.0 – Okulopatia toksoplazmowa	301	319	230	281
Liczba pacjentów ogółem z rozpoznaniem głównym ICD-10: B58.2 - Toksoplazmowe zapalenie opon mózgowych i mózgu	20	12	15	27
Liczba pacjentów ogółem z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: B58.2 - Toksoplazmowe zapalenie opon mózgowych i mózgu	37	35	32	44
Liczba pacjentów ogółem z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: B58.2 - Toksoplazmowe zapalenie opon mózgowych i mózgu i kodami ICD-10 związanymi z zakażeniem wirusem HIV (ICD-10: B20-B24 wraz z podkodami)	17	18	17	17
Liczba pacjentów ogółem z rozpoznaniem głównym ICD-10: E 72.1 - Wrodzona hiperhomocysteinemia	232	195	198	203
Liczba pacjentów ogółem z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: E 72.1 - Wrodzona hiperhomocysteinemia	351	280	331	365
Liczba pacjentów ogółem z rozpoznaniem głównym ICD-10: P37.1 - Wrodzona toksoplazmoza	223	177	137	205
Liczba pacjentów ogółem z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: P37.1 - Wrodzona toksoplazmoza	325	236	201	294

Toksoplazmoza wrodzona dane NIZP PZH

Zgodnie z danymi Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego PZH⁶ (NIZP PZH) prezentowanymi w corocznych biuletynach „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce” oraz danymi przedstawianymi w ramach dwutygodniowych „Meldunków o zachorowaniach na choroby zakaźne, zakażeniach i zatruciach w Polsce” liczba pacjentów z toksoplazmozą wrodzoną (kod ICD-10: P37.1) w latach 2018-2022 mieściła się w zakresie od 9 do 25 pacjentów. Najwięcej przypadków odnotowano w 2018 i 2022 roku (25 pacjentów), przy czym należy mieć na uwadze, że dane za 2022 rok obejmują wyłącznie okres 01.01-15.09.2022 r. Dla lat 2020-2021 widoczny jest spadek liczby zachorowań spowodowany najprawdopodobniej pandemią COVID-19.

Dodatkowo na podstawie danych NIZP PZH można wskazać, że odsetek hospitalizacji pacjentów z toksoplazmozą wrodzoną dla poszczególnych lat wyniósł od 84,6% do 100,0%.

Ponadto w biuletynie NIZP PZH z 2019 roku przedstawiono informację o jednym zgonie pacjenta z powodu toksoplazmozy (kod ICD-10: B58). Dla raportów z pozostałych lat nie przedstawiono danych o zgonach pacjentów. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

⁶ Wszystkie przypadki toksoplazmozy wrodzonej (bezobjawowe i objawowe) podlegają obowiązkowi zgłaszania do Powiatowa Stacji Sanitarno-Epidemiologicznych http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#01 [dostęp: 29.09.2022 r.]

Tabela 4. Liczba zachorowań na toksoplazmozę wrodzoną w latach 2018-2022. Dane NIZP PZH

Parametr	2018	2019*	2020	2021	2022**
Inne wrodzone zakażenia i choroby pasożytnicze: toksoplazmoza (P37.1) – liczba pacjentów	25	14	9	11	25
Inne wrodzone zakażenia i choroby pasożytnicze: toksoplazmoza (P37.1) – odsetek hospitalizacji	96,0%	100,0%	100,0%	84,6%	bd
Inne wrodzone zakażenia i choroby pasożytnicze: toksoplazmoza (P37.1) – przypadki potwierdzone	100%	100%	100%	bd	bd

bd – brak danych

*W biuletynie za rok 2019 wskazano, iż w Polsce odnotowano jeden zgon z powodu toksoplazmozy (kod ICD-10: B58).

Dane za okres 01.01-15.09.2022 r. http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2022/INF_22_09A.pdf [dostęp: 29.09.2022 r.]NIZP PZH 2018 http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2018/Ch_2018.pdf [dostęp: 29.09.2022 r.]NIZP PZH 2019 http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2019/Ch_2019.pdf [dostęp: 29.09.2022 r.]NIZP PZH 2020 http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2020/Ch_2020.pdf [dostęp: 29.09.2022 r.]NIZP PZH 2021 (wstępne dane) http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2021/Ch_2021_Wstepne_dane.pdf [dostęp: 29.09.2022 r.]Liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.21**

Zgodnie z danymi NFZ dostępnymi na portalu <https://statystyki.nfz.gov.pl/> w ramach programu lekowego B.21 obejmującego leczenie ciężkich wrodzonych hiperhomocysteinemii wg kodu ICD-10 E 72.1, obejmujących leczenie następujących niedoborów enzymatycznych: betasyntazy cystationiny (CBS), reduktazy 5,10-metylenotetrahydrofolianu (MTHFR) oraz niektórych zaburzeń metabolizmu kofaktora kobalaminy (cbl C,D,E,F,G) w Polsce w latach 2017-2020 leczonych było od 15 do 22 pacjentów rocznie. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.21

Parametr	2017	2018	2019	2020
Liczba pacjentów leczonych w programie lekowym: B.21. Leczenie ciężkich wrodzonych hiperhomocysteinemii (ICD-10: E 72.1)*	22	20	15	18

*Według statystyk NFZ dostępnych na <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrogPrograms> [dostęp: 04.10.2022 r.]**Opinie ekspertów**

Analicyści Agencji zwrócili się do ekspertów klinicznych z prośbą o oszacowanie populacji docelowej. Poniżej przedstawiono oszacowanie populacji dokonane przez eksperta klinicznego. Na podstawie przekazanych danych można wskazać, że w Polsce ok. 30 pacjentów cierpi na genetycznie uwarunkowane wrodzone wady metabolizmu metioniny i homocysteiny (ekspert w swojej opinii przedstawił informacje odnośnie chorób z wadami wrodzonymi prowadzącymi do hiperhomocysteinemii – przyp. analityka Agencji). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Oszacowanie rocznej liczebności wnioskowanej populacji pacjentów według ekspertów klinicznych

Ekspert / Źródło	Oszacowanie
Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dz. pediatrii metabolicznej	Wskazanie: Hiperhomocysteinemia Obecna liczba chorych w Polsce: „Ok. 30” Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce: „Ok. 3-4” Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją: Ok. 50%” Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi: „Szacunki własne”

Dane na temat liczebności populacji przedstawione we wcześniejszych opracowaniach Agencji dot. oceny leków sprowadzanych w ramach importu docelowego w omawianych wskazaniach

Tabela 7. Liczebność populacji przedstawiona we wcześniejszych opracowaniach Agencji

Wskazanie	Liczba pacjentów	Źródło
Raport nr: OT.4311.29.2020 - Sulfadiazin-Heyl (sulfadiazyna) we wskazaniu: toksoplazmoza wrodzona; toksoplazmoza oczna; toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację.		
Toksoplazmoza oczna	ok. 200-300 przypadków w Polsce	Opinia eksperta Prof. dr hab. n. med. A. Garlicki Konsultant Wojewódzki w dz. chorób zakaźnych
Toksoplazmoza wrodzona	24 przypadki (PZH 2018 r.), 14 przypadków (PZH 2019 r.)	
Toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV	ok. 20-30 przypadków w Polsce	Dane MZ
Toksoplazmoza oczna	29 pacjentów	
Toksoplazmoza wrodzona	59 pacjentów	

Toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV	9 pacjentów	Refundacja ocenianego leku w poszczególnych wskazaniach w 2019 r.
Raport nr: OT.4311.1.2017 i OT.4311.2.2017 - Daraprim (pirymethaminum) i Sulfadiazin-Heyl (sulfadiazinum) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację.		
Toksoplazmoza oczna	ok. 100	Opinia eksperta: Prof. dr hab. n med. A. Garlicki Konsultant Wojewódzki w dz. chorób zakaźnych
Toksoplazmoza wrodzona	ok. 20 (wg danych epidemiologicznych PZH)	
Toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV	ok. 10-15	
Toksoplazmoza oczna	84	Liczba unikalnych PESELI we wnioskach, pacjentów którzy uzyskali zgodę na import docelowo Daraprim (pirymethaminum) w latach 2016–2017
Toksoplazmoza wrodzona	141	
Toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV	20	
Toksoplazmoza oczna	78	Liczba unikalnych PESELI we wnioskach, pacjentów którzy uzyskali zgodę na import docelowo Sulfadiazin-Heyl (sulfadiazinum) w latach 2016–2017
Toksoplazmoza wrodzona	131	
Toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV	20	
Toksoplazmoza oczna	19	Liczba unikalnych PESELI we wnioskach, pacjentów którzy uzyskali zgodę na import docelowo Fansidar (sulfadoxinum + pyrimethaminum) w latach 2016–2017
Toksoplazmoza oczna	14	Liczba unikalnych PESELI we wnioskach, pacjentów którzy uzyskali zgodę na import docelowo Metakelfin (sulfadoxinum + pyrimethaminum) w latach 2016–2017
Raport nr: OT.4211.1.2022 - HCU Anamix Junior, HCU Anamix Infant, HCU Cooler, HCU Express, HCU Lophlex LQ, HCU gel, HCU LV we wskazaniu homocystynuria Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację.		
Liczba rozpoznanych przypadków ≤ 18 r. ż. w Polsce z homocystynurią	ok. 30-35	Opinia eksperta Dr n. med. Joanna Taybert Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Liczba rozpoznanych przypadków u osób dorosłych z homocystynurią	ok. 30	
Liczba pacjentów wnoszących w 2021 r. o poszczególne śsspz będące przedmiotem w homocystynurii	od 1 do 8 pacjentów	Dane MZ
Raport nr: OT.4311.15.2018 - Hydroxocobalamine (hydroxycobalamine acetate) we wskazaniach: acyduria metylomalonowa z wrażliwością na kobalaminę, zaburzenia metabolizmu kobalaminy, hiperhomocysteinemia związana z deficytem kobalaminy G. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację.		
Acyduria metylomalonowa z wrażliwością na kobalaminę, zaburzenia metabolizmu kobalaminy, hiperhomocysteinemia związana z deficytem kobalaminy G	ok. 20 pacjentów z przedmiotowymi wskazaniami jest aktualnie w kraju; ok. 2-3 pacjentów to liczba nowych przypadków w ciągu roku w kraju	Opinia eksperta: Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant krajowy w dz. pediatrii metabolicznej
	ok. 5-15 pacjentów z przedmiotowymi wskazaniami; 1-3 nowo rozpoznanymi pacjentami w skali roku	Dr hab. n. med. Joanna Taybert Konsultant wojewódzki w dz. dziedzinie pediatrii metabolicznej (woj. mazowieckie i woj. warmińsko-mazurskie)

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana

Tabela 8. Informacje dotyczące ocenianej technologii lekowej

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie	Calciumfolinat HEXAL, kapsułki twarde, 15 mg, 90 szt.													
Kod ATC	V03AF03, odtrutki stosowane w leczeniu przeciwnowotworowym													
Substancja czynna	Kwas folinowy w postaci pięciowodnego folinianu wapnia													
Postać farmaceutyczna	Kapsułki twarde													
Droga podania	Podanie doustne													
Wskazanie rejestracyjne	<ul style="list-style-type: none"> • Zapobieganie objawom zatrucia (średnimi) wysokimi dawkami metotreksatu lub uporczywie wysokim stężeniem metotreksatu w surowicy (również podczas stosowania małej dawki metotreksatu). • Leczenie objawów zatrucia po leczeniu metotreksatem, które można przypisać niedoborowi kwasu tetrahydrofoliowego. • Leczenie stanów niedoboru kwasu foliowego różnego pochodzenia, którym nie można zaradzić dietą. 													
Status leku sierocego	EMA: NIE*													
Dawkowanie	<p>Profilaktyczne zastosowanie przy wcześniejszym zastosowaniu metotreksatu w onkologii jest zarezerwowane dla lekarzy, którzy mają wystarczające doświadczenie w leczeniu w dużymi dawkami metotreksatu.</p> <p>Zapobieganie objawom zatrucia podczas leczenia metotreksatem (ratowanie folinianem wapnia). Należy podać folinian wapnia od zastosowania dawki metotreksatu wynoszącej około 100 mg/m² pc. Nie ma jednolitych zaleceń dotyczących dawkowania i rodzaju stosowania folinianu wapnia jako antidotum w wysokodawkowej terapii szokowej metotreksatem, dlatego jako przykład podano następujące zalecenia dotyczące dawkowania:</p> <p>Terapia ratunkowa folinianem wapnia po terapii metotreksatem (MTX)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Stęż. MTX w surowicy 24-30 godz. po podaniu</th> <th>Dawka folinianu wapnia</th> <th>Okres stosowania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><1,5 x 10⁻⁶ mol/l do 1 x 10⁻⁸ mol/l</td> <td>10-15 mg/m² pc. co 6 godz.</td> <td>48 godz.</td> </tr> <tr> <td>1,5 x 10⁻⁶ mol/l do 5 x 10⁻⁶ mol/l</td> <td>30 mg/m² pc. co 6 godz.</td> <td>Do poziomów MTX w osoczu < 5 x 10⁻⁸ mol/l</td> </tr> <tr> <td>> 5 x 10⁻⁶ mol/l</td> <td>60-100 mg/m² pc. co 6 godz.</td> <td>Do poziomów MTX w osoczu < 5 x 10⁻⁸ mol/l</td> </tr> </tbody> </table> <p>Folinian wapnia można podawać domięśniowo, doustnie lub dożylnie. Jednak pacjenci z zaburzeniami wchłaniania (np. wymioty) muszą być wykluczeni z doustnego podawania folinianu wapnia. Wchłanianie folinianu wapnia podawanego doustnie podlega mechanizmowi wysycenia. Przy podawaniu doustnym folinianu wapnia w dawkach powyżej 40 mg biodostępność jest zmniejszona.</p> <p><i>Początek terapii ratunkowej</i> Nie później niż 18-30 godzin po rozpoczęciu wlewu metotreksatu.</p> <p><i>Koniec terapii ratunkowej</i> Nie wcześniej niż 72 godziny po rozpoczęciu wlewu metotreksatu. Pod koniec terapii ratunkowej stężenie metotreksatu w surowicy powinno być poniżej 10⁻⁷ mol/l, najlepiej poniżej 10⁻⁸ mol/l.</p> <p>Zastosowanie zbyt dużej dawki folinianu wapnia może osłabić skuteczność metotreksatu. W przypadku niewystarczających dawek folinianu wapnia należy spodziewać się znacznych toksycznych działań niepożądanych związanych z użyciem dużych dawek leku metotreksatu (patrz informacje dot. produktów leczniczych zawierających metotreksat).</p> <p>Leczenie objawów zatrucia małymi dawkami metotreksatu (pojedyncza dawka <100 mg/m² pc.), które można przypisać niedoborowi kwasu tetrahydrofoliowego.</p> <p>Natychmiast podać dożylnie ilość folinianu wapnia równoważną 6-12 mg kwasu folinowego dożylnie lub domięśniowo. Następnie należy zastosować tę samą dawkę kilka razy (co najmniej 4 razy) w odstępach od 3 do 6 godzin.</p> <p>Więcej informacji na temat intensywnej terapii ratunkowej folinianem wapnia w przypadku opóźnionego wydalania metotreksatu podczas leczenia metotreksatem w średnich lub dużych dawkach można znaleźć w piśmiennictwie specjalistycznym.</p> <p>Leczenie niedoborów kwasu foliowego 5 mg (maksymalnie 15 mg) kwasu folinowego na dobę</p>		Stęż. MTX w surowicy 24-30 godz. po podaniu	Dawka folinianu wapnia	Okres stosowania	<1,5 x 10 ⁻⁶ mol/l do 1 x 10 ⁻⁸ mol/l	10-15 mg/m ² pc. co 6 godz.	48 godz.	1,5 x 10 ⁻⁶ mol/l do 5 x 10 ⁻⁶ mol/l	30 mg/m ² pc. co 6 godz.	Do poziomów MTX w osoczu < 5 x 10 ⁻⁸ mol/l	> 5 x 10 ⁻⁶ mol/l	60-100 mg/m ² pc. co 6 godz.	Do poziomów MTX w osoczu < 5 x 10 ⁻⁸ mol/l
Stęż. MTX w surowicy 24-30 godz. po podaniu	Dawka folinianu wapnia	Okres stosowania												
<1,5 x 10 ⁻⁶ mol/l do 1 x 10 ⁻⁸ mol/l	10-15 mg/m ² pc. co 6 godz.	48 godz.												
1,5 x 10 ⁻⁶ mol/l do 5 x 10 ⁻⁶ mol/l	30 mg/m ² pc. co 6 godz.	Do poziomów MTX w osoczu < 5 x 10 ⁻⁸ mol/l												
> 5 x 10 ⁻⁶ mol/l	60-100 mg/m ² pc. co 6 godz.	Do poziomów MTX w osoczu < 5 x 10 ⁻⁸ mol/l												

Mechanizm działania	<p>Folinian wapnia jest solą wapniową kwasu 5-formylo-4 hydroksyfoliowego. Jest aktywnym metabolitem kwasu folinowego i niezbędnym koenzymem syntezy kwasów nukleinowych podczas terapii cytotoksycznej. Folinian wapnia jest często stosowany w celu zmniejszenia toksyczności i neutralizowania antagonistów kwasu foliowego, takich jak metotreksat.</p> <p>Folinian wapnia i antagoniści kwasu foliowego wykorzystują ten sam przenośnik błonowy i współzawodniczą w transporcie do komórki, stymulując wypływ antagonistów kwasu foliowego. Zabezpiecza to także komórki przed działaniem antagonistów kwasu foliowego przez wysycenie puli zredukowanego folinianu. Folinian wapnia jest źródłem zredukowanego H-4 folinianu. W ten sposób przełamuje on blokadę antagonistów folinianu i dostarcza źródło innej formy koenzymu kwasu foliowego.</p> <p>Folinian wapnia jest również często stosowany w celu biochemicznego modulowania działania fluoropirymidyny (5-FU) i zwiększenia jej działania cytotoksycznego. 5-FU hamuje aktywność syntetazy tymidynowej (TS), enzymu uczestniczącego w biosyntezie pirymidyny. Folinian wapnia nasila hamowanie aktywności TS poprzez zwiększenie wewnątrzkomórkowej puli folinianu, a tym samym stabilizację kompleksu 5-FU-TS i zwiększenie jej aktywność.</p>
Substancje pomocnicze	Kroskarmeloza sodowa, żelatyna, laktoza jednowodna, stearynian magnezu (Ph.Eur.) [poch. roślinnego], krzemionka koloidalna, wodorotlenek żelaza(III) x H ₂ O (E 172), indygotyna (E 132), dwutlenek tytanu (E 171), woda oczyszczona.
Podmiot odpowiedzialny	Hexal AG, Industriestraße 25, 83607 Holzkirchen, Niemcy

*Zgodnie z rejestrem Orphan designations EMA dostępnym na stronie [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data#rare-disease-\(orphan\)-designations-section](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data#rare-disease-(orphan)-designations-section) [dostęp: 05.10.2022 r.]

Kraj dopuszczenia do obrotu Calciumfolinat HEXAL to Niemcy, na podstawie dokumentu EMA stanowiącego bazę leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym (ang. European Economic Area, EEA): <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/data-medicines-iso-idmp-standards/public-data-article-57-database> [dostęp: 05.10.2022 r.]

Źródła:

FACHINFORMATION Calciumfolinat HEXAL® Kapseln. Data ostatniej aktualizacji: wrzesień 2019

https://www.hexal.biz/praeparate/dokumente/fi/fi-calciumfolinat_hx_kapseln_fi_092019-1574948048.pdf [dostęp: 05.10.2022 r.]

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze informacje dot. zarejestrowanego w Polsce produktu leczniczego Calciumfolinat-Ebewe, którego dawka i postać jest taka sama jak ocenianej technologii medycznej (15 mg, kapsułki twarde).

Tabela 9. Wybrane informacje na podstawie ChPL Calciumfolinat-Ebewe

Wskazania do stosowania	<p>Folinian wapnia wskazany jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> w celu zmniejszenia toksyczności i neutralizowania działania antagonistów kwasu foliowego, takich jak metotreksat stosowany w terapii cytotoksycznej oraz w przypadku przedawkowania antagonistów kwasu foliowego, u dorosłych i dzieci. W przypadku terapii cytotoksycznej procedura ta jest zwykle określana jako „Leczenie ochronne folinianem wapnia”; jednocześnie z 5-fluorouracylem w terapii cytotoksycznej.
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Dawki większe niż 50 mg należy podawać parenteralnie, ponieważ ze względu na wysycanie mechanizmu wchłaniania jelitowego folinianu wapnia, podawanie dużych dawek nie prowadzi do osiągnięcia wyższego stężenia leku we krwi.</p> <p>Jako zasada, ochronne podanie folinianu wapnia u pacjentów z zespołami złego wchłaniania lub innymi schorzeniami przewodu pokarmowego (wymioty, biegunka itp.), kiedy może być zaburzone wchłanianie jelitowe, należy przeprowadzić parenteralnie.</p> <p><u>Ochronne działanie folinianu wapnia podczas stosowania metotreksatu</u></p> <p>Ponieważ schemat dawkowania folinianu wapnia w terapii ochronnej ściśle zależy od sposobu podawania średnich i dużych dawek metotreksatu, określany jest na podstawie protokołu dawkowania metotreksatu. Z tego względu dawkowanie i sposób podawania produktu Calciumfolinat-Ebewe należy odnieść do dawkowania i sposobu podawania średnich i dużych dawek metotreksatu.</p> <p><u>Terapia skojarzona z 5-fluorouracylem w leczeniu cytotoksycznym</u></p> <p>Stosowane są różne dawki i schematy dawkowania; nie ustalono dawki optymalnej. Dawki większe niż 50 mg należy podać parenteralnie, ponieważ ze względu na wysycanie mechanizmu wchłaniania jelitowego folinianu wapnia podawanie dużych dawek nie prowadzi do osiągnięcia większego stężenia we krwi.</p> <p><u>Przedawkowanie antagonistów kwasu foliowego: trimetrexat, trimetoprym i pirymetamina:</u></p> <p>Toksyczność trimetrexatu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zapobieganie: Folinian wapnia należy podawać codziennie podczas stosowania trimetrexatu i przez 72 godziny po podaniu ostatniej dawki leku. Folinian wapnia może być podawany zarówno dożylnie, w dawce 20 mg/m² pc. w ciągu 5 do 10 minut, co 6 godzin do całkowitej dawki dobowej wynoszącej 80 mg/m² pc. lub doustnie w 4 dawkach po 20 mg/m² pc. podawanych w jednakowych odstępach czasu. Dobowe dawki folinianu wapnia należy dostosować w zależności od nasilenia zmian hematologicznych wywołanych przez trimetrexat. Przedawkowanie (występuje prawdopodobnie po dawkach trimetrexatu większych niż 90 mg/m² pc. Bez jednoczesnego zastosowania folinianu wapnia): po zakończeniu podawania trimetrexatu, folinian wapnia stosuje się w dawce 40 mg/m² pc. dożylnie co 6 godzin przez 3 dni.

	<p>Toksyczność trimetoprymu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Po zakończeniu leczenia trimetoprymem stosuje się 3 mg do 10 mg folinianu wapnia na dobę do powrotu liczby elementów morfotycznych krwi do wartości prawidłowych. <p>Toksyczność pirymetaminy:</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku podawania dużych dawek pirymetaminy lub długotrwałego leczenia małymi dawkami, należy jednocześnie podawać folinian wapnia w dawce 5 mg do 50 mg na dobę, w zależności od obrazu krwi obwodowej.
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na folinian wapnia lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Niedokrwistość złośliwa lub inne rodzaje niedokrwistości wywołane niedoborem witaminy B₁₂. Wprawdzie możliwa jest remisja hematologiczna, ale nasilają się objawy neurologiczne.</p> <p>Informacje dotyczące stosowania folinianu wapnia z metotreksatem lub z 5-fluorouracylem w czasie ciąży i karmienia piersią - patrz punkt 4.6 oraz Charakterystyki Produktów Leczniczych zawierających metotreksat i 5-fluorouracyl.</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Folinian wapnia należy podawać wyłącznie doustnie, domięśniowo lub dożylnie, ale nie wolno podawać go dokanałowo. Opisywane były przypadki zgonów w wyniku dokanałowego podania folinianu wapnia po przedawkowaniu podawanego dokanałowo metotreksatu.</p> <p><u>Zalecenia ogólne</u></p> <p>Folinian wapnia należy stosować jednocześnie z metotreksatem lub 5-fluorouracylem jedynie pod ścisłym nadzorem lekarza z doświadczeniem w stosowaniu chemioterapeutyków przeciwnowotworowych.</p> <p>Stosowanie folinianu wapnia może maskować objawy niedokrwistości złośliwej i innych rodzajów niedokrwistości, wynikających z niedoboru witaminy B₁₂.</p> <p>Kwasem folinowym nie należy leczyć makrocytemii spowodowanej przez leki cytotoksyczne, będące bezpośrednimi lub pośrednimi inhibitorami syntezy DNA, takimi jak: hydroksykarbamid, cytarabina, merkaptopuryna, tioguanina.</p> <p>U pacjentów z padaczką leczonych fenobarbitaliem, fenytoiną, prymidonem i sukcyinomidem istnieje ryzyko częstszych napadów drgawkowych, na skutek zmniejszenia stężenia leków przeciwpadaczkowych w osoczu. Dlatego podczas stosowania folinianu wapnia oraz po zakończeniu terapii zaleca się kontrolę kliniczną i, jeśli to możliwe, kontrolę stężenia leku przeciwpadaczkowego w osoczu i w razie konieczności dostosowanie jego dawkowania.</p> <p>Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę w trakcie leczenia folinianem wapnia. Pacjentom należy zalecić stosowanie skutecznej antykoncepcji. W razie zajścia pacjentki w ciążę konieczne jest dokonanie dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka.</p> <p><u>Folinian wapnia / 5-fluorouracyl</u></p> <p>Folinian wapnia może zwiększyć toksyczność 5-fluorouracylu, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku lub w złym stanie ogólnym. Najczęściej występującymi objawami toksycznego działania, które mogą ograniczać dawkę, są: leukopenia, zapalenie błon śluzowych, w tym jamy ustnej i (lub) biegunka. Jeśli podczas stosowania folinianu wapnia z 5-fluorouracylem wystąpią u pacjenta objawy toksyczności, dawkę 5-fluorouracylu należy zmniejszyć bardziej niż w przypadku stosowania 5-fluorouracylu w monoterapii.</p> <p>Jednoczesnego stosowania 5-fluorouracylu z folinianem wapnia nie należy rozpoczynać ani kontynuować u pacjentów z objawami toksycznego działania na przewód pokarmowy (niezależnie od ich nasilenia), aż do czasu całkowitego ustąpienia objawów.</p> <p>Biegunka może być objawem toksycznego działania na przewód pokarmowy, dlatego stan pacjentów z biegunką trzeba ściśle monitorować do czasu całkowitego ustąpienia objawów, ze względu na możliwość gwałtownego pogorszenia stanu klinicznego prowadzącego do zgonu. Jeśli wystąpi biegunka i (lub) zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaleca się zmniejszenie dawki 5-fluorouracylu do czasu całkowitego ustąpienia objawów. Na tego typu działania toksyczne narażone są zwłaszcza osoby w podeszłym wieku oraz w złym stanie ogólnym. Dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia tych pacjentów.</p> <p>U pacjentów w podeszłym wieku oraz poddanych wstępnej radioterapii zaleca się rozpoczęcie leczenia zmniejszoną dawką 5-fluorouracylu.</p> <p>U pacjentów leczonych 5-fluorouracylem jednocześnie z folinianem wapnia należy kontrolować stężenie wapnia, a w razie zbyt małego jego stężenia - uzupełnić niedobory.</p> <p><u>Folinian wapnia / metotreksat</u></p> <p>W celu uzyskania szczegółowych informacji dotyczących zmniejszenia toksyczności metotreksatu należy zapoznać się z ChPL metotreksatu.</p> <p>Folinian wapnia nie wpływa na inne niż hematologiczne działania toksyczne metotreksatu, takie jak nefrotoksyczność na skutek wytrącania się metotreksatu i (lub) jego metabolitów w nerkach. U pacjentów, u których wystąpiło opóźnienie wczesnej fazy eliminacji metotreksatu, istnieje prawdopodobieństwo rozwoju odwracalnej niewydolności nerek i innych działań toksycznych metotreksatu (należy zapoznać się z ChPL metotreksatu). Występująca wcześniej lub wywołana działaniem metotreksatu niewydolność nerek może być związana ze spowolnieniem wydalania metotreksatu i może wymagać podawania folinianu wapnia w większych dawkach lub przez dłuższy czas.</p> <p>Należy unikać stosowania zbyt dużych dawek folinianu wapnia, gdyż mogą one zaburzać aktywność przeciwnowotworową metotreksatu. Dotyczy to zwłaszcza guzów w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, gdzie folinian wapnia kumuluje się po zastosowaniu kolejnych kursów leczenia.</p> <p>Oporność na leczenie metotreksatem wynikająca ze zmniejszonego transportu błonowego dotyczy również oporności na leczenie ochronne kwasem folinowym, ponieważ mechanizm transportu obu leków jest taki sam.</p> <p>W razie przypadkowego przedawkowania antagonisty kwasu foliowego, takiego jak metotreksat, należy wdrożyć postępowanie jak w stanie wymagającym pilnej pomocy lekarskiej. Skuteczność działania folinianu wapnia</p>

	<p>neutralizującego toksyczność zmniejsza się wraz z wydłużeniem odstępu czasu między podaniem metotreksatu i podjęciem leczenia ochronnego folinianem wapnia.</p> <p>W razie stwierdzenia nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych lub klinicznych objawów toksyczności, należy zawsze brać pod uwagę możliwość, że pacjent przyjmuje inne leki oddziałujące z metotreksatem (np. wpływające na eliminację metotreksatu lub jego wiązanie z albuminami surowicy).</p> <p>Produkt Calciumfolinat-Ebewe zawiera laktozę jednowodną, dlatego pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.</p> <p>Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.</p>
--	--

Źródło: ChPL Calciumfolinat-Ebewe dostępna na stronie <https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp: 06.10.2022 r.]

Dodatkowe informacje na podstawie SPC Daraprim⁷

Dawkowanie

Toksoplazmoza (w tym infekcje oczu):

W leczeniu toksoplazmozy wszyscy pacjenci otrzymujący Daraprim powinni otrzymywać suplementację kwasu folinowego (folinian wapnia) w celu zmniejszenia ryzyka zahamowania czynności szpiku kostnego.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Nie ma ostatecznych informacji na temat wpływu Daraprimu na osoby starsze. Teoretycznie możliwe jest, że pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na obniżenie poziomu folianów związaną z codziennym podawaniem Daraprimu w leczeniu toksoplazmozy, dlatego suplementacja kwasu folinowego jest niezbędna.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia hematopoezy

Wykazano, że dobowe dawki terapeutyczne Daraprimu zmniejszają hematopoezę u 25% do 50% pacjentów. Prawdopodobieństwo wywołania leukopenii, niedokrwistości lub małopłytkowości zmniejsza się przez jednoczesne podawanie folinianu wapnia. U pacjentów z prawdopodobnym wcześniejszym niedoborem kwasu folinowego zgłaszano pancytopenię reagującą na kwas foliowy. W przypadku braku leczenia folianem dochodziło do zgonów.

Zapobieganie toksyczności hematologicznej

W okresie ciąży oraz w innych stanach predysponujących do niedoboru folianów należy podawać suplement kwasu folinowego. W leczeniu toksoplazmozy konieczne jest równoczesne podawanie folianów. Pełna morfologia krwi powinna być wykonywana co tydzień w trakcie leczenia i przez kolejne dwa tygodnie po zakończeniu leczenia. U pacjentów z obniżoną odpornością pełną morfologię krwi należy wykonywać dwa razy w tygodniu. W przypadku wystąpienia objawów niedoboru kwasu folinowego należy przerwać leczenie i podać duże dawki folinianu wapnia. Folinian wapnia powinien być stosowany, ponieważ kwas foliowy nie koryguje niedoboru folianów z powodu inhibitorów reduktazy dihydrofolianowej.

Daraprim może nasilać niedobór kwasu folinowego u osób predysponowanych do tego stanu z powodu choroby lub niedożywienia. W związku z tym takim osobom należy podawać folinian wapnia. U pacjentów z niedokrwistością megaloblastyczną spowodowaną niedoborem kwasu folinowego, ryzyko w porównaniu do korzyści wynikających z podawania preparatu Daraprim wymaga starannego rozważenia.

Płodność, ciąża i laktacja

Ciąża

Kobiety w ciąży otrzymujące Daraprim muszą otrzymywać jednocześnie suplement kwasu folinowego.

Przedawkowanie

Leczenie

Aby przeciwdziałać możliwemu niedoborowi kwasu folinowego, folinian wapnia należy podawać do ustąpienia objawów toksyczności. Może wystąpić opóźnienie od 7 do 10 dni, zanim pełne działania niepożądane związane z leukopenią staną się widoczne, dlatego leczenie folinianem wapnia należy kontynuować przez okres ryzyka.

⁷ <https://www.medicines.org.uk/emc/product/938/smpc> [dostęp: 26.10.2022 r.]

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Calciumfolinat Hexal nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Odnaleziono jednak rekomendacje Prezesa Agencji i stanowiska Rady Przejrzystości dotyczące zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych w jednostkach chorobowych będących przedmiotem niniejszej oceny: toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza, ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia wirusem HIV, hiperhomocysteinemię oceniano w węższym wskazaniu, tj. hiperhomocysteinemia związana z deficytem kobalaminy G. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 10. Wcześniejsze oceny AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu

Nr i data wydania	Opinia Rady Przejrzystości/ AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 195/2013 z dnia 16 września 2013 r. SRP/195/2013</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Daraprim (pirymetamina) we wskazaniu: toksoplazmoza, toksoplazmoza w przebiegu zakażenia HIV.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Pirymetamina stosowana zawsze z sulfadiazyną w postaci skojarzonego leczenia, jest aktualnie jedyną formą skutecznej terapii toksoplazmozy na świecie. Skuteczność schematów terapeutycznych z zastosowaniem Daraprimu jest od lat potwierdzona zarówno w badaniach klinicznych jak i obserwacjach poczynionych w populacjach rzeczywistych. Produkt leczniczy Daraprim powinien być finansowany ze środków publicznych ponieważ jest podstawowym lekiem w leczeniu toksoplazmozy w przebiegu zakażenia HIV, zarówno w schematach podstawowych i alternatywnych.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 125/2013 z dnia 16 września 2013 r. REK/125/2013</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Daraprim (pirymetamina), tabletki a 25 mg, we wskazaniu: toksoplazmoza, toksoplazmoza w przebiegu HIV.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że aktualnie jedyną formą skutecznej terapii toksoplazmozy na świecie jest pirymetamina stosowana w skojarzeniu z sulfadiazyną. Skuteczność ta została potwierdzona zarówno w badaniach klinicznych, jak i obserwacjach poczynionych w populacjach rzeczywistych. Eksperti kliniczni poproszeni o opinię także potwierdzają skuteczność leczenia w takiej formie, a jeden wskazuje, że pirymetamina jest podstawowym lekiem w leczeniu toksoplazmozy w przebiegu zakażenia HIV, zarówno w schematach podstawowych i alternatywnych. Mając na uwadze powyższe oraz ciężkie konsekwencje niepodjęcia leczenia toksoplazmozy, finansowanie przedmiotowej technologii ze środków publicznych jest zasadne.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 153/2017 z dnia 11 grudnia 2017 r. SRP/153/2017</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację, w ramach importu docelowego, leku Daraprim (pirymethaminum), tabletki a 25 mg we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji:</u> Nie jest znana inna technologia medyczna, która w przypadkach toksoplazmozy wymagających leczenia byłaby równie efektywna w dłuższym okresie, jak pirymetamina w terapii skojarzonej z sulfadiazyną. W wymagających leczenia postaciach toksoplazmozy powikłania związane z zastosowaniem Daraprimu i sulfadiazyny są mniej niebezpieczne dla pacjentów niż skutki nieleczzonej aktywnej infekcji.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 86/2017 z dnia 19 grudnia 2017 r. REK/86/2017</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację leku Daraprim (pirymethaminum) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych.</p> <p>Wyniki analizy klinicznej wskazują, że we wskazaniu toksoplazmoza wrodzona, częstość zarażenia płodu przez matkę była istotnie statystycznie mniejsza w grupie pirymetaminy podawanej w skojarzeniu z sulfadiazyną naprzemiennie ze spiramycyną w porównaniu z innymi schematami leczenia oraz brakiem leczenia. Powyższy schemat był dobrze tolerowany przez kobiety ciężarne. W ramach oceny bezpieczeństwa odnotowano neutropenię, jako najczęstsze działanie niepożądane, która w większości wypadków ustępowała po zwiększeniu dawki kwasu folinowego (...)</p> <p>W przypadku toksoplazmozy ocznej nie odnaleziono badań, w których terapia skojarzoną pirymetaminą z sulfadiazyną była porównana z komparatorem wskazanym w kryteriach włączenia do analizy. Do analizy włączono badania, w których porównywano ocenianą technologię z antybiotykami w skojarzeniu z kortykosteroidem, co ogranicza wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa pirymetaminy względem alternatywnych technologii. Niemniej we włączonych badaniach wykazano, istotną statystycznie różnicę na korzyść ocenianej technologii w zakresie nawrotu choroby w porównaniu z terapią azytromycyną. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami stosującymi różne interwencje pod względem poprawy ostrości wzroku oraz redukcji wielkości zmiany w siatkówce, jednak zarówno w grupie leczonych pirymetaminą i sulfadiazyną, jak i klindamycyną i deksametazonem podawanymi dożylnie. Należy jednak mieć na uwadze, że w ramach bezpieczeństwa wykazano większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem oraz działań niepożądanych ze strony układu żołądkowo-jelitowego podczas terapii ocenianą interwencją w porównaniu z terapią azytromycyną.</p> <p>We wskazaniu toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV wyniki jednego z włączonych przeglądów z metaanalizą wykazały różnicę istotną statystycznie dla odpowiedzi całkowitej</p>

Nr i data wydania	Opinia Rady Przejrzystości/ AOTMiT
	<p>lub częściowej, na korzyść terapii skojarzonej pirymetaminą i sulfadiazyną w porównaniu z terapią skojarzoną pirymetaminą i klindamycyną. W zakresie oceny bezpieczeństwa jedna z metaanaliz badań wykazała istotne statystycznie różnice na niekorzyść terapii pirymetaminy skojarzonej z sulfadiazyną w przypadku zaburzeń wątroby w porównaniu z pirymetaminą skojarzonej z klindamycyną. Odnotowano również istotną statystycznie różnicę w zakresie toksyczności ograniczającej możliwość stosowania terapii skojarzonej pirymetaminą z sulfadiazyną w porównaniu z terapią skojarzoną pirymetaminą z klindamycyną. Należy mieć na uwadze, że nie odnaleziono badań opublikowanych po 2008 roku, więc stosowane terapie w badaniach mogą nie odpowiadać aktualnej praktyce klinicznej (...)</p> <p>Należy również podkreślić, że zarówno eksperci kliniczni, jak i odnalezione wytyczne kliniczne, zalecają stosowanie pirymetaminy w skojarzeniu z sulfadiazyną we wnioskowanych wskazaniach. Biorąc pod uwagę powyższe, a ponadto brak refundowanych terapii opcjonalnych oraz niezaspokojone potrzeby pacjentów Prezes Agencji uznaje za zasadną refundację wnioskowanej technologii medycznej we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 152/2017 z dnia 11 grudnia 2017 r. SRP/152/2017</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację, w ramach importu docelowego, leku Sulfadiazin-Heyl (sulfadiazinum), tabletki á 500 mg we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji:</u></p> <p>Nie jest znana inna technologia medyczna, która w przypadkach toksoplazmozy wymagających leczenia byłaby równie efektywna w dłuższym okresie, jak pirymetamina w terapii skojarzonej z sulfadiazyną. W wymagających leczenia postaciach toksoplazmozy powikłania związane z zastosowaniem Daraprimu i sulfadiazyny są mniej niebezpieczne dla pacjentów niż skutki nieleczzonej aktywnej infekcji. Sulfadiazyna może być krótkotrwale zastąpiona przez klindamycynę, również podawaną w skojarzeniu z pirymetaminą. Całkowite zastąpienie lub wyparcie sulfadiazyny klindamycyną nie jest jednak możliwe, z uwagi na konieczność prowadzenia długotrwałej terapii przeciw pasożytniczej.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 85/2017 z dnia 19 grudnia 2017 r. REK/85/2017</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację leku Sulfadiazin-Heyl (sulfadiazinum) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych. Wyniki analizy klinicznej wskazują, że we wskazaniu toksoplazmoza wrodzona, częstość zarażenia płodu przez matkę była istotnie statystycznie mniejsza w grupie pirymetaminy podawanej w skojarzeniu z sulfadiazyną naprzemiennie ze spiramycyną w porównaniu z innymi schematami leczenia oraz brakiem leczenia. Powyższy schemat był dobrze tolerowany przez kobiety ciężarne. W ramach oceny bezpieczeństwa odnotowano neutropenię, jako najczęstsze działanie niepożądane, która w większości wypadków ustępowała po zwiększeniu dawki kwasu folinowego (...)</p> <p>W przypadku toksoplazmozy ocznej nie odnaleziono badań, w których terapia skojarzoną pirymetaminą z sulfadiazyną była porównana z komparatorem wskazanym w kryteriach włączenia do analizy. Do analizy włączono badania, w których porównywano ocenianą technologię z antybiotykami w skojarzeniu z kortykosteroidem, co ogranicza wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa pirymetaminy względem alternatywnych technologii. Niemniej we włączonych badaniach wykazano, istotną statystycznie różnicę na korzyść ocenianej technologii w zakresie nawrotu choroby w porównaniu z terapią azytromycyną. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami stosującymi różne interwencje pod względem poprawy ostrości wzroku oraz redukcji wiekości zmiany w siatkówce, jednak zarówno w grupie leczonych pirymetaminą i sulfadiazyną, jak i klindamycyną i deksametazonem podawanymi dośklistkowo. Należy jednak mieć na uwadze, że w ramach bezpieczeństwa wykazano większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem oraz działań niepożądanych ze strony układu żołądkowo-jelitowego podczas terapii ocenianą interwencją w porównaniu z terapią azytromycyną.</p> <p>We wskazaniu toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV wyniki jednego z włączonych przeglądów z metaanalizą wykazały różnicę istotną statystycznie dla odpowiedzi całkowitej lub częściowej, na korzyść terapii skojarzonej pirymetaminą i sulfadiazyną w porównaniu z terapią skojarzoną pirymetaminą i klindamycyną. W zakresie oceny bezpieczeństwa jedna z metaanaliz badań wykazała istotne statystycznie różnice na niekorzyść terapii pirymetaminy skojarzonej z sulfadiazyną w przypadku zaburzeń wątroby w porównaniu z pirymetaminą skojarzonej z klindamycyną. Odnotowano również istotną statystycznie różnicę w zakresie toksyczności ograniczającej możliwość stosowania terapii skojarzonej pirymetaminą z sulfadiazyną w porównaniu z terapią skojarzoną pirymetaminą z klindamycyną. Należy mieć na uwadze, że nie odnaleziono badań opublikowanych po 2008 roku, więc stosowane terapie w badaniach mogą nie odpowiadać aktualnej praktyce klinicznej (...)</p> <p>Należy również podkreślić, że zarówno eksperci kliniczni, jak i odnalezione wytyczne kliniczne, zalecają stosowanie pirymetaminy w skojarzeniu z sulfadiazyną we wnioskowanych wskazaniach. Biorąc pod uwagę powyższe, a ponadto brak refundowanych terapii opcjonalnych oraz niezaspokojone potrzeby pacjentów Prezes Agencji uznaje za zasadną refundację wnioskowanej technologii medycznej we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 8/2021 z dnia 25 stycznia 2021 r. SRP/8/2021</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Sulfadiazin-Heyl (sulfadiazinum), tabletki á 500 mg, we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona; toksoplazmoza oczna; toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji:</u></p> <p>Sulfadiazyna stanowi jeden z podstawowych składników leczenia skojarzonego toksoplazmozy wrodzonej oraz ciężkich postaci toksoplazmozy nabytej, a jej skuteczność i profil bezpieczeństwa jest od wielu lat znany i akceptowany, dlatego powinna być dostępna i refundowana ze środków publicznych w omawianych</p>

Nr i data wydania	Opinia Rady Przejrzystości/ AOTMiT
	wskazaniach. Należy jednak również dążyć do zapewnienia jej dostępności i refundacji w omawianych wskazaniach na innych ścieżkach niż import docelowy.
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 8/2021 z dnia 28 stycznia 2021 r. REK/8/2021</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Sulfadiazin-Heyl (sulfadiazinum) tabletki á 500 mg, we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, opinie ekspertów oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Sulfadiazin-Heyl (sulfadiazinum) tabletki á 500 mg, we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV, w trybie określonym w art. 39 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357, z późn. zm.). Jednocześnie należy podkreślić, że w tożsamym przypadku została wydana pozytywna opinia na finansowanie ww. technologii lekowej.</p> <p>Sulfadiazyna w skojarzeniu z pirymetaminą stanowi podstawowy schemat leczenia toksoplazmozy wrodzonej oraz toksoplazmozy nabytej o ciężkim przebiegu. Eksperci kliniczni zgodnie wskazali, iż szybkie wdrożenie właściwego leczenia pozwala nie tylko na skrócenie czasu leczenia, ale również zmniejsza ryzyko zgonu w toksoplazmozie ośrodkowego układu nerwowego czy poronienia podczas toksoplazmozy wrodzonej, a także ogranicza ryzyko wystąpienia ciężkich i nieodwracalnych powikłań, takich jak np. utrata wzroku. Dlatego też dostęp do preparatów sulfadiazyny, które są obecnie sprowadzane w ramach importu docelowego, powinien zostać utrzymany, a w celu zapewnienia pacjentom powszechności terapii we wnioskowanych wskazaniach, leki te w dalszym ciągu powinny być finansowane ze środków publicznych.</p> <p>Odnalezione wytyczne kliniczne, w leczeniu toksoplazmozy wrodzonej i ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV zalecają stosowanie pirymetaminy w skojarzeniu z sulfadiazyną i kwasem folinowym. Polskie rekomendacje odnoszące się do leczenia toksoplazmozy ocznej przedstawione w analizie przygotowanej przez Agencję w 2017 roku wskazały na możliwość stosowania pirymetaminy z sulfadoksyną (Zespół Ekspertów 2015).</p> <p>Do przeglądu systematycznego włączono randomizowane badanie Kartasasmita 2017, w którym w toksoplazmozie ocznej opisano istotną różnicę w redukcji wielkości zmian po 1. tygodniu terapii. Odnalezione dowody naukowe wskazują na korzyści kliniczne ze stosowania sulfadiazyny w leczeniu skojarzonym w toksoplazmozie wrodzonej (Prusa 2015) oraz encefalopatii spowodowanej toksoplazmozą u chorych zakażonych wirusem HIV (Yan 2013, Hernandez 2016).</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe, brak refundowanych opcji terapeutycznych, istotność stanu klinicznego oraz możliwość zaspokojenia potrzeb pacjentów, refundowanie wnioskowanej technologii uznaje się za zasadne.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 33/2021 z dnia 15 marca 2021 r. SRP/33/2021</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Daraprim (pyrimethaminum) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV, w ramach importu docelowego i stosowanie go łącznie z innym lekiem o działaniu synergistycznym.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Dotychczasowe opinie Rady Przejrzystości i Prezesa AOTMiT były pozytywne. Badania kliniczne oraz wytyczne kliniczne wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pirymetaminy w tych wskazaniach. Minimalny wpływ na budżet płatnika.
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 33/2021 z dnia 24 marca 2021 r. REK/33/2021</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Daraprim (pirymetamina) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Daraprim (pirymetamina) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV.</p> <p>W ramach analizy klinicznej została przeprowadzona aktualizacja w zakresie istnienia nowych dowodów naukowych względem rekomendacji nr 86/2017 z dnia 19 grudnia 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leku Daraprim (pirymetamina) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV. Odnaleziono dwa badania oceniające skuteczność kliniczną we wskazaniu toksoplazmoza oczna. W badaniu Kartasasmita 2017 wykazano, że stosowanie schematu trójlekowego zawierającego pirymetaminę dało po trzech tygodniach obserwacji efekt w postaci redukcji wielkości zmian w obrębie siatkówki nie gorsze niż stosowanie terapii czterolekowej (bez pirymetaminy). W przeglądzie systematycznym Zhang 2018 porównano terapię pirymetaminą w skojarzeniu z sulfadiazyną z podawaniem klindamycyny, azytromycyny lub skojarzenia trimetoprim-sulfametoksazol i nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla punktów końcowych takich jak redukcja zapalenia ciała szklistego, poprawa ostrości widzenia, redukcja nawrotu zapalenia siatkówki związanego z toksoplazmozą.</p> <p>Pod uwagę wzięto także odnalezione aktualizacje wytycznych klinicznych, które nie uległy zmianie w zakresie postępowania zarówno przy toksoplazmozie wrodzonej, jak i toksoplazmozie ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV.</p>

Nr i data wydania	Opinia Rady Przejrzystości/ AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 49/2018 z dnia 14 maja 2018 r. SRP/49/2018</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Hydroxocobalamine (hydroxycobalamine acetate), roztwór do wstrzykiwań, ampułka á 1 mg/ml oraz 10 mg/2 ml we wskazaniach: acyduria metylomalonowa z wrażliwością na kobalaminę, zaburzenia metabolizmu kobalaminy oraz hiperhomocysteinemia związana z deficytem kobalaminy G.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji:</u></p> <p>Stosowanie Hydroxocobalamine w acydurii metylomalonowej z wrażliwością na kobalaminę, zaburzeniach metabolizmu kobalaminy, hiperhomocysteinemii związanej z deficytem kobalaminy G znajduje uzasadnienie w praktyce klinicznej i opiniach ekspertów. Hydroxycobalamine acetate jest jedyną postacią kobalaminy, która wykazuje aktywne działanie w organizmie człowieka. W niektórych wrodzonych wadach metabolizmu, jak np.: w acydurii metylomalonowej kobalaminozależnej, czy zaburzeniach wewnątrzkomórkowego metabolizmu kobalaminy, stosowanie tej postaci witaminy B12 nie jest zwykłą suplementacją witaminową, a leczeniem z wyboru. Stosowanie Hydroxocobalamine umożliwia uzyskanie lepszego wyrównania metabolicznego u pacjentów, co prowadzi do poprawy ich jakości życia i rokowania na przyszłość. Dla niektórych pacjentów hydroksykobalamina jest konieczna dla ich przeżycia. Skutek finansowy możliwy do oceny jest niewielki.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 48/2018 z dnia 22 maja 2018 r. REK/48/2018</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Hydroxocobalamine (hydroxycobalamine acetate), roztwór do wstrzykiwań, ampułka á 1 mg/ml oraz 10 mg/2ml, we wskazaniach: acyduria metylomalonowa z wrażliwością na kobalaminę, zaburzenia metabolizmu kobalaminy, hiperhomocysteinemia związana z deficytem kobalaminy G.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Hydroxocobalamine (hydroxycobalamine acetate), roztwór do wstrzykiwań, ampułka á 1 mg/ml oraz 10 mg/2ml, we wskazaniach: acyduria metylomalonowa z wrażliwością na kobalaminę, zaburzenia metabolizmu kobalaminy, hiperhomocysteinemia związana z deficytem kobalaminy G.</p> <p>Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne wymieniają hydroksykobalaminę jako opcję terapeutyczną stosowaną w leczeniu zaburzeń metabolizmu kobalaminy oraz acydurii metylomalonowej z wrażliwością na kobalaminę. Eksperti kliniczni w swoich opiniach pozytywnie odnieśli się do finansowania produktu leczniczego Hydroxocobalamine w ocenianych wskazaniach (...)</p> <p>Należy podkreślić, że przeprowadzona ocena skuteczności i bezpieczeństwa hydroksykobalaminy obarczona jest ograniczeniami. Wynikają one głównie z braku wysokiej jakości badań we wskazaniach: acyduria metylomalonowa z wrażliwością na kobalaminę oraz hiperhomocysteinemia związana z deficytem kobalaminy G i nie pozwalają na pełne wnioskowanie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa terapii w omawianych wskazaniach. Ponadto należy zwrócić uwagę na brak dowodów naukowych pozwalających ocenić profil bezpieczeństwa hydroksykobalaminy, co także wpływa na wiarygodność wnioskowania. W zakresie kosztów finansowania ocenianej technologii brak jest wiarygodnych danych pozwalających oszacować populację chorych z analizowanymi wskazaniami, u której lek Hydroxocobalamine mógłby być zastosowany. W związku z powyższym oszacowanie wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej na wydatki płatnika publicznego nie jest możliwe (...)</p> <p>Z uwagi na ograniczone stosowanie leku (import docelowy), a także rzadkość występowania niektórych z ww. chorób prawdopodobne jest, że wydatki płatnika publicznego zostaną utrzymane na podobnym poziomie.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 135/2021 z dnia 29 listopada 2021 r. SRP/135/2021</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroxocobalaminum: Hydroxocobalamine Acetate Sterop, ampułki á 10 mg/2 ml, Hydroxocobalamine, ampułki á 1 mg/ml, Vitamin B12 Depot, ampułki 1 mg/ml, Megamilbedoce, ampułki á 10 mg/2 ml, we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, hiperhomocysteinemia G, zaburzenia metabolizmu kobalaminy, deficyt kobalaminy C, deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (deficyt MTHFR).</p> <p><u>Główne argumenty decyzji:</u></p> <p>Odnalezione dowody naukowe, wytyczne i opinie ekspertów klinicznych, wskazują na korzyści ze stosowania produktów zawierających hydroksykobalaminę we wnioskowanych wskazaniach oraz zasadność kontynuowania refundacji w ramach importu docelowego. Schorzenia te należą do chorób rzadkich, dlatego niewieka liczba chorych nie powinna stanowić nadmiernego obciążenia dla budżetu.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 135/2021 z dnia 8 grudnia 2021 r. REK/135/2021</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroksykobalaminum: Hydroxocobalamine Acetate Sterop, ampułki á 10mg/2ml; Hydroxocobalamine, ampułki á 1mg/ml; Vitamin B12 Depot, ampułki 1mg/ml; Megamilbedoce, ampułki á 10 mg/2ml we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, hiperhomocysteinemia G, zaburzenia metabolizmu kobalaminy, deficyt kobalaminy C, deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (deficyt MTHFR).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Przeprowadzono aktualizację analizy klinicznej w celu odnalezienia dowodów naukowych oraz wytycznych klinicznych opublikowanych po dacie wyszukiwania zastosowanej w raporcie z 2018 roku przygotowanego w celu wydania rekomendacji nr 48/2018 z dnia 22 maja 2018 r. (...)</p> <p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano nowych badań, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszej analizy w zakresie typów badań. Niemniej jednak w dalszej części rekomendacji poglądowo przedstawiono wyniki trzech odnalezionych badań obserwacyjnych, w tym dotyczących stosowania hydroksykobalaminy we populacjach zgodnych z ocenianymi, które pozostają spójne z dotychczasowym wnioskowaniem (...)</p> <p>Należy podkreślić, że przeprowadzona ocena skuteczności i bezpieczeństwa hydroksykobalaminy obarczona jest ograniczeniami. Nie odnaleziono dowodów dotyczących wszystkich wskazań wymienionych w zleceniu MZ, a wyłonione podczas aktualizacji doniesienia obejmują jedynie badania obserwacyjne, w których nie wszyscy pacjenci otrzymywali hydroksykobalaminę, a niejednokrotnie stosowali złożone schematy leczenia.</p> <p>Uwzględniono także, że zgodnie z otrzymanymi danymi dotyczącymi wartości refundacji wnioskowanej technologii znajduje ona zastosowanie w niewielkiej grupie chorych, przez co dalsze finansowanie produktów zawierających</p>

Nr i data wydania	Opinia Rady Przejrzystości/ AOTMiT
	<p>hydroksykobalaminę, w ramach importu docelowego, prawdopodobnie nie będzie skutkowało znacznym obciążeniem finansowym dla płatnika publicznego (...)</p> <p>Odnalezione dowody naukowe, wytyczne i opinie ekspertów klinicznych, wskazują na korzyści ze stosowania produktów zawierających hydroksykobalaminę we wnioskowanych wskazaniach oraz zasadność kontynuowania refundacji w ramach importu docelowego. Schorzenia te należą do chorób rzadkich, dlatego niewieka liczba chorych nie powinna stanowić nadmiernego obciążenia dla budżetu.</p> <p>W związku z powyższym, mając na uwadze stanowisko Rady Przejrzystości, zasadne wydaje się kontynuowanie finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroksykobalaminę (hydroxocobalaminum) we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, hiperhomocysteinemia G, zaburzenia metabolizmu kobalaminy, deficyt kobalaminy C, deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (deficyt MTHFR).</p>

4.3. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych z 2016 r., technologią opcjonalną może być każda procedura medyczna/technologia medyczna, w tym np. lek, wyrób medyczny, procedura medyczna lub interwencja psychologiczna, radioterapia, fizjoterapia, zabieg chirurgiczny, a także porada (np. w zakresie rzucania palenia) oraz kombinacja interwencji zdrowotnych przeprowadzanych równocześnie lub sekwencyjnie, a także naturalny przebieg choroby (brak aktywnego leczenia). Często w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu, czy w danej subpopulacji, jest nią najlepsza terapia podtrzymująca (ang. best supportive care, BSC) lub technologie o skuteczności placebo.

Toksoplazmoza

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi kwas folinowy w postaci doustnej jest stosowany łącznie z pirymetaminą w celu profilaktyki zahamowania funkcji szpiku. Jedynie w polskich wytycznych PTN AIDS 2022 wskazano, że alternatywą do podania doustnego kwasu folinowego może być jego podanie w formie domięśniowej.

W ramach zlecenia Ministerstwo Zdrowia poinformowało, że w 2022 r. wydano łącznie trzy zgody na refundację leku Calciumfolinat Hexal, w ilości 22 opakowań, dodatkowo wskazano, że w 2022 r. Minister Zdrowia wydał [również 4 zgody na sprowadzenie oraz refundację innych leków zawierających substancję czynną folinian wapnia [Leucovorin – 2 zgody oraz Calcium folinate (Hospira – 2 zgody)].

W toku prac, Agencja wystąpiła łącznie do sześciu ekspertów klinicznych z prośbą o przygotowanie opinii dotyczących stosowania wnioskowanego produktu leczniczego w analizowanych wskazaniach. Do zakończenia prac nad raportem nie otrzymano opinii dot. zastosowania folinianu wapnia w leczeniu ocenianych wskazań związanych z występowaniem toksoplazmozy.

Na podstawie powyższego uznano, że komparatorem dla produktu leczniczego Calciumfolinat Hexal (folinian wapnia) mogą być inne produkty lecznicze sprowadzane w ramach importu docelowego zawierające folinian wapnia w postaci doustnej oraz preparaty kwasu folinowego podawanego w formie domięśniowej (preparaty dostępne w obrocie na terytorium Polski).

Hiperhomocysteinemia

W odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do leczenia hiperhomocysteinemii podkreślono, że choroba ta powszechna jest przy niedoborze witaminy B₁₂ lub kwasu foliowego, dlatego najczęstszym schematem zalecanym w wytycznych jest korygowanie niedoborów żywieniowych witaminą B₁₂ i kwasem folinowym.

W wytycznych EHOD 2017 sprecyzowano zalecenia względem przyczyny hiperhomocysteinemii. W ramach leczenia ciężko chorych pacjentów z podejrzeniem lub udowodnionymi zaburzeniami remetylacji obok dodatkowej suplementacji kwasem folinowym wymienia się L-metioninę. W długoterminowym leczeniu połączonych i izolowanych zaburzeń remetylacji związanych z kobalaminą autorzy wytycznych wskazują, iż wyniki badań nie wykazały ani nie wykluczyły korzystnego lub szkodliwego wpływu kwasu foliowego i/lub kwasu folinowego jako terapii wspomagającej. Natomiast w leczeniu długoterminowym niedoboru MTHFR podkreśla się, że wyniki badań nie wykazały ani nie wykluczyły korzystnego lub szkodliwego wpływ kwasu foliowego lub folinowego lub 5-CH₃THF jako terapii wspomagającej w celu przywrócenia komórkowego i mózgowego niedoboru folianu w niedoborze MTHFR na wyniki kliniczne.

W ramach zlecenia Ministerstwo Zdrowia poinformowało, że w hiperhomocysteinemii sprowadzane i refundowane są następujące produkty lecznicze oraz środki spożywcze specjalnego: preparaty hydroksokobalaminy

(Hydroxocobalamine Sterop, Hydroxocobalamin, Vitamin B12 Depot) oraz środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego z rodziny HCU (m.in. HCU Anamix Infant, HCU Anamix Junior, HCU Cooler, HCU Lophlex,), Milupa Hom-2 Prima i Milua Hom-2 Secunda.

W opinii dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska (Konsultant Krajowy w dz. pediatrii metabolicznej) wskazała, że:

- „Aktywna postać kwasu foliowego tj. kwas folinowy uważany jest za skuteczniejszy i szybciej działający niż kwas foliowy. Wybór postaci folianu w mojej opinii zależy od wskazania, które powinno być precyzyjne, oraz od stanu klinicznego pacjenta. Oznacza to, że np. w hiperhomocysteinemii spowodowanej niedoborem witaminy B₁₂ lub niedoborem kwasu foliowego, suplementacja kwasu foliowego jest wystarczająca. Natomiast w przypadku genetycznie uwarunkowanych wrodzonych wad metabolizmu metioniny i homocysteiny takich jak np.: deficyt kobalaminy C (acyduria metylomalonowa z homocystynurią) czy deficyt kobalaminy G (deficyt syntazy metioniny), preferowane jest stosowanie kwasu folinowego, a nie kwasu foliowego.” oraz
- „We wskazaniu hiperhomocysteinemia zwykle stosuje się doustną postać folinianu wapnia.”

Na podstawie powyższego uznano, że komparatorem dla produktu leczniczego Calciumfolinat Hexal (folinian wapnia) mogą być interwencje wymieniane obok kwasu folinowego w leczeniu poszczególnych zaburzeń prowadzących do wystąpienia hiperhomocysteinemii (tj. L-metionina, kwas foliowy lub 5 CH₃THF). Uznano także, że komparatorem może być placebo (dla porównania standardowa terapia + kwas folinowy vs standardowa terapia + placebo) oraz przyjęto, że komparatorem dla produktu leczniczego Calciumfolinat Hexal (folinian wapnia) mogą być inne produkty lecznicze sprowadzane w ramach importu docelowego zawierające folinian wapnia w postaci doustnej oraz preparaty kwasu folinowego podawanego w formie domięśniowej (preparaty dostępne w obrocie na terytorium Polski), chociaż ekspert kliniczny podał, że „we wskazaniu hiperhomocysteinemia zwykle stosuje się doustną postać folinianu wapnia.”

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac, Agencja wystąpiła łącznie do sześciu ekspertów klinicznych z prośbą o przygotowanie opinii dotyczących stosowania wnioskowanego produktu leczniczego w analizowanych wskazaniach. Do zakończenia prac nad raportem otrzymano jedną opinię dotyczącą wyłącznie hiperhomocysteinemii.

Opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania raportów przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji na zlecenie Ministra Zdrowia.

Zdaniem Konsultant Krajowej w dziedzinie pediatrii metabolicznej dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej obecnie na hiperhomocysteinemii w Polsce choruje około 30 osób, około 3-4 osoby to liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce, natomiast około 50% osób skorzystałoby z ocenianej technologii po objęciu jej refundacją (szacunki własne eksperta). Według eksperta istotnym klinicznie punktem końcowym w przypadku hiperhomocysteinemii jest liczba i częstotliwość niepożądanych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Jako technologie opcjonalne Ekspert wskazał: dietę z ograniczeniem białka naturalnego (w tym metioniny); dietę wzbogaconą o metioninę – w hiperhomocysteinemii z acydurią metylomalonową; pirydoksynę – w homocystynurii pirydoksynozależnej; betainę bezwodną – w homocystynurii pirydoksynoniezależnej oraz kobalaminę – w defektach kobalaminozależnych.

Tabela 11. Odpowiedzi eksperta klinicznego na pozostałe pytania

Treść pytania	dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej
W jakim miejscu schematu terapeutycznego leczenia (...) hiperhomocysteinemii znajdowałaby się oceniana technologia w warunkach polskich, biorąc pod uwagę jej ograniczony dostęp, tj. konieczność sprowadzania w ramach importu docelowego?	„W zaburzeniach cyklu metioniny i homocysteiny kwas foliowy odgrywa (poza witaminą B ₁₂) ważną rolę kofaktora niezbędnego do procesów remetylacyjnych w organizmie człowieka. Aktywna postać kwasu foliowego tj. kwas folinowy uważany jest za skuteczniejszy i szybciej działający niż kwas foliowy. Wybór postaci folianu w mojej opinii zależy od wskazania, które powinno być precyzyjne, oraz od stanu klinicznego pacjenta. Oznacza to, że np. w hiperhomocysteinemii spowodowanej niedoborem witaminy B ₁₂ lub niedoborem kwasu foliowego, suplementacja kwasu foliowego jest wystarczająca. Natomiast w przypadku genetycznie uwarunkowanych wrodzonych wad metabolizmu metioniny i homocysteiny takich jak np.: deficyt kobalaminy C (acyduria metylomalonowa z homocystynurią) czy deficyt kobalaminy G (deficyt syntazy metioniny), preferowane jest stosowanie kwasu folinowego, a nie kwasu foliowego.”
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	„W niektórych przypadkach hiperhomocysteinemii – niewystarczający efekt terapeutyczny przy stosowaniu rekomendowanej diety.”
Czy w praktyce klinicznej preferowana jest, któraś z dróg podania folinianu wapnia (postać doustna vs postać dożylna/domięśniowa)? Czy istnieją różnice wynikające z drogi podania folinianu wapnia w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa?	„We wskazaniu hiperhomocysteinemia zwykle stosuje się doustną postać folinianu wapnia.”
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	„Poprawa diagnostyki, leczenia i monitorowania poprzez szerzenie wiedzy nt. hiperhomocysteinemii, włączenia badania stężenia aminokwasów w osoczu do koszyka świadczeń gwarantowanych (lepszą dostępność badań laboratoryjnych) oraz poprawę dostępności leków stosowanych w hiperhomocysteinemii.”
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	„Nie identyfikuję takowych.”
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	„W mojej opinii – nie.”
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	„W mojej opinii – nie.”

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych

6.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej

W dniu 03.10.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było odnalezienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia toksoplazmozy ocznej, toksoplazmozy wrodzonej, toksoplazmozy ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia wirusem HIV oraz hiperhomocysteinemii.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- American Society of Tropical Medicine and Hygiene (<https://www.astmh.org/>);
- Centers for Disease Control and Prevention (<https://www.cdc.gov/>);
- European AIDS Clinical Society (<https://www.eacsociety.org/>);
- European Centre for Disease Prevention and Control (<https://www.ecdc.europa.eu/en/>);
- European Society For Paediatric Infectious Diseases (<https://www.espid.org/>);
- European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (<https://www.escmid.org/>);
- European network and registry for Homocystinurias and methylation Defects (<https://www.e-hod.org/>);
- HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America (<https://www.hivma.org/>);
- Infectious Diseases Society of America (<https://www.idsociety.org/>);
- Médecins Sans Frontières (<https://www.msf.org/>);
- National Institutes of Health (<https://www.oar.nih.gov/>);
- Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (<http://www.pteilchz.org.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Medycyny Morskiej, Tropikalnej i Podróży (<https://ptmmtpl.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS (<http://www.ptnaids.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Parazytologiczne (<https://www.ptparasit.org.pl/>);
- Trip Database (<https://www.tripdatabase.com/>);
- UpToDate (<https://www.uptodate.com/contents/search>);
- World Health Organization (<https://www.who.int/>).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej (<https://google.pl/>) z zastosowaniem słów kluczowych: „toxoplasma”, „toxoplasmosis”, „ocular toxoplasmosis”, „congenital toxoplasmosis”, „cerebral toxoplasmosis”, „HIV co-infection”, „hyperhomocysteinemia”, „homocystinuria”, „methylation defect”, „european”, „international”, „world”, „guidelines”, „recommendations”, „management” lub „toksoplazmoza”, „toksoplazmoza oczna”, „toksoplazmoza wrodzona”, „toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego”, „współzakażenie HIV”, „hiperhomocysteinemia”, „homocystinuria”, „zaburzenia metylacji”, „europejskie”, „międzynarodowe”, „wytyczne”, „zalecenia”, „rekomendacje”.

Toksoplazmoza

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie osiem dokumentów, w których wskazano na możliwe do zastosowania terapie w przypadku występowania toksoplazmozy ocznej [[Grupa Ekspertów 2019 (Francja) i UpToDate 2022 (Garweg)], toksoplazmozy wrodzonej [Grupa Ekspertów 2019 (Francja), AAP 2022 i UpToDate 2022 (Guerina)] oraz toksoplazmozy ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia wirusem HIV [PTN AIDS 2022, CDCP 2022, EACS 2021 i UpToDate 2022 (Gandhi)].

W analizowanych wskazaniach dotyczących toksoplazmozy ocznej, wrodzonej i toksoplazmozy ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu HIV leczeniem z wyboru było skojarzenie pirymetaminy, sulfadiazyny oraz kwasu folinowego (leukoworyny) w postaci doustnej. Jedynym wyjątkiem są wytyczne UpToDate 2022 – Garwego dotyczące leczenia toksoplazmozy ocznej, które sugerują stosowanie skojarzenia TMP-SMX (trimetoprimu-sulfametoksazolu) jako leczenie pierwszej linii, które według ograniczonych dowodów naukowych posiada porównywalną skuteczność i podczas którego rzadziej występują działania niepożądane.

W polskich wytycznych PTN AIDS 2022 wskazano, że alternatywą do podania doustnego kwasu folinowego może być jego podanie w formie domięśniowej.

Hiperhomocysteinemia związana z wrodzonymi chorobami, mającymi charakter defektów metabolicznych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie trzy dokumenty, w których wskazano na możliwe do zastosowania terapie w leczeniu hiperhomocysteinemii [EHOD 2017, BSH 2014 i UpToDate 2022 (Rosenson)].

W odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do hiperhomocysteinemii podkreślono, że choroba ta powszechna jest przy niedoborze witaminy B₁₂ lub kwasu foliowego, dlatego najczęstszym schematem zalecanym w wytycznych jest korygowanie niedoborów żywieniowych witaminą B₁₂ i kwasem folinowym. Dieta bogata w owoce, warzywa i niskotłuszczowe produkty mleczne oraz uboga w tłuszcze nasycone oraz dieta ogólnie niskotłuszczowa może obniżyć poziom homocysteiny w surowicy. Lekiem o udowodnionym działaniu klinicznym wymienianym w wytycznych BSH 2014 oraz EHOD 2017 jest także betaina, którą można dodać do suplementacji witaminą B₁₂. W wytycznych EHOD 2017 sugeruje się rozważenie dodatkowej suplementacji dojelitowej kwasem folinowym lub L-metioniną w indywidualnych przypadkach.

Odnosząc się do kwasu folinowego, w wytycznych EHOD 2017 podkreślono, że kwas folinowy jest najbardziej stabilną formą zredukowanej witaminy B i skuteczniej przekracza barierę krew-mózg niż kwas foliowy. Na podstawie przedstawionych wyników badań klinicznych nie wykluczono korzystanego lub szkodliwego wpływu kwasu folinowego jako terapii wspomagającej przy niedoborze MTHFR lub zaburzeniach remetylacji związanych z kobalaminą. Połączenie kwasu foliowego i folinowego wiązało się z korzystnym wynikiem w badaniach, jednak wykazano, że kwas foliowy może nasilać niedobór tetrahydrofuranu w mózgu i dlatego sugerowano, aby unikać kwasu foliowego i stosować kwas folinowy lub 5-metylo-tetrahydrofolian. Dawki dobowe kwasu folinowego wynosiły od 5 do 30 mg, podzielone na 2-3 podania/tydzień, jednak nie ma zgody co do najskuteczniejszej dawki kwasu folinowego.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
Toksoplazmoza	
PTN AIDS 2022 (Polska)	<p>Wytyczne dotyczące postępowania w inwazjach pasożytniczych u osób zakażonych HIV</p> <p><u>Leczenie <i>Toxoplasma gondii</i></u></p> <p>Leczenie pierwotne powinno być prowadzone ponad 6 tygodni.</p> <p>Leczenie z wyboru:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pirymetamina p.o.: 200 mg w pierwszym dniu, a następnie 50 mg (< 60 kg) – 75 mg (≥60 kg) co 24 godziny. Lek dostępny w Polsce w ramach importu docelowego.; • kwas folinowy p.o./i.m. 10-15 mg co 24 godziny; • i sulfadiazyna* p.o./i.v. 2000 mg co 12 godzin (< 60 kg) do 2× 3000 mg (≥60 kg). Lek dostępny w Polsce w ramach importu docelowego. <p>Leczenie alternatywne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pirymetamina p.o.: 200 mg w pierwszym dniu, a następnie 50 mg (< 60 kg) – 75 mg (> 60 kg) co 24 godziny; • kwas folinowy p.o./i.m. 10-15 mg co 24 godziny; • klindamycyna p.o./i.v. 4× 600-900 mg/dobę (wskazana dodatkowa profilaktyka pneumocystodozy) lub; • trymetoprym-sulfametoksazol p.o./i.v.: 2× 5 mg TMP/kg/dobę i 2× 25 mg SMX/kg/dobę; lub • pirymetamina p.o.: 200 mg w pierwszym dniu, a następnie 50 mg (< 60 kg) – 75 mg (> 60 kg) co 24 godziny; • kwas folinowy p.o./i.m. 10-15 mg co 24 godziny; • atowakwon 1500 mg co 12 godzin (z posiłkiem); lub • sulfadiazyna p.o./i.v. 1000 mg co 6 godzin (< 60 kg) do 1500 mg co 6 godzin (> 60 kg); • atowakwon 1500 mg co 12 godzin (z posiłkiem); lub • pirymetamina p.o.: 200 mg w pierwszym dniu, a następnie 50 (< 60 kg) – 75 (> 60 kg) mg co 24 godziny; • kwas folinowy p.o./i.m. 10-15 mg co 24 godziny; • azytromycyna p.o.: 900-1200 mg/dobę. <p>Leczenie podtrzymujące:</p> <p>Leczenie podtrzymujące należy prowadzić do czasu uzyskania liczby limfocytów T CD4 > 200 kom/μL w dwóch badaniach powtarzanych w odstępie 6 miesięcy, i po ustąpieniu objawów ostrej choroby;</p> <ul style="list-style-type: none"> • pirymetamina 25-50 mg co 24 godziny i sulfadiazyna p.o. 1000 mg co 8-12 godzin, kwas folinowy p.o. 10-15 mg co 24 godziny; lub • pirymetamina 25-50 mg co 24 godziny i klindamycyna p.o. 600 mg co 8 godzin, kwas folinowy p.o. 10-15 mg co 24 godziny (wskazana dodatkowa profilaktyka PCP); lub • TMP-SMX p.o. 2× 960 mg/dobę; lub • atowakwon p.o. 750-1500 mg co 12 godzin (z posiłkiem). Może być stosowany z pirymetaminą lub bez niej. <p><i>Źródło finansowania: nie przedstawiono.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p><i>Konflikt interesów: nie przedstawiono.</i></p> <p><i>Brak informacji na temat poziomu dowodów naukowych i stopnia rekomendacji.</i></p>
<p>CDCP 2022 (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczące profilaktyki i leczenia zakażeń oportunistycznych u osób dorosłych i młodzieży z HIV</p> <p><u>Leczenie zapalenia mózgu wywołanego przez <i>Toxoplasma gondii</i></u></p> <p>Preferowany schemat (AI):</p> <ul style="list-style-type: none"> • pirymetamina p.o. 200 mg jednorazowo, a następnie dawka zależna od masy ciała: <ul style="list-style-type: none"> ○ masa ciała ≤ 60kg: pirymetamina p.o. 50 mg dziennie + sulfadiazyna p.o. 1000 mg co 6 godzin + leukoworyna p.o. 10-25 mg dziennie (możliwość zwiększenia do 50 mg dziennie lub dwa razy na dobę); ○ masa ciała > 60 kg: pirymetamina p.o. 75 mg dziennie + sulfadiazyna p.o. 1500 mg co 6 godzin + leukoworyna p.o. 10-25 mg dziennie (możliwość zwiększenia do 50 mg dziennie lub dwa razy na dobę). <p>W przypadku, gdy pirymetamina jest niedostępna lub występuje opóźnienie w jej uzyskaniu, zamiast pirymetaminy-sulfadiazyny należy zastosować TMP-SMX (BI). U pacjentów z odnotowaną w wywiadzie alergią na sulfonamidy należy podjąć próbę odczulenienia stosując jedną z kilku opublikowanych strategii (BI). Atowakwon powinien być podawany do czasu osiągnięcia terapeutycznych dawek TMP-SMX (CIII).</p> <p>Alternatywne schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pirymetamina (leukoworyna)^a + klindamycyna i.v./p.o. 600 mg co 6 godzin (AI), preferowana alternatywa dla pacjentów nietolerujących sulfadiazyny lub dla tych, którzy nie reagują na pirymetaminę-sulfadiazynę, muszą przyjmując dodatkowy środek profilaktyczny PCP; lub • TMP-SMX (i.v./p.o. TMP 5 mg/kg i SMX 25 mg/kg) dwa razy na dobę; lub • atowakwon p.o. 1500 mg dwa razy na dobę + pirymetamina (leukoworyna)^a (BII); lub • atowakwon p.o. 1500 mg dwa razy na dobę + sulfadiazyna (BII); lub • atowakwon p.o. 1500 mg dwa razy na dobę (BII). <p>Całkowity czas leczenia ostrego zakażenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej 6 tygodni (BII), dłuższy czas w przypadku gdy obraz kliniczny lub radiologiczny jest rozległy lub gdy odpowiedź na leczenie jest niekompletna po 6 tygodniach; • po zakończeniu ostrej terapii wszyscy pacjenci powinni kontynuować leczenie w ramach przewlekłej terapii podtrzymującej (zgodnie z poniższym opisem). <p><u>Przewlekła terapia podtrzymująca zapalenia mózgu wywołanego przez <i>T. gondii</i></u></p> <p>Preferowany schemat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pirymetamina p.o. 25-50 mg dziennie + sulfadiazyna p.o. 2000-4000 mg dziennie (w 2 do 4 podzielonych dawkach) + leukoworyna p.o. 10-25 mg dziennie (AI). <p>Alternatywne schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • klindamycyna p.o. 600 mg co 8 godzin + (pirymetamina p.o. 25-50 mg + leukoworyna p.o. 10-25 mg dziennie) (BI), należy podać dodatkowy środek profilaktyczny PCP (AII); lub • TMP-SMX o podwójnej sile działania 1 tabletki dwa razy na dobę (BII); lub • TMP-SMX o podwójnej sile działania 1 tabletki dziennie (BII); lub • atowakwon^b p.o. 750-1500 mg dwa razy na dobę + (pirymetamina p.o. 25 mg + leukoworyna p.o. 10 mg dziennie); lub • atowakwon^b p.o. 750-1500 mg dwa razy na dobę + sulfadiazyna p.o. 2000-4000 mg dziennie (w 2 do 4 podzielonych dawkach) (BII); lub • atowakwon^b p.o. 750-1500 mg dwa razy na dobę (BII). <p>Przerwanie przewlekłej terapii podtrzymującej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pomyślnie zakończone początkowe leczenie, pozostające bezobjawowe oznaki zapalenia mózgu wywołanego przez <i>Toxoplasma gondii</i>, liczba komórek CD4 > 200 komórek/mm³ przez > 6 miesięcy w odpowiedzi na ART (BI). <p>Kryteria ponownej profilaktyki wtórnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba komórek CD4 < 200 komórek/mm³ (AIII). <p>Pozostałe rozważania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dodatkowe kortykosteroidy (np. deksametazon) powinno podawać się wyłącznie, gdy jest to wskazane klinicznie w celu leczenia zmian ogniskowych lub towarzyszących obrzęków (BIII), przy czym należy je odstawić najszybciej jak jest to możliwe; • leki przeciwdrgawkowe powinny być podawane pacjentom z napadami drgawkowymi stwierdzonymi w wywiadzie (AIII) i kontynuowane co najmniej przez okres ostrego leczenia, leków przeciwdrgawkowych nie należy stosować jako profilaktyki napadów (BIII). <p>^a Dawki pirymetaminy i leukoworyny takie same jak wymienione w preferowanym schemacie postępowania w ostrym zakażeniu</p> <p>^b Atowakwon należy przyjmować z posiłkami lub suplementem diety, aby zapewnić odpowiednie wchłanianie leku.</p> <p><i>Siła dowodów naukowych:</i> A – rekomendacja silna; B – rekomendacja umiarkowana; C – rekomendacja opcjonalna I – jedno lub więcej RCT z klinicznymi i/lub zwalidowanymi laboratoryjnymi punktami końcowymi; II – jedno lub więcej dobrze zaprojektowanych badań</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p><i>nierandomizowanych lub kohortowych badań obserwacyjnych z długoterminowymi klinicznymi punktami końcowymi; III – opinia ekspercka.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: The Office of AIDS Research (OAR), NIH.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: przedstawiono konflikty interesów autorów.</i></p>
<p>EACS 2021 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczące postępowania w oportunistycznych inwazjach pasożytniczych u osób zakażonych HIV</p> <p>Toxoplasma gondii Encephalitis</p> <p>Preferowane leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pirymetamina p.o.: 200 mg w pierwszym dniu, a następnie 50 mg (< 60 kg) – 75 mg (≥60 kg) co 24 godziny; kwask folinowy p.o./i.m. 10-15 mg co 24 godziny; i sulfadiazyna* p.o./i.v. 2000 mg co 12 godzin (< 60 kg) do 2× 3000 mg (≥60 kg). <p>Leczenie alternatywne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pirymetamina p.o.: 200 mg w pierwszym dniu, a następnie 50 mg (< 60 kg) – 75 mg (> 60 kg) co 24 godziny; kwask folinowy p.o./i.m. 10-15 mg co 24 godziny; klindamycyna p.o./i.v. 4× 600-900 mg/dobę (wskazana dodatkowa profilaktyka pneumocystodozy) lub; • trymetoprym-sulfametoksazol p.o./i.v.: 2× 5 mg TMP/kg/dobę i 2× 25 mg SMX/kg/dobę; lub • pirymetamina p.o.: 200 mg w pierwszym dniu, a następnie 50 mg (< 60 kg) – 75 mg (> 60 kg) co 24 godziny; kwask folinowy p.o./i.m. 10-15 mg co 24 godziny; atowakwon 1500 mg co 12 godzin (z posiłkiem); lub • sulfadiazyna p.o./i.v. 2000 mg co 12 godzin (< 60 kg) do 3000 mg co 12 godzin (> 60 kg); atowakwon 1500 mg co 12 godzin (z posiłkiem); lub • pirymetamina p.o.: 200 mg w pierwszym dniu, a następnie 50 mg (< 60 kg) – 75 mg (> 60 kg) co 24 godziny; kwask folinowy p.o./i.m. 10-15 mg co 24 godziny; azytromycyna p.o.: 900-1200 mg/dobę. <p>Leczenie podtrzymujące:</p> <p>Leczenie podtrzymujące należy prowadzić do czasu uzyskania liczby limfocytów T CD4 > 200 kom/μL przez 6 miesięcy;</p> <ul style="list-style-type: none"> • pirymetamina 25-50 mg co 24 godziny i sulfadiazyna p.o. 1000 mg co 8-12 godzin, kwask folinowy p.o. 10-15 mg co 24 godziny; lub • pirymetamina 25-50 mg co 24 godziny i klindamycyna p.o. 600 mg co 8 godzin, kwask folinowy p.o. 10-15 mg co 24 godziny (wskazana dodatkowa profilaktyka PCP); lub • TMP-SMX p.o. 2× 960 mg/dobę; lub • atowakwon p.o. (zawiesina doustna) 750-1500 mg co 12 godzin (z posiłkiem). Może być stosowany z pirymetaminą lub bez niej. <p><i>Źródło finansowania: nie odnaleziono informacji.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: dostępne na zapytanie.</i></p>
<p>Grupa Ekspertów 2019 (Francja)</p>	<p>Wytyczne dotyczą diagnostyki, leczenia i zapobieganiu wrodzonej toksoplazmozie.</p> <p>Wytyczne wskazują jako podstawowy schemat leczenia toksoplazmozy wrodzonej na zastosowanie pirymetaminy+sulfadiazyny i kwasu folinowego, zarówno w przypadku matek (płód) jak i noworodków.</p> <p><u>Leczenie niemowląt z wrodzoną toksoplazmozą.</u></p> <p>Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej. Należy leczyć nieprzerwanie przez 12 miesięcy, stosując jeden z trzech poniższych schematów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pirymetamina 1 mg/kg/dobę przez 2 mies., następnie 0,5 mg/kg/dobę, sulfadiazyna 50 mg co 12 godzin, kwask folinowy 1 kap. 25 mg dwa razy w tyg.; • sulfadoksyna 17,5 mg/kg raz w tyg., pirymetamina 0,875 mg/kg raz w tyg., kwask folinowy 1 kap. 25 mg dwa razy w tyg.; • Pirymetamina i sulfadiazyna jak w schemacie 1. przez pierwsze 2 miesiące, aby przetestować tolerancję, następnie sulfadoksyna-pirymetamina jak w schemacie 2. przez pozostałe 10 miesięcy. <p>W przypadku aktywnych zmian ocznych okuliści mogą przepisać kortykosteroidy.</p> <p>W przypadkach toksoplazmozy o ciężkich lub umiarkowanych objawach wczesne rozpoczęcie leczenia wiązało się z poprawą. Leczenie jest również zalecane u bezobjawowych noworodków w celu zapobiegania opóźnionemu pojawieniu się zmian ocznych, nawet jeśli skuteczność tego protokołu nie została wykazana w badaniach z randomizacją.</p> <p><i>Źródło finansowania: Brak zewnętrznych źródeł finansowania.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: przedstawiono konflikty interesów autorów.</i></p>
<p>AAP 2022 (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczą diagnostyki, leczenia i zapobieganiu wrodzonej toksoplazmozie.</p> <p>Leczenie niemowląt z wrodzoną toksoplazmozą (stosowanie schematu leczenia jest zwykle zalecane przez 1 rok):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pirymetamina: <ul style="list-style-type: none"> ○ Pierwsze 2 dni: 2 mg/kg dziennie p.o. co 12 godz. przez 2 dni;

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Intensywna terapia początkowa od dnia 3 do 2 miesięcy (lub do 6 miesięcy): 1 mg/kg dziennie raz na dobę (choć nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między schematem 2-miesięcznym a 6-miesięcznym; równowaga między tymi schematami nie została ustalona); ○ Intensywne leczenie początkowe przez 2 miesiące można rozważyć u niemowląt z wrodzoną toksoplazmozą, które nie wykazują objawów przy urodzeniu, natomiast kontynuację początkowej intensywnej terapii przez 6 miesięcy można rozważyć u niemowląt z objawami toksoplazmozy wrodzonej; ○ Po pierwszych 2 miesiącach (lub pierwszych 6 miesiącach) intensywnej terapii: 1 mg/kg dziennie p.o. trzy razy w tygodniu, aby zakończyć terapię trwającą 12 miesięcy (dziennie + trzy razy w tygodniu). <ul style="list-style-type: none"> • Sulfadiazyna 100 mg/kg dziennie p.o. co 12 godz.; • Kwas folinowy 10 mg trzy razy w tygodniu; • Prednizon, jeśli poziom białka CSF ≥ 1 g/dl lub do ustąpienia ciężkiego zapalenia naczyń i siatkówki w zagrażającym widzeniu obszarze plamki (na podstawie opinii eksperta), 1 mg/kg na dobę p.o. podzielona dwa dawki na dobę (do czasu, gdy białko CSF < 1 g/dl lub do ustąpienia ciężkiego zapalenia naczyń i siatkówki) (na podstawie opinii ekspertów, jeśli mają być stosowane steroidy, należy je rozpocząć po 72 godzinach leczenia toksoplazmozy). <p>Starsze dzieci (zdiagnozowane po okresie noworodkowym) z aktywną chorobą (zapalenie naczyń i siatkówki):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pirymetamina/sulfadiazyna (przez co najmniej 1–2 tyg. po ustąpieniu wszystkich objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz przez 4–6 tygodni łącznie). • Pirymetamina: <ul style="list-style-type: none"> ○ Pierwsze 2 dni: 2 mg/kg dziennie p.o. co 12 godz. (maksymalnie 50 mg/dzień); ○ Następnie: 1 mg/kg dziennie p.o. dziennie (maksymalnie 25 mg/dzień); • Sulfadiazyna 75 mg/kg dziennie p.o. pierwszego dnia, następnie 100 mg/kg co 12 godz. • Kwas folinowy 10-20 mg trzy razy w tygodniu; • Prednizon (w przypadku ciężkiego zapalenia naczyń i siatkówki) 1 mg/kg na dobę podzielone na dwie dawki (maksymalnie 40 mg/dobę; szybkie zmniejszanie) (na podstawie opinii ekspertów) <p>Kwasu folinowego nie należy stosować jako substytutu kwasu folinowego (leukoworyny).</p> <p><i>Źródło finansowania: Brak zewnętrznych źródeł finansowania.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: Despina Contopoulos-Ioannidis, MD; FAAP – Department of Pediatrics, Division of Infectious Diseases, Stanford University School of Medicine; Jose G. Montoya, MD, FACP, FIDSA – Department of Medicine, Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Stanford University School of Medicine, and Palo Alto Medical Foundation Toxoplasma Serology Laboratory and Department of Medicine, Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Stanford University School of Medicine.</i></p>
UpToDate 2022 (Garweg)	<p>Wytyczne dotyczące toksoplazmozy ocznej</p> <p>Wśród dorosłych pacjentów niebędących w ciąży, którzy wymagają leczenia preferuje się TMP-SMX zamiast innych schematów. Leczenie pirymetaminą + sulfadiazyną + leukoworyną jest również rozsądne i tradycyjnie uważane było za leczenie pierwszego wyboru w toksoplazmozie ocznej. Jednak eksperci coraz częściej zalecają leczenie TMP-SMX w pierwszej linii, ponieważ ograniczone dowody naukowe wskazują na porównywalną skuteczność tego schematu oraz rzadziej występujące działania niepożądane. Ponadto w niektórych krajach pirymetamina może być droga i trudna do zdobycia.</p> <p>Wśród alternatywnych schematów (np. dla pacjentów z alergią na sulfonamidy) znajduje się leczenie atowakwonem lub azytromycyną, najlepiej w skojarzeniu z pirymetaminą i leukoworyną, jak również dożylną klindamycynę. W przypadku pacjentów z istotnym zapaleniem ciała szklistego i zapaleniem naczyń siatkówki zaleca się dodatkowo stosowanie glikokortykosteroidów 2-3 dni po rozpoczęciu terapii przeciwbakteryjnej (Grade 2C). Uzasadnieniem dla stosowania glikokortykosteroidów jest pomoc w zachowaniu widzenia.</p> <p>Czas trwania terapii wynosi zazwyczaj 6 tygodni, ale może zostać wydłużony w zależności od konkretnego schematu. Toksoplazmoza oczna jest na ogół leczona za pomocą terapii doustnej.</p> <p><u>Schematy leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli pacjenci (nie będący w ciąży): <ul style="list-style-type: none"> ○ TMP-SMX (160 mg TMP/ 800 mg SMX) dwa razy na dobę u pacjentów z prawidłową czynnością nerek; ○ pirymetamina + sulfadiazyna + leukoworyna (pirymetamina 100 mg + sulfadiazyna 3 g podawane jako pojedyncza dawka obciążająca w pierwszym dniu leczenia, następnie pirymetamina 25 mg na dobę + sulfadiazyna 1 g trzy razy na dobę + leukoworyna 10 mg na dobę); • pacjenci nietolerujący schematów pierwszej linii (np. pacjenci z alergią na sulfonamidy): <ul style="list-style-type: none"> ○ atowakwon 750 mg cztery razy dziennie + pirymetaminą 100 mg w dawce obciążającej, a następnie 25 mg dziennie + leukoworyną 10 mg dziennie (przez co najmniej 6 tygodni). Atowakwon może być stosowany w monoterapii, jeśli pirymetamina nie jest tolerowana lub nie jest dostępna (w tym przypadku podaje się go przez co najmniej 3 miesiące); ○ azytromycyna w dawce 500 mg dziennie, najlepiej w skojarzeniu z pirymetaminą 100 mg w dawce początkowej, a następnie 25 mg dziennie i leukoworyną w dawce 10 mg dziennie; ○ klindamycyna i.v. 1,0 mg/0,1 mL w jednym lub kilku wstrzyknięciach podawanych przez okres sześciu tygodni (zazwyczaj wśród pacjentów nietolerujących leczenia systemowego lub jako leczenie uzupełniające do terapii systemowej, jeśli zmiana zbliża się do plamki) (schemat ten może być związany ze zwiększonym ryzykiem powikłań ocznych – do stosowania przez specjalistów siatkówki). Doustna klindamycyna nie jest rutynowo

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>zalecana w leczeniu zakażenia ocznego, ponieważ nie przechodzi łatwo przez barierę krew-oko i może przez to nie osiągnąć wystarczającego stężenia wewnątrzgałkowego leku.</p> <p>Jeśli leukoworyna (kwas folinowy) jest stosowana jako składnik schematu, nie należy jej zastępować kwasem foliowym. Kwas foliowy przeciwdziała działaniu pirymetaminy i może powodować przedłużenie aktywności choroby z powodu niepełnej kontroli proliferacji pasożytów.</p> <p><i>Źródło finansowania: nie przedstawiono.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: nie przedstawiono.</i></p> <p><i>Brak informacji na temat poziomu dowodów naukowych i stopnia rekomendacji.</i></p>
<p>UpToDate 2022 (Guerina)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia, wyników i profilaktyki toksoplazmozy wrodzonej</p> <p>W przypadku niemowląt, u których rozpoznano toksoplazmozę wrodzoną prenatalnie, zaleca się leczenie przeciwpasożytnicze (niezależnie od tego, czy matka była leczona, czy nie) (Grade 1B). W przypadku niemowląt z klinicznymi objawami zgodnymi z toksoplazmozą wrodzoną (np. zapalenie siatkówki oka, zwapnienia wewnątrzczaszkiowe i/lub wodogłowie), u których rozpoznanie zostało potwierdzone za pomocą badań serologicznych lub reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR), zaleca się leczenie przeciwpasożytnicze (Grade 1B). Ponadto, w przypadku objawowych niemowląt, które urodziły się z matek niedawno zakażonych <i>Toxoplasma gondii</i> i tych, u których wstępne wyniki badań serologicznych są niejednoznaczne, sugeruje się leczenie przeciwpasożytnicze w oczekiwaniu na ostateczne wyniki badań (co może trwać kilka miesięcy) (Grade 2C). W przypadku niemowląt z potwierdzonym zakażeniem <i>T. gondii</i> (z serologią lub PCR wykonaną przez laboratorium referencyjne), u których brak jest wspierających wyników klinicznych, sugeruje się leczenie przeciwpasożytnicze (Grade 2C). Ponadto, rozsądne jest leczenie bezobjawowych niemowląt, u których serologia noworodka jest niejednoznaczna, w oczekiwaniu na ostateczne badania (co może trwać miesiące). Odroczenie leczenia u tych niemowląt jest rozsądną alternatywą, jednakże istnieje ryzyko późnych następstw nieleczonej toksoplazmozy wrodzonej.</p> <p>Wybór schematu leczenia zależy od dostępności leków i doświadczenia lekarza lub ośrodka. Dla większości pacjentów zaleca się schemat składający się z pirymetaminy + sulfadiazyny (lub sulfamerazy lub sulfametazy) + kwasu folinowego (leukoworyny) (Grade 2C). Zaleca się przeważnie 12 miesięczny okres stosowania terapii w porównaniu do krótszych lub dłuższych kursów (Grade 2C). Jednak niektóre z ośrodków decydują o wydłużeniu leczenia do 24 miesięcy.</p> <p><u>Proponowane schematy leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pirymetamina 2 mg/kg (maksymalnie 50 mg na dawkę) raz na dobę przez 2 dni, następnie 1 mg/kg (maksymalnie 25 mg na dawkę) raz na dobę przez 6 miesięcy, a następnie 1 mg/kg (maksymalnie 25 mg na dawkę) trzy razy w tygodniu (tj. w poniedziałek, środę i piątek), aby zakończyć jeden rok terapii; oraz • sulfadiazyna 50 mg/kg co 12 godzin; oraz • kwas folinowy (leukoworyna) 10 mg trzy razy w tygodniu podczas i przez tydzień po zakończeniu leczenia pirymetaminą. <p>Należy unikać podania drugiego leku z grupy sulfonamidów (np. TMP-SMX) podczas terapii skojarzonej z pirymetaminą i sulfadiazyną, ponieważ może to spowodować utrzymującą się supresję szpiku kostnego.</p> <p>Glikokortykosteroidy (prednizolon 0,5 mg/kg dwa razy dziennie) dodaje się, jeśli stężenie białka w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosi > 1 g/dl lub gdy aktywne zapalenie siatkówki zagraża widzeniu. Leczenie glikokortykosteroidami kontynuuje się do czasu ustąpienia podwyższonego stężenia białka w płynie mózgowo-rdzeniowym lub ustąpienia zmian w aktywnym zapaleniu siatkówki (korzyści potwierdzone przez dane obserwacyjne i opinie ekspertów).</p> <p>Niemowlę powinno być ważone co tydzień, a dawki dostosowane do przyrostu masy ciała. Należy czasowo wstrzymać podawanie pirymetaminy, jeśli bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) spadnie poniżej 500 komórek/mikrolitr. Dawka kwasu folinowego może być zwiększona w razie potrzeby, jeśli ANC spadnie poniżej 1000 komórek/mikrolitr.</p> <p>Głównym działaniem niepożądanym pirymetaminy jest neutropenia, która często występuje w połączeniu z chorobą wirusową. Neutropenia na ogół ustępuje po zwiększeniu dawki kwasu folinowego. W niektórych przypadkach konieczna jest modyfikacja dawki pirymetaminy. Inne działania niepożądane mogą obejmować anemię aplastyczną, hepatotoksyczność i nadwrażliwość.</p> <p>Wykwyty skórne (pokrzywka, alergiczne zapalenie skóry) są najczęstszymi reakcjami alergicznymi na sulfadiazynę. Ciężka neutropenia związana z sulfadiazyną występuje rzadko i należy ją rozważyć, jeśli neutropenia utrzymuje się mimo zwiększenia dawki kwasu folinowego i/lub czasowego odstawienia pirymetaminy.</p> <p><i>Źródło finansowania: nie przedstawiono.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: nie przedstawiono.</i></p> <p><i>Brak informacji na temat poziomu dowodów naukowych i stopnia rekomendacji.</i></p>
<p>UpToDate 2022 (Gandhi)</p>	<p>Wytyczne dotyczące toksoplazmozy u pacjentów z HIV</p> <p>Prawdopodobieństwo rozwoju reaktywowanej toksoplazmozy wynosi aż 30% wśród pacjentów z AIDS z liczbą CD4 <100 komórek/mikrolitr, którzy są seropozytywni na toksoplazmę i nie otrzymują skutecznej profilaktyki lub terapii ART. U większości pacjentów leczenie rozpoczyna się po postawieniu przypuszczalnej, a nie ostatecznej diagnozy toksoplazmowego zapalenia mózgu.</p> <p>Leczenie toksoplazmozy u pacjentów z HIV obejmuje terapię przeciwbakteryjną skierowaną przeciwko <i>T. gondii</i>, jak również terapię ART w celu odbudowy odporności. Preferowany początkowy schemat zawiera sulfadiazynę i pirymetaminę. Ten schemat uważa się za bardziej skuteczny w porównaniu z alternatywnymi opcjami (np. pirymetamina + klindamycyna), chociaż wiąże się z większą częstością występowania skórnych reakcji nadwrażliwości. Jeśli pirymetamina nie może być szybko uzyskana ze względu na jej wysoką cenę, wówczas stosuje</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>się TMP-SMX. U pacjentów odpowiadających na leczenie, czas trwania terapii początkowej wynosi zazwyczaj 6 tygodni przy zalecanych poniżej dawkach. Po tym czasie (zazwyczaj) rozpoczyna się bezpieczne stosowanie mniejszych dawek w ramach przewlekłej terapii podtrzymującej.</p> <p>Większość pacjentów z toksoplazmozą nie przyjmuje ART w momencie diagnozy. Stosowanie ART zaleca się w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia toksoplazmozy, zazwyczaj gdy tylko pacjent wykaże tolerancję na leczenie toksoplazmozy.</p> <p><u>Terapia początkowa</u></p> <p>Początkowy schemat leczenia jest podawany doustnie i powinien być dawkowy w następujący sposób:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sulfadiazyna 1000 mg cztery razy dziennie wśród pacjentów o masie ciała < 60 kg lub 1500 mg cztery razy dziennie wśród pacjentów o masie ciała ≥ 60 kg, w przypadku obaw o nieprzestrzeganie zaleceń można podawać 2000 mg sulfadiazyny dwa razy dziennie; • pirymetamina 200 mg dawki uzupełniającej, a następnie 50 mg dziennie u pacjentów o masie ciała < 60 kg lub 75 mg dziennie u pacjentów o masie ciała ≥ 60 kg; • leukoworyna 10-25 mg na dobę, środek ten należy podawać w celu zapobiegania toksyczności hematologicznej wywołanej pirymetaminą. <p>Większe dawki leukoworyny (50 mg dziennie lub dwa razy dziennie) mogą być podawane w celu opanowania zaburzeń hematologicznych.</p> <p>Parenteralny TMP-SMX może być stosowany w leczeniu toksoplazmowego zapalenia mózgu u ciężko chorych pacjentów, którzy nie mogą przyjmować terapii doustnej. Pacjenci mogą następnie przejść na powyższy schemat, gdy ich stan jest bardziej stabilny.</p> <p>W przypadku pacjentów, którzy nie mogą przyjmować sulfadiazyny, podajemy klindamycynę i.v./p.o. 600 mg cztery razy na dobę + pirymetaminę p.o. 200 mg dawki obciążającej, a następnie 50 mg na dobę wśród pacjentów o masie ciała < 60 kg lub 75 mg na dobę wśród pacjentów o masie ciała ≥ 60 kg + leukoworynę p.o. w dawce 10-25 mg na dobę. Dla pacjentów bez alergii na sulfonamidy alternatywą jest TMP-SMX (5 mg/kg mc. trimetoprimu i 25 mg/kg mc. sulfametoksazolu podawane p.o./i.v. dwa razy dziennie).</p> <p>Dla chorych, którzy nie są w stanie przyjmować częściej stosowanych schematów zaproponowano alternatywne leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • atowakwon p.o. 1500 mg dwa razy na dobę + pirymetamina 200 mg dawki obciążającej, a następnie 50 mg dziennie wśród pacjentów o masie ciała < 60 kg lub 75 mg dziennie wśród pacjentów o masie ciała ≥ 60 kg + leukoworyna p.o. 10-25 mg raz na dobę; • atowakwon p.o. 1500 mg dwa razy na dobę + sulfadiazyna p.o. 1000 mg cztery razy na dobę wśród pacjentów o masie ciała < 60 kg lub 1500 mg cztery razy na dobę wśród pacjentów o masie ciała ≥ 60 kg; • atowakwon p.o. 1500 mg dwa razy na dobę. <p>Jeśli alternatywny schemat nie obejmuje TMP-SMX lub atowakonu, należy podać dodatkowy środek w celu zapobiegania zapaleniu płuc wywołanemu przez <i>Pneumocystis</i>. Pacjenci leczeni sulfadiazyną nie wymagają dodatkowego stosowania TMP-SMX w ramach profilaktyki zakażeń <i>P. jirovecii</i> (tj. PCP).</p> <p>W ramach terapii wspomagających zaleca się stosowanie glikokortykosteroidów (wyłącznie u pacjentów z efektem masowym związanym z ogniskowymi zmianami w mózgu lub obrzękiem; zazwyczaj wybierany jest deksametazon w dawce 4 mg co 6 godzin, którego podawanie zwężane jest następnie w ciągu kilku dni) oraz leków przeciwdrgawkowych (podawane pacjentom, u których występują drgawki; nie powinny być one podawane rutynowo w ramach profilaktyki wszystkim pacjentom z przypuszczalnym rozpoznaniem toksoplazmowego zapalenia mózgu).</p> <p><u>Terapia podtrzymująca</u></p> <p>W terapii podtrzymującej należy kontynuować:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sulfadiazynę 2000-4000 mg dziennie w dwóch do czterech dawkach + pirymetaminę w dawce 25-50 mg dziennie i leukoworynę w dawce 10-25 mg dziennie (ze względu na wygodę pacjentów zaleca się dawkowanie sulfadiazyny dwa razy dziennie i zwykle w dawce: 1000 mg dwa razy dziennie u osób o masie ciała < 60 kg i 1500 mg dwa razy dziennie u osób o masie ciała ≥ 60 kg). <p>Alternatywne schematy terapii podtrzymującej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • klindamycyna 600 mg co 8 godzin + pirymetamina 25-50 mg dziennie + leukoworyna 10-25 mg dziennie (należy podać dodatkowy środek w celu zapobiegania zapaleniu płuc wywołanemu przez <i>Pneumocystis</i>); • TMP-SMX jedna tabletko o podwójnej mocy dwa razy dziennie; • atowakwon 750-1500 mg dwa razy dziennie + pirymetamina 25 mg dziennie + leukoworyna 10 mg dziennie; • atowakwon 750-1500 mg dwa razy dziennie + sulfadiazyna 2000-4000 mg dziennie w dwóch do czterech dawkach podzielonych; • atowakwon 750-1500 mg dwa razy dziennie (dla pacjentów, którzy nie tolerują pirymetaminy). <p>Terapia podtrzymująca może zostać zaprzestana u bezobjawowych pacjentów, którzy zakończyli leczenie wstępne, jeśli otrzymują terapię ART oraz mają obniżoną wiramię HIV i utrzymują liczbę komórek CD4 > 200 komórek/mikrolitr przez co najmniej 6 miesięcy (wskazano na przywracaną odpowiedź immunologiczną przeciwko <i>Toxoplasma gondii</i>). Pacjenci, którzy przerwą leczenie podtrzymujące powinni być edukowani na temat uzyskania odpowiedniej pomocy lekarskiej w przypadku nawrotu objawów. Terapia podtrzymująca powinna być ponownie rozpoczęta, jeśli liczba komórek CD4 spadnie do < 200 komórek/mikrolitr.</p> <p><i>Źródło finansowania: nie przedstawiono.</i> <i>Konflikt interesów: nie przedstawiono.</i> <i>Brak informacji na temat poziomu dowodów naukowych i stopnia rekomendacji.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych												
Hiperhomocysteinemia													
<p>BSH 2014 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnozowania i leczenia kobalaminy i zaburzenia kwasu foliowego</p> <ul style="list-style-type: none"> Całkowita homocysteina w osoczu (tHcy): Poziom tHcy w osoczu mierzy się za pomocą różnorodnych technik, większość laboratoriów uważa stężenie tHcy powyżej 15 µmol/l jako wskaźnik hiperhomocysteinemii. Niemowlęta: W przypadku hiperhomocysteinemii do suplementacji witaminą B₁₂ można rozważyć dodanie betainy. <p><i>Źródło finansowania: brak.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: jeden z autorów otrzymał fundusze od firmy Axis Shield Diagnostics na zbadanie klinicznej użyteczności holotranskobalaminy.</i></p> <p><i>Jakość dowodów naukowych:</i></p> <p><i>A – (wysoka) jest bardzo mało prawdopodobne, że dalsze badania zmienią wnioskowanie co do oszacowanego efektu, dowody pochodzą z randomizowanych badań klinicznych bez istotnych ograniczeń.</i></p> <p><i>B – (umiarkowana) dalsze badania mogą mieć istotny wpływ na wnioskowanie co do oszacowania efektu i mogą zmienić oszacowanie, dowody pochodzą z randomizowanych badań klinicznych z istotnymi ograniczeniami (np. niespójne wyniki, niedokładność – szerokie przedziały ufności lub wady metodologiczne – np. brak zaślepienia, duże straty do dalszych działań, nieprzestrzeżenie zamiaru leczenia) lub bardzo mocne dowody z badań obserwacyjnych lub serii przypadków (np. duże lub bardzo duże i spójne szacunki wielkości efektu leczenia lub wykazanie gradientu odpowiedzi na dawkę).</i></p> <p><i>C – (niska) dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na wnioskowanie co do oszacowania efektu i prawdopodobnie zmienią oszacowanie, dowody pochodzą z badań obserwacyjnych, serii przypadków lub tylko opinii.</i></p> <p><i>Sila rekomendacji:</i></p> <p><i>Silna – (stopień I), gdy istnieje pewność, że korzyści przewyższają lub nie szkodzą i nie obciążają.</i></p> <p><i>Słaba – (stopień II), gdy skala korzyści jest mniej pewna.</i></p>												
<p>Panel Ekspertów, EHOD 2017 (Europejskie)</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnozy i postępowania w zaburzeniach remetylacji związanych z kobalaminą</p> <p>Hiperhomocysteinemia jest charakterystyczną cechą zaburzeń remetylacji i transfundacji. Łagodna do umiarkowanej hiperhomocysteinemii jest powszechna w niedoborze witaminy B₁₂ lub kwasu foliowego, jak również w bardzo ciężkim niedoborze witaminy B₆ oraz u pacjentów z niewydolnością nerek lub niedoczynnością tarczycy.</p> <ul style="list-style-type: none"> Ciężko chorzy pacjenci z podejrzeniem lub udowodnionym zaburzeniem remetylacji <p>Zaburzenia remetylacji zwykle mają postać przewlekłej, wolno postępującej choroby neurologicznej, ale mogą również objawiać się ostrym pogorszeniem na tle choroby przewlekłej lub nowo występującymi powikłaniami zagrażającymi życiu. Objawy mogą wystąpić u pacjentów w każdym wieku w postaci nagłych epizodów zakrzepowo-zatorowych, mikroangiopatycznej choroby nerek lub płuc, kardiomiopatii, utraty zdolności poruszania się lub częściej ostrej encefalopatii, napadów padaczkowych lub zaburzeń świadomości. Przywrócenie zdolności do metylacji za pomocą odpowiednich leków może odwrócić wiele ostrych objawów klinicznych:</p> <p>W przypadku podejrzenia występowania zaburzeń remetylacji zdecydowanie zaleca się natychmiastowe leczenie pozajelitowe kobalaminą (jakość dowodów: umiarkowana).</p> <p>Sugeruje się także rozważenie dodatkowej suplementacji dojelitowej kwasem folinowym lub L-metioniną w indywidualnych przypadkach (jakość dowodów: niska).</p> <p>W przypadku potwierdzenia hiperhomocysteinemii i prawidłowego/niskiego poziomu metioniny zaleca się rozważyć leczenie betainą (jakość dowodów: umiarkowana).</p> <p>Rekomendacje leczenia zaburzeń remetylacji</p> <table border="1" data-bbox="352 1514 1442 1883"> <thead> <tr> <th>Zaburzenie</th> <th>Leki o udowodnionym działaniu klinicznym</th> <th>Leki o nieudowodnionym działaniu klinicznym</th> <th>Leki, których należy unikać</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kobalamino-zależne zaburzenia remetylacji</td> <td>pozajelitowa OHCbl (jakość dowodów: wysoka) doustna Betaina (jakość dowodów: niska)</td> <td>Kwas foliowy/ folinowy (jakość dowodów: niska) L-karnityna (jakość dowodów: niska) Metionina* (jakość dowodów: niska)</td> <td>Podtlenek azotu (jakość dowodów wysoka) Ograniczenie białka (jakość dowodów: umiarkowana)</td> </tr> <tr> <td>Niedobór MTHFR</td> <td>Betaina (jakość dowodów: wysoka)</td> <td>Kwas folinowy/ 5-metylofolian* (jakość dowodów niska) L-karnityna (jakość dowodów: niska) Metionina* (jakość dowodów: niska)</td> <td>Podtlenek azotu (jakość dowodów wysoka) Kwas foliowy (jakość dowodów: niska) Ograniczenie białka (jakość dowodów: umiarkowana)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Zastosowano z korzyścią kliniczną w pojedynczych przypadkach</p> <ul style="list-style-type: none"> Długoterminowe leczenie połączonych i izolowanych zaburzeń remetylacji związanych z kobalaminą <p>Kwas folinowy (5-formylo-THF) jest najbardziej stabilną formą zredukowanej witaminy B i skuteczniej przekracza barierę krew-mózg niż kwas foliowy. W badaniach dawki dobowe folianu lub kwasu folinowego wynosiły od 5 do 30 mg, podzielone na 2-3 podania/tydzień. U większości zgłoszonych pacjentów w długotrwałym leczeniu</p>	Zaburzenie	Leki o udowodnionym działaniu klinicznym	Leki o nieudowodnionym działaniu klinicznym	Leki, których należy unikać	Kobalamino-zależne zaburzenia remetylacji	pozajelitowa OHCbl (jakość dowodów: wysoka) doustna Betaina (jakość dowodów: niska)	Kwas foliowy/ folinowy (jakość dowodów: niska) L-karnityna (jakość dowodów: niska) Metionina* (jakość dowodów: niska)	Podtlenek azotu (jakość dowodów wysoka) Ograniczenie białka (jakość dowodów: umiarkowana)	Niedobór MTHFR	Betaina (jakość dowodów: wysoka)	Kwas folinowy/ 5-metylofolian* (jakość dowodów niska) L-karnityna (jakość dowodów: niska) Metionina* (jakość dowodów: niska)	Podtlenek azotu (jakość dowodów wysoka) Kwas foliowy (jakość dowodów: niska) Ograniczenie białka (jakość dowodów: umiarkowana)
Zaburzenie	Leki o udowodnionym działaniu klinicznym	Leki o nieudowodnionym działaniu klinicznym	Leki, których należy unikać										
Kobalamino-zależne zaburzenia remetylacji	pozajelitowa OHCbl (jakość dowodów: wysoka) doustna Betaina (jakość dowodów: niska)	Kwas foliowy/ folinowy (jakość dowodów: niska) L-karnityna (jakość dowodów: niska) Metionina* (jakość dowodów: niska)	Podtlenek azotu (jakość dowodów wysoka) Ograniczenie białka (jakość dowodów: umiarkowana)										
Niedobór MTHFR	Betaina (jakość dowodów: wysoka)	Kwas folinowy/ 5-metylofolian* (jakość dowodów niska) L-karnityna (jakość dowodów: niska) Metionina* (jakość dowodów: niska)	Podtlenek azotu (jakość dowodów wysoka) Kwas foliowy (jakość dowodów: niska) Ograniczenie białka (jakość dowodów: umiarkowana)										

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>stosowano raczej kwas foliowy niż kwas folinowy. W niektórych przypadkach nie odnotowano korzystnego efektu terapii wspomagającej kwasem foliowym lub folinowym, ale nie przeprowadzono badań długoterminowych.</p> <p>Wyniki nie wykazały ani nie wykluczyły korzystnego lub szkodliwego wpływu kwasu foliowego i/lub kwasu folinowego jako terapii wspomagającej u pacjentów z chorobą cblC i innymi zaburzeniami remetylacji związanymi z kobalaminy (jakość dowodów: niska).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Długoterminowe leczenie niedoboru MTHFR <p>W niedoborze MTHFR synteza 5-metyloTHF jest zaburzona, co skutkuje niskim poziomem tetrahydrofolianu metylu (CH₃-THF) w ośrodkowym układzie nerwowym. Istnieją doniesienia opisujące stosowanie kwasu foliowego (5-80 mg/dobę) z dobrą lub słabą odpowiedzią. Nie zaobserwowano zależności dawka-odpowiedź. Połączenie kwasu foliowego i folinowego wiązało się z korzystnym wynikiem. Ostatnio wykazano, że kwas foliowy może nasilać niedobór CH₃-THF w mózgu i dlatego sugerowano, aby unikać kwasu foliowego i najlepiej stosować kwas folinowy lub 5-CH₃-THF. Jednak terapeutyczny 5-CH₃-THF w dziennej dawce tak wysokiej jak 45 mg nie skorygował niskich poziomów płynu mózgowo-rdzeniowego u pacjenta z niedoborem MTHFR. Obecnie nie ma zgody co do najskuteczniejszej dawki kwasu folinowego lub 5-CH₃-THF, a problem zakładanej niestabilności 5-CH₃-THF nie został jeszcze rozwiązany.</p> <p>Wyniki badań nie wykazały ani nie wykluczyły korzystnego lub szkodliwego wpływu kwasu foliowego lub folinowego lub 5-CH₃-THF jako terapii wspomagającej w celu przywrócenia komórkowego i mózgowego niedoboru folianu w niedoborze MTHFR na wyniki kliniczne (jakość dowodów: niska).</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> opracowanie niniejszych wytycznych było częścią projektu „Europejska sieć i rejestr homocystynurii i defektów metylacji (EHOD)” (nr 2012_12_02), który otrzymał dofinansowanie z Unii Europejskiej w ramach Programu Zdrowia.</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> autorzy niniejszych wytycznych deklarują brak sprzecznych interesów, ten artykuł nie zawiera żadnych badań na ludziach lub zwierzętach przeprowadzonych przez kogośkolwiek z autorów.</p> <p><i>Siłę dowodów przedstawiono w oparciu o klasyfikację The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).</i></p> <p><i>Jakość dowodów naukowych:</i></p> <p><i>Niska – zaufanie do oszacowanego efektu interwencji jest ograniczone: rzeczywisty efekt może się istotnie różnić od efektu oszacowanego, Umiarkowana – autorzy uważają, że rzeczywisty efekt jest zarówno zbliżony do oszacowanego efektu, jak i może się do niego różnić, Wysoka – autorzy mają duże przekonanie, że rzeczywisty efekt interwencji jest podobny do efektu szacowanego.</i></p>
UpToDate 2022 (Rosenson)	<p>Leczenie podwyższonego poziomu homocysteiny</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dostępne dowody sugerują, że nie należy badać ani leczyć hiperhomocysteinemii, o ile nie podejrzewa się lub nie potwierdza homocystynurii. • U pacjentów z ciężką hiperhomocysteinemią związaną z homocystynurią zalecamy skierowanie zarówno do specjalisty chorób metabolicznych, jak i dietetyka. Większość hiperhomocysteinemii jest spowodowana niskim poziomem kwasu foliowego i witaminy B₁₂ u pacjentów z termolabilną odmianą reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR) lub bez niej. • Korygowanie niedoborów żywieniowych kwasu foliowego i witaminy B₁₂ obniża poziom homocysteiny u większości pacjentów. Dieta bogata w owoce, warzywa i niskotłuszczowe produkty mleczne oraz uboga w tłuszcze nasycone oraz dieta ogólnie niskotłuszczowa może również obniżyć poziom homocysteiny w surowicy w porównaniu z dietą stosunkowo ubogą w owoce, warzywa i produkty mleczne, o zawartości tłuszczu typowej dla spożycia w Stanach Zjednoczonych. • Wzbogacanie ziaren kwasem foliowym w wielu krajach prowadzi do wyższych poziomów kwasu foliowego w całej populacji. Na przykład obowiązkowe wzbogacanie ziaren zbóż kwasem foliowym w Stanach Zjednoczonych doprowadziło do ponad dwukrotnego wzrostu średnich poziomów kwasu foliowego w surowicy w reprezentatywnym badaniu krajowym. • Pomimo pewnych ograniczeń, badania kliniczne ogólnie wykazały, że zmniejszenie poziomu homocysteiny za pomocą suplementacji witamin B nie zapobiega chorobom sercowo-naczyniowym ani nie zmniejsza częstości występowania nawracającej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej lub zakrzepicy tętniczej. Dlatego sugeruje się, aby nie przeprowadzać badań ani nie leczyć hiperhomocysteinemii (stopień 2B), chyba że podejrzewa się lub potwierdzono homocystynurię. <p><i>Źródło finansowania:</i> nie przedstawiono.</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> nie przedstawiono.</p> <p><i>Poziom dowodów i stopień rekomendacji:</i> nie przedstawiono.</p>

AAP - American Academy of Pediatrics; ART – terapia antyretrowirusowa (ang. antiretroviral therapy); BSH - The British Society for Hematology; CD4 – komórki limfocytu T CD4; PCP – zapalenie płuc wywołane przez Pneumocystis (ang. Pneumocystis Pneumonia); CDCP - Centers for Disease Control and Prevention; EACS - European AIDS Clinical Society; EHOD - European network and registry for homocystinurias and methylation defects; TMP-SMX - trimetoprim-sulfametoksazol (ang. trimethoprim-sulfamethoxazole); tHcy– całkowita homocysteina (ang. total homocysteine); OHcbl – hydrokokobalamina (ang. hydroxocobalamin); cblC – kobalamina C, MTHFR – gen odpowiadający za wytwarzanie enzymu reduktazy metylenotetrahydrofolianowej; 5-CH₃-THF – 5- tetrahydrofolian metylu; PTN AIDS - Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS;

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Calciumfolinat Hexal (folinian wapnia) w leczeniu toksoplazmozy ocznej, toksoplazmozy wrodzonej, toksoplazmozy ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia wirusem HIV oraz hiperhomocysteinemii wykonano wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Australia – <https://www.pbs.gov.au/>;
- Europa – <https://www.eunetha.eu/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Nowa Zelandia – <https://pharmac.govt.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 27.09.2022 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego „Calciumfolinat Hexal”, „calcium folinate” „leucovorin”, „folinic acid”. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej technologii przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library w dniu 29.09.2022 r.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategie opisane w załączniku 11.1. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem interwencji i populacji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów. Prace prowadzono dwuetapowo – najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

W toku prac na podstawie korespondencji z MZ przyjęto, że w niniejszym opracowaniu omawiane będzie wskazanie hiperhomocysteinemia związana z wrodzonymi chorobami, mającymi charakter defektów metabolicznych.

Wyszukiwanie uzupełniające z wykorzystaniem strategii wyszukiwania publikacji z zastosowaniem haseł dot. hiperhomocysteinemii związanych z wrodzonymi chorobami, mającymi charakter defektów metabolicznych, wykonano 07.10.2022 r. Wykorzystane strategie opisano w załączniku 11.2.

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostało przez dwie niezależnie pracujące osoby, w razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je w drodze konsensusu.

Do analizy klinicznej włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 13. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z toksoplazmozą oczną, toksoplazmozą wrodzoną, toksoplazmozą ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia wirusem HIV; Pacjenci z hiperhomocysteinemia związaną z wrodzonymi chorobami, mającymi charakter defektów metabolicznych. 	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań do analizy klinicznej.
Interwencja	Folinian wapnia, postać doustna	Inne technologie medyczne niż wymienione w kryteriach włączenia.
Komparatory	Nie ograniczono, szczególną uwagę zwrócono na potencjalne komparatory wskazane w rozdz. 4.3. „Alternatywne technologie medyczne”	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Ocena farmakodynamiki i farmakokinetyki, inne punkty końcowe.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne. 	Badania niższej jakości niż wymienione w kryteriach włączenia (zgodnie klasyfikacją badań AOTMiT)
Inne kryteria	Publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.	Abstrakty oraz postery konferencyjne.

7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań najwyższej jakości dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania folinianu wapnia w leczeniu toksoplazmozy ocznej, toksoplazmozy wrodzonej, toksoplazmozy ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia wirusem HIV oraz hiperhomocysteinemii.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono pięć przeglądów systematycznych, w których wskazano na zastosowanie folinianu wapnia w leczeniu różnych postaci toksoplazmozy oraz wrodzonych wad metabolizmu (w odnalezionych pracach wtórnych brak jest informacji o skuteczności i bezpieczeństwie dołączenia folinianu wapnia

do stosowanych schematów leczenia), wskazujące na powszechne użycie folinianu w omawianych jednostkach chorobowych:

- **Kalogeropoulos 2022** - przegląd systematyczny podsumowujący aktualną wiedzę na temat cech klinicznych, diagnostyki i postępowania terapeutycznego w toksoplazmozie ocznej, w szczególności w postnatalnej postaci choroby;
- **Cortes 2019** - przegląd systematyczny, w którym omówiono dostępne informacje na temat skuteczności terapii przeciw toksoplazmozie ocznej oraz przedstawiono klinicytom praktyczne podejście do danej jednostki chorobowej;
- **Conolly 2017** - przegląd systematyczny dot. oceny wskaźnika nawrotów związanych z terapią podtrzymującą opartą na pirymetaminie (tj. profilaktyka wtórna) u pacjentów z ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub AIDS leczonych przed i po powszechnym stosowaniu (tj. 1996) wysoce aktywnej terapii przeciwretrowirusowej (HAART);
- **Alfadhel 2013** – przegląd systematyczny nt. farmakoterapii wrodzonych wad metabolizmu;
- **Behbahani 1995** - przegląd systematyczny dot. podsumowania aktualnej wiedzy na temat profilaktyki i leczenia toksoplazmozy związanej z AIDS.

Dla pełniejszego przedstawienia obrazu danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania folinianu wapnia przedstawiono także wyniki badań pierwotnych na podstawie, których wydano rekomendacje kliniczne dot. leczenia różnych postaci toksoplazmozy oraz hiperhomocysteinemii związanej z wrodzonymi chorobami, mającymi charakter defektów metabolicznych, na podstawie których wydano rekomendacje kliniczne przedstawione w rozdziale 6.1. „Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej”):

- Van Delden 1996 - retrospektywne badanie oceniające wpływ kwasu folinowego na wynik leczenia ostrego toksoplazmatycznego zapalenia mózgu;
- Lepore 1998 - retrospektywne badanie w celu oceny skuteczność połączenia pirymetaminy i sulfadiazyny oraz przydatność długoterminowej terapii podtrzymującej w zapobieganiu nawrotom toksoplazmozy w przebiegu AIDS;
- Fischer 2014 - retrospektywne, wielośrodkowe badanie oceniające kliniczne, biochemiczne i genetyczne wyniki badań 88 pacjentów z defektem metabolizmu kobalaminy;
- Burda 2015 – opis czterech przypadków, charakterystyka i przegląd niedoboru MTHFD i odpowiedź na leczenie kwasem foliowym i folinowym;
- Knowles 2016 - opis trzech pacjentów z ciężkim niedoborem MTHFR, u których podanie kwasu foliowego oraz folinianu wapnia okazało się nieskuteczne w podniesieniu poziomu 5-MTHF w płynie mózgowo-rdzeniowym (skuteczne było leczenie za pomocą mefolinianu wapnia);
- Harpey 1981 – opis przypadku pacjenta pediatrycznego z homocystynurią spowodowaną niedoborem reduktazy 5,10-metylenotetrahydrofolianu: reagującego na leczenie metioniną, kwasem folinowym, pirydoksyną i witaminą B₁₂;
- Schiff 2011 – opis pięciu przypadków, historia naturalna pacjentów z nieleczonymi lub późno leczonymi zaburzeniami remetylacji;
- Bartholomew 1988 – opis dwóch przypadków - ocena stosowania hydroksykobalaminy oraz oceny potencjalnej wartości terapii wspomagającej z L-karnityną, betainą i kwasem folinowym w przebiegu kwasicy metylomalonowej i homocystynurii;
- Tallur 2005 - opis dwóch przypadków - indukowane folianem odwrócenie leukoencefalopatii i pogorszenia sprawności intelektualnej w przebiegu niedoboru reduktazy metylenotetrahydrofolianowej;
- Lossos 2014 – opis czterech przypadków, z poważnym niedoborem reduktazy metylenotetrahydrofolianowej – wpływ na potencjalnie uleczalną przyczynę dziedzicznej paraplegii spastycznej u dorosłych.

7.2.1. Badania wtórne. Wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa

Tabela 14. Charakterystyka i wyniki odnalezionych badań wtórnych

Badanie	Cel i metodyka	Wyniki	Wnioski autorów
<p>Behbahani 1995 <u>Zródło finansowania:</u> nie przedstawiono <u>Konflikt interesów:</u> nie przedstawiono</p>	<p>Przegląd systematyczny dot. podsumowania aktualnej wiedzy na temat profilaktyki i leczenia toksoplazmozy związanej z AIDS.</p> <p>W ramach przeglądu przeszukano bazę MEDLINE (1985-1994) w celu zidentyfikowania odpowiedniej literatury, w tym przeglądów.</p> <p>Do przeglądu włączono wszystkie artykuły zawierające istotne informacje w ocenie autorów.</p>	<p>Na podstawie przeszukania literatury za okres 1985-1994 do przeglądu włączono ostatecznie 6 badań (2 retrospektywne, 2 prospektywne, 1 badanie RCT, 1 badanie otwarte wieloośrodkowe) w których badano pełną i częściową odpowiedź na leczenie schematami pirymetaminy i sulfadiazyny lub pirymetaminy i klindamycyny.</p> <p>Leczeniem z wyboru ostrej choroby toksoplazmatycznej u gospodarza z obniżoną odpornością jest zwykle pirymetamina-sulfadiazyna przez 4-6 tygodni lub do ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych infekcji. W retrospektywnym badaniu Leport i in. 1988 badano skuteczność długotrwałej terapii skojarzonej pirymetaminą-sulfadiazyną u 35 pacjentów z AIDS. Przez pierwsze 1-2 dni podawano dawkę wysycającą pirymetaminy 100-200 mg, a następnie 50-100 mg i sulfadiazynę 2-6 g/d w początkowej terapii (pierwsze 2 miesiące) oraz leukoworynę 5-50 mg/d (dawka dostosowana na podstawie liczby krwinek), aby zapobiec niedoborowi kwasu folinowego powodowanemu przez pirymetaminę.</p> <p>U pacjentów, którzy nie tolerują leczenia sulfadiazyną z powodu działań niepożądanych lub anergii, jako alternatywną terapię drugiego rzutu można rozważyć skojarzenie pirymetaminy z klindamycyną. W badaniu Dennemann i in. 1992 porównywano standardową terapię toksoplazmatycznego zapalenia mózgu (pirymetamina plus sulfadiazyna a bo trisulfapirymetaminą) z terapią pirymetaminą plus klindamycyną u 59 pacjentów z AIDS. W celu zapobiegania hematologicznej toksyczności pirymetaminy podawano dawkę leukoworyny wynoszącą co najmniej 10 mg/d. W badaniu Ruf i Phole 1991 porównywano 2 różne terapie skojarzone u 51 pacjentów z AIDS i toksoplazmozą OUN. Grupa 1 otrzymywała pirymetaminę 1,5 mg/kg/d, klindamycynę 2400 mg/d p.o. lub i.v. i spiramycynę 9x10⁶ U/d. Schemat grupy 2 składał się tylko z pirymetaminy 50-75 mg/kg/d i klindamycyny 2400 mg/d p.o. lub i.v. przez łącznie 3 tygodnie. Obie grupy otrzymywały leukoworynę 45 mg/d. Obecnie w badaniu Remington i in. 1991, zalecana dawka dla tego schematu to klindamycyna 600 mg co 6 godzin p.o. lub i.v. plus pirymetamina i leukoworyna przez co najmniej 3 tygodnie. Po tym schemacie należy zastosować leczenie podtrzymujące klindamycyną 1200 mg/d (lub więcej) w 3 lub 4 dawkach podzielonych w połączeniu z pirymetaminą i leukoworyną.</p> <p>Inne nowsze środki, takie jak azytromycyna, klarytromycyna, atowakwon lub trimetrexat z leukoworyną, wymagają dalszych badań w celu potwierdzenia ich prawdziwej skuteczności w leczeniu toksoplazmozy. Zastosowanie klarytromycyny w połączeniu z terapią pirymetaminą w leczeniu ostrego toksoplazmatycznego zapalenia mózgu u pacjentów z AIDS zostało ocenione w badaniu pilotażowym Fernandez-Martin i in. 1991. Do badania włączono 13 pacjentów z AIDS z ostrym toksoplazmatycznym zapaleniem mózgu, ale tylko 8 pacjentów ukończyło 6-tygodniowe leczenie klarytromycyną 2 g/d, pirymetaminą 75 mg/d i leukoworyną 20 mg/d. W badaniu Masur i in. 1993, w leczeniu toksoplazmozy u 9 pacjentów z AIDS, którzy nie tolerowali sulfonamidu, podawano trimetrexat 30-120 mg/m² raz dziennie i leukoworynę 20-90 mg/m².</p> <p><u>Podsumowanie:</u> brak jest danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu folinowego (leukoworyny) u pacjentów z AIDS i toksoplazmozą OUN. Leukoworyna wymieniana jest w 6 badaniach opisanych w ramach przeglądu. Szczegółowe dane dot. postępowania w toksoplazmatycznym zapaleniu mózgu u pacjentów z AIDS schematami zawierającymi leukoworynę w badaniach włączonych do przeglądu przedstawiono poniżej.</p>	<p>W leczeniu toksoplazmozy schematem z wyboru pozostaje terapia pirymetaminą/sulfadiazyną. U pacjentów, którzy nie tolerują tego schematu, klindamycyna jest wyraźnie skuteczną alternatywą drugiego rzutu. Azytromycyna, klarytromycyna lub atowakwon mogą być środkami alternatywnymi do stosowania zamiast sulfadiazyny. Potrzebne są dalsze prospektywne badania, aby potwierdzić skuteczność tych środków w leczeniu toksoplazmozy.</p>

		Rodzaj leczenia	Preferowana terapia	Terapia alternatywna	
		Leczenie choroby o ostrym przebiegu	pirymetamina 100-200 mg dawka nasycająca, następnie 50-75 mg/d p.o. x 6 tyg. + leukoworyna 10-20 mg/d p.o. + sulfadiazyna 1-1.5 g co 6h (max 8 g/d) p.o. x 6 tyg.	pirymetamina + leukoworyna (ta sama dawka) + klindamycyna 600 mg i.v. lub p.o. co 6 godzin x 6 tygodni; lub pirymetamina + leukoworyna i 1 opcja z następujących: azytromycyna 1200-1500 mg/d lub klarytromycyna 1 g co 12 godzin lub atowakwon 750 mg z jedzeniem co 6 godzin x 6 tygodni	
Leczenie podtrzymujące (profilaktyka wtórna)	pirymetamina 25-50 mg/d + leukoworyna 5-10 mg/d + sulfadiazyna 1 g co 2 godziny lub klindamycyna 300-450 mg co 6-8 godzin	pirymetamina 25-50 mg/d + leukoworyna 5-10 mg/d			
Conolly 2017 <u>Źródło finansowania:</u> praca była wspierana przez Turing Pharmaceuticals. <u>Konflikt interesów:</u> autorzy wskazują na brak potencjalnych konfliktów interesów.	Przegląd systematyczny dot. oceny wskaźnika nawrotów związanych z terapią podtrzymującą opartą na pirymetaminie (tj. profilaktyka wtórna) u pacjentów z ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub AIDS leczonych przed i po powszechnym stosowaniu (tj. 1996) wysoce aktywnej terapii przeciwretrowirusowej (HAART). Przeszukano bazy danych PubMed, Google Scholar i Cochrane do 6 czerwca 2016 r. przy użyciu wyszukiwanych haseł: pirymetamina, Daraprim, Fansidar, Metakelfin, Fansimef, 5-(4-chlorofenilo)-6-etylo-2,4-pyrimidynodiamina, zapalenie mózgu, mózgowie, toksoplazmoza, toksoplazmatyczna i gondii. Uwzględniono jednoramienne badania kohortowe oraz badania retrospektywne i randomizowane. Do analizy włączono 26 badań z 1596 pacjentami.	<p>Wszystkie badania obejmowały pacjentów z AIDS lub zakażonych wirusem HIV, którzy otrzymywali leczenie podtrzymujące z powodu toksoplazmatycznego zapalenia mózgu (TE). Badania zostały sklasyfikowane jako przed HAART lub po HAART w oparciu o datę graniczną przeprowadzenia badania. Badania przed HAART obejmowały trzy badania randomizowane, sześć prospektywnych i 11 retrospektywnych, a badania po HAART obejmowały dwa badania randomizowane, dwa prospektywne i dwa retrospektywne.</p> <p>Wśród badań schematy leczenia oparte na pirymetaminie były niejednorodne, zarówno w leczeniu doraźnym, jak i podtrzymującym. W grupach przed i po HAART najczęstszą terapią zarówno w terapii doraźnej, jak i podtrzymującej było połączenie pirymetaminy i sulfadiazyny. Inne badane schematy leczenia oparte na pirymetaminie obejmowały klindamycynę, sulfametopirazyne, sulfadoksynę, klarytromycynę i atowakwon. W czterech badaniach w grupie przed HAART i dwóch w grupie po HAART w leczeniu podtrzymującym podawano samą pirymetaminę.</p> <p>W większości badań podawano jednocześnie kwas folinowy (leukoworynę) z pirymetaminą w leczeniu doraźnym; tylko w czterech badaniach nie zgłoszono jednoczesnego podawania kwasu folinowego z pirymetaminą – trzech w grupie przed HAART i jednym w grupie po HAART. Spośród włączonych badań w 11. nie zgłoszono jednoczesnego podawania kwasu folinowego z pirymetaminą podczas leczenia podtrzymującego.</p> <p><u>Podsumowanie:</u> brak jest danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu folinowego (leukoworyny) u pacjentów z AIDS i TE. Leukoworyna wymieniana jest w większości opisanych w ramach przeglądu badań jako terapia doraźna i/lub podtrzymująca dodana do schematu leczenia zawierającego pirymetaminę.</p> <p>W przeglądzie zwrócono uwagę dodatkowo na wytyczne National Institutes of Health (NIH) zalecające stosowanie pirymetaminy, sulfadiazyny i leukoworyny w początkowym leczeniu TE u pacjentów zakażonych wirusem HIV. Wspomniano, że leukoworynę dodaje się do schematu pirymetaminy i sulfadiazyny w celu zmniejszenia potencjalnych działań niepożądanych związanych z metabolizmem kwasu folinowego. W przypadku alergii na sulfonamidy zalecanym alternatywnym leczeniem jest połączenie pirymetaminy, klindamycyny i leukoworyny.</p>	Wyniki wskazują, że częstość nawrotów zmniejszyła się po wprowadzeniu HAART. Zmniejszenie liczby nawrotów po wprowadzeniu HAART jest zgodne ze zdolnością HAART do kontrolowania zakażenia HIV. Ponadto badanie to sugeruje, że codzienna terapia podtrzymująca oparta na pirymetaminie jest prawdopodobnie bardziej skuteczna w zapobieganiu nawrotom TE w porównaniu z terapią przerywaną.		
Cortes 2019 <u>Źródło finansowania:</u>	Przegląd systematyczny, w którym omówiono dostępne informacje na temat skuteczności terapii przeciw toksoplazmozie ocznej oraz przedstawiono	Zidentyfikowano 12 badań RCT, które spełniły ustalone kryteria włączenia. Badania RCT dotyczyły aktywnych zmian w siatkówce, w których porównywano leczenie przeciw toksoplazmozie z placebo, kortykosteroidami lub brakiem leczenia. W 3 odnalezionych badaniach porównywano efekty leczenia przeciw toksoplazmozie w porównaniu z kortykosteroidami, placebo lub brakiem leczenia. W 2 badaniach (z łączną liczbą 185 pacjentów) leczenie przeciw toksoplazmozie (pirymetaminą	Leczenie co najmniej dwoma lekami i kortykosteroidami należy zaproponować pacjentom z aktywnym		

<p>autorzy wskazują na brak finansowania pracy</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>autorzy wskazują na brak potencjalnych konfliktów interesów.</p>	<p>klinicytom praktyczne podejście do danej jednostki chorobowej. W trakcie prac przeszukano następujące bazy medyczne: Medline (1962-2018 r.), Embase (1980-2018 r.), Cochrane Library (2018 r.) oraz Lilacs (1980-2018 r.). Kryteria włączenia badań do przeglądu obejmowały badania prospektywne, pacjentów z toksoplazmozą oczną, stosowanie leczenia przeciw toksoplazmozie w co najmniej jednym ramieniu oraz określenie metody laboratoryjnej diagnostyki toksoplazmozy i efekty wizualne. Leczenie przeciw toksoplazmozie mogło obejmować dowolną terapię, podawaną ogólnoustrojowo lub miejscowo. Pierwotne wyniki obejmowały ostrość wzroku, czas do ustąpienia wewnątrzgałkowego zapalenia, wielkość zmian i nawrót zmian podczas leczenia. Porównano również działania niepożądane, jeżeli zostały stwierdzone.</p>	<p>w monoterapii lub skojarzenie pirymetaminy z sulfonamidem) było skuteczniejsze niż placebo lub spiramycyna lub kortykosteroidy. W mniejszym badaniu obejmującym wyłącznie 20 pacjentów, leczenie w skojarzeniu pirymetaminą, trisulfapirymidyną i kortykosteroidami nie było skuteczniejsze od placebo i kortykosteroidów.</p> <p>W przypadku podejrzenia ostrego zapalenia błony naczyniowej tylnego odcinka oka wywołanego przez toksoplazmozę należy wykonać badania serologiczne i rozpocząć leczenie farmakologiczne z zastosowaniem kortykosteroidów przez co najmniej 6 tygodni.</p> <p>Preferowanym schematem leczenia jest skojarzenie pirymetaminy, sulfadiazyny, kwasu folinowego oraz kortykosteroidów, które należy rozpocząć w trzecim dniu leczenia przeciwpasożytniczego. W przypadku trudności związanych z uzyskaniem pirymetaminy zaleca się zastąpienie jej alternatywnymi schematami, w tym TMP-SMX.</p> <p>Zidentyfikowano 7 badań RCT porównujących skuteczność pomiędzy dwoma schematami leczenia: pirymetamina w skojarzeniu z sulfadiazyną i kwasem folinowym vs podspojówkowa iniekcja klindamycyny (1 badanie), skojarzenie pirymetaminy z azytromycyną (1 badanie), TMP-SMX (2 badania), wewnątrzgałkowym podaniem klindamycyny (2 badania) lub samej azytromycyny (1 badanie). W każdym z tych badań schematy leczenia miały porównywalną skuteczność.</p> <p>Schematy leczenia antybiotykami ostrej toksoplazmozy ocznej u dorosłych lub kobiet w ciąży o prawidłowej odporności przedstawiono poniżej.</p> <table border="1" data-bbox="786 627 1736 1206"> <thead> <tr> <th>Schemat</th> <th>Dzienna dawka i czas trwania leczenia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Schemat początkowy</td> </tr> <tr> <td>i.v. klindamycyna + deksametazon</td> <td>klindamycyna 1 mg + deksametazon 400 mcg w pojedynczej dawce (dawka może być powtarzana w zależności od rozwoju choroby)</td> </tr> <tr> <td>pirymetamina + sulfadiazyna + kwas folinowy</td> <td>75-200 mg w 1 dniu; 75-200 mg w 2 dniu, następnie 25-50 mg na dobę przez 4-6 tygodni + 3-4 g na dobę przez 4-6 tygodni + 5-50 mg na dobę przez cały okres leczenia i tydzień po odstawieniu</td> </tr> <tr> <td>TMP-SMX</td> <td>160 mg + 800 mg co 12 godzin przez 6 tygodni</td> </tr> <tr> <td>azytromycyna</td> <td>500 mg na dobę przez 4-6 tygodni (lub do ustąpienia zmian)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Schemat alternatywny</td> </tr> <tr> <td>pirymetamina + klindamycyna + kwas folinowy</td> <td>jw. + 300 mg co 6 godzin + jw.</td> </tr> <tr> <td>pirymetamina + atowakwon + kwas folinowy</td> <td>jw. + 1500 mg dwa razy na dobę + jw.</td> </tr> <tr> <td>pirymetamina + azytromycyna + kwas folinowy</td> <td>jw. + 500 mg na dobę + jw.</td> </tr> <tr> <td>sulfadiazyna + atowakwon</td> <td>3-4 g na dobę przez 4-6 tygodni + jw.</td> </tr> </tbody> </table>	Schemat	Dzienna dawka i czas trwania leczenia	Schemat początkowy		i.v. klindamycyna + deksametazon	klindamycyna 1 mg + deksametazon 400 mcg w pojedynczej dawce (dawka może być powtarzana w zależności od rozwoju choroby)	pirymetamina + sulfadiazyna + kwas folinowy	75-200 mg w 1 dniu; 75-200 mg w 2 dniu, następnie 25-50 mg na dobę przez 4-6 tygodni + 3-4 g na dobę przez 4-6 tygodni + 5-50 mg na dobę przez cały okres leczenia i tydzień po odstawieniu	TMP-SMX	160 mg + 800 mg co 12 godzin przez 6 tygodni	azytromycyna	500 mg na dobę przez 4-6 tygodni (lub do ustąpienia zmian)	Schemat alternatywny		pirymetamina + klindamycyna + kwas folinowy	jw. + 300 mg co 6 godzin + jw.	pirymetamina + atowakwon + kwas folinowy	jw. + 1500 mg dwa razy na dobę + jw.	pirymetamina + azytromycyna + kwas folinowy	jw. + 500 mg na dobę + jw.	sulfadiazyna + atowakwon	3-4 g na dobę przez 4-6 tygodni + jw.	<p>toksoplazmatycznym zapaleniem naczyń i siatkówki. Kobiety ciężarne z potwierdzonym ostrym zakażeniem <i>T. gondii</i> i towarzyszącym ostrym zapaleniem siatkówki powinny być leczone w kierunku zmian ocznych i zapobiegania pionowej transmisji. Kobiety będące w ciąży z przewlekłą toksoplazmozą nabytą przed ciążą i towarzyszącym zapaleniem siatkówki w wyniku reaktywacji powinny być leczone w kierunku zapalenia siatkówki i monitorowane pod kątem transmisji pionowej.</p>
Schemat	Dzienna dawka i czas trwania leczenia																								
Schemat początkowy																									
i.v. klindamycyna + deksametazon	klindamycyna 1 mg + deksametazon 400 mcg w pojedynczej dawce (dawka może być powtarzana w zależności od rozwoju choroby)																								
pirymetamina + sulfadiazyna + kwas folinowy	75-200 mg w 1 dniu; 75-200 mg w 2 dniu, następnie 25-50 mg na dobę przez 4-6 tygodni + 3-4 g na dobę przez 4-6 tygodni + 5-50 mg na dobę przez cały okres leczenia i tydzień po odstawieniu																								
TMP-SMX	160 mg + 800 mg co 12 godzin przez 6 tygodni																								
azytromycyna	500 mg na dobę przez 4-6 tygodni (lub do ustąpienia zmian)																								
Schemat alternatywny																									
pirymetamina + klindamycyna + kwas folinowy	jw. + 300 mg co 6 godzin + jw.																								
pirymetamina + atowakwon + kwas folinowy	jw. + 1500 mg dwa razy na dobę + jw.																								
pirymetamina + azytromycyna + kwas folinowy	jw. + 500 mg na dobę + jw.																								
sulfadiazyna + atowakwon	3-4 g na dobę przez 4-6 tygodni + jw.																								
<p>Kalogeropoulos 2022</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>nie przedstawiono</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p>	<p>Przegląd systematyczny podsumowujący aktualną wiedzę na temat cech klinicznych, diagnostyki i postępowania terapeutycznego w toksoplazmozie ocznej, w szczególności w postnatalnej postaci choroby. W ramach przeglądu przeszukano</p>	<p>Toksoplazmoza oczna jest jedną z najczęstszych etiologii infekcyjnych tylnego zapalenia błony naczyniowej. Zazwyczaj objawia się zapaleniem siatkówki, jednak postawienie dokładnej diagnozy zależy w znacznym stopniu od wykrycia charakterystycznych cech klinicznych. Oprócz oceny cech klinicznych rozpoznanie toksoplazmozy w dużym stopniu zależy od badań serologicznych. Wykrycie DNA pasożyta w cieczy wodnistej lub szklistej może dostarczyć wystarczających dowodów do postawienia ostatecznej diagnozy. Aktualnie podstawowym schematem leczenia, jeśli jest ono niezbędne, są doustne antybiotyki z ogólnoustrojowymi kortykosteroidami. Ostatnie dowody sugerują również inne podejścia terapeutyczne, takie jak dożylna antybiotyki.</p>	<p>Ostatnie postępy w diagnostyce i podejściu terapeutycznym przyczyniły się do zapobiegania lub ograniczenia utraty wzroku u pacjentów chorujących na toksoplazmozę oczną.</p>																						

<p>autorzy wskazują na brak potencjalnych konfliktów interesów.</p>	<p>bazę Pubmed oraz dodatkowo Google Scholar w celu uzupełnienia zebranych pozycji. Do wyszukiwania użyto następujących słów kluczowych: „Toxoplasma gondii”, „ocular toxoplasmosis”, „posterior uveitis”, „retinochoroiditis”. Dokonano przeglądu prac od 1908 do 2021 r., skupiając się głównie na badaniach opublikowanych po 2000r. i uwzględniając te opublikowane po 2010r. Do przeglądu włączono jedynie publikacje w języku angielskim. Archiwum pacjentów z oddziału autorów badania stanowiło dodatkowe źródło danych liczbowych, które użyto w niniejszej pracy.</p>	<p>Wśród dostępnych opcji lekowych w toksoplazmozie wymienia się: pirymetaminę, kwas folinowy (w dawce 15 mg dziennie u osób dorosłych i 5 mg co 3 dni u dzieci), TMP-SMX, sulfadiazynę, klindamycynę, azytromycynę, spiramycynę, atowakwon, tetracyklinę, minocyklinę oraz kortykosteroidy.</p> <p>Głównym celem leczenia przeciwbakteryjnego podczas aktywnego zapalenia siatkówki jest kontrola namnażania się pasożytów. Jako schemat pierwszego wyboru stosuje się najczęściej następujące skojarzenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pirymetamina + sulfadiazyna + kwas folinowy + prednizon; • pirymetamina + klindamycyna + kwas folinowy + prednizon; • pirymetamina + sulfadiazyna + klindamycyna + kwas folinowy + prednizon. <p>Autorzy wskazują, że TMP-SMX może stanowić alternatywę dla sulfadiazyny w schemacie terapii pierwszego wyboru.</p> <p>Alternatywne schematy leczenia obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TMP-SMX + prednizon; • klindamycyna + spiramycyna + prednizon; • klindamycyna + sulfadiazyna + prednizon; • pirymetamina + azytromycyna + kwas folinowy i prednizon; • pirymetamina + atowakwon + kwas folinowy + prednizon; • sulfadiazyna; • tetracyklina + prednizon; • min. prednizon; • minocyklina + prednizon. <p>Należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem (w tym dermatologicznych i pokarmowych działań niepożądanych lub leukopenii i trombocytopenii), dlatego zaleca się cotygodniowa morfologię przez okres terapii oraz stosowanie kwasu folinowego.</p> <p>Po całkowitym ustąpieniu zmian chorobowych pacjent rozpoczyna profilaktykę wtórną, stosując sulfadiazynę, pirymetaminę i kwas folinowy lub klindamycynę, pirymetaminę i kwas folinowy.</p> <p>U kobiet w ciąży również zaleca się stosowanie kwasu folinowego, w przypadkach wyboru leczenia pirymetaminą.</p>	<p>Stosowanie doustnej pirymetaminy, sulfadiazyny (lub TMP-SMX) i kortykosteroidów pozostają obecnie podstawową terapią, ale inne schematy leczenia są również skuteczne. Autorzy wskazują na konieczność przeprowadzenia dalszych badań w celu zapewnienia rzetelnych danych na temat epidemiologii, patogenez, diagnostyki i leczenia, co znacząco wpłynie na postępowanie w tej skomplikowanej jednostce klinicznej.</p>
<p>Alfadhel 2013 <u>Źródło finansowania:</u> nie przedstawiono <u>Konflikt interesów:</u> autorzy wskazują na brak potencjalnych konfliktów interesów.</p>	<p>Przeprowadzono przeszukiwanie literatury w celu zidentyfikowania kluczowych materiałów opublikowanych w języku angielskim w odniesieniu do dawek leków stosowanych w przypadku określonych wrodzonych wad metabolizmu. Zidentyfikowano podręczniki, artykuły recenzowane, artykuły i inne pozycje w czasopiśmie. W bazach PubMed i Embase przeszukano materiały opublikowane odpowiednio od 1947 i 1974 roku. Odnaleziono dane na temat leków i ich odpowiednich dawek zostały ocenione zgodnie z ich poziomem dowodów, przy użyciu systemu ocen Oxford</p>	<p>Zidentyfikowano 83 leki stosowane w różnych wrodzonych wadach metabolizmu. Dawki 17 leków (21%) miały stopień wiarygodności 1, 61 (74%) miały stopień 4, dwa leki były odpowiednio na poziomie 2 i 3, a trzy miały stopień 5.</p> <p>Przykłady witamin i kofaktorów stosowanych w leczeniu wrodzonych wad metabolizmu:</p> <p><u>Kwas folinowy</u></p> <p>Wskazania do stosowania: Niedobór DHPR; niedobór syntazy UMP (dziedziczna kwasica jamy ustnej); niedobór syntazy metylenowej; niedobór syntazy metioniny; dziedziczne zaburzenia wchłaniania kwasu folinowego; zaburzenia mózgowego transportera kwasu folinowego - drgawki reagujące na kwas folinowy; wady remetylacji.</p> <p>Dawkowanie: Dziedziczne zaburzenia wchłaniania kwasu folinowego: Dorośli: 150–200 mg/dobę p.o. raz na dobę; niemowlęta i dzieci: 50 mg lub 10-15 mg/kg p.o. raz dziennie lub 1,5–7,5 mg domięśniowo raz dziennie. Jednak dawkę należy dostosować u danej osoby, aby osiągnąć prawidłowy dla wieku poziom folianu w płynie mózgowo-rdzeniowym.</p> <p>Inne wskazania: 5-15 mg/dobę doustnie lub dożylnie 2 razy dziennie.</p>	<p>Zgodnie z najlepszą wiedzą autorów jest to pierwsza praca przeglądowa poruszająca dawki leków stosowanych w przypadku określonych wrodzonych wad metabolizmu, a autorzy mają nadzieję, że posłuży jako szybko dostępne źródło informacji o lekach stosowanych w tej ważnej dziedzinie klinicznej.</p>

	Center for Evidence-Based Medicin, co w skrócie przypisuje poziom 1 do randomizowanych badań kontrolowanych (RCT), poziom 2 do badań kohortowych, poziom 3 do badań kliniczno-kontrolnych, poziom 4 do serii przypadków i poziom 5 do opinii ekspertów.	Droga podania: p.o.; i.v.; i.m. Poziom dowodów: 4	
--	---	--	--

Skróty: AIDS - zespół nabytego niedoboru odporności (ang. Acquired Immunodeficiency Syndrome); DHPR - reduktaza dihydropterydyny; HAART - wysoce skuteczna/aktywna terapia antyretrowirusowa (ang. Highly Active Antiretroviral Therapy); HIV - ludzki wirus nabytego niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus); OUN - ośrodkowy układ nerwowy; TE - toksoplazmatyczne zapalenie mózgu (ang. Toxoplasmic Encephalitis); TMP-SMX - trimetoprim-sulfametoksazol (ang. trimethoprim-sulfamethoxazole).

7.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

7.3.1. Toksoplazmoza

Van Delden 1996

Cel i metodyka: retrospektywne badanie oceniające wpływ kwasu folinowego na wynik leczenia ostrego toksoplazmatycznego zapalenia mózgu (TE). Przeanalizowano karty chorobowe wszystkich pacjentów z TE zarejestrowanych w szwajcarskim badaniu kohortowym z trzech ośrodków (Genewa, Lozanna i Zurych) od lipca 1992 do grudnia 1994 r.. Zidentyfikowano 130 przypadków TE. Kwas folinowy podano 118 pacjentom (91%).

Wyniki: sześciu pacjentów zmarło w ciągu 30 dni od rozpoczęcia leczenia TE z powodu progresji choroby. Czterech z 12 pacjentów, którzy nie otrzymywali kwasu folinowego zmarło, w porównaniu z 2 ze 118, którzy otrzymywali kwas folinowy (RR zgonu związane z brakiem kwasu folinowego: 19,7; 95%CI: 4,0-96,5; $P < 0,001$). Całkowita odpowiedź na terapię była istotnie związana z przepisaniem kwasu folinowego (80 z 118 pacjentów vs. 3 z 12; RR całkowitej odpowiedzi na kwas folinowy: 2,7; 95%CI: 1,0-7,1; $P = 0,008$). Zmiana na mniej skuteczne terapie i zmniejszenie dawki z powodu hemotoksyczności były rzadsze w grupie otrzymującej kwas folinowy (8 z 118 vs. 5 z 12; RR:6,1; 95%CI: 2,4-15,8; $P = 0,002$). Spośród 4 pacjentów, którzy zmarli i nie otrzymywali suplementów kwasu folinowego, żaden nie otrzymywał sulfadiazyno-pirymetaminy w chwili śmierci. Dwóch pacjentów zmieniło leki z powodu hemotoksyczności (na atowakwon i azytromycynę), a dwóch pozostałych z powodu alergicznych reakcji skórnych (na klindamycynę-pirymetaminę). Jeden z 2 pacjentów, którzy zmarli i otrzymali kwas folinowy, przeszedł na klindamycynę-pirymetaminę z powodu alergicznej reakcji skórnej. Wszyscy pacjenci, u których uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie, otrzymywali sulfadiazynę-pirymetaminę (65 pacjentów) lub klindamycynę-pirymetaminę (18 pacjentów).

Wnioski autorów: stwierdzono, że suplementy kwasu folinowego wiązały się z lepszymi wynikami (tj. mniejszą śmiertelnością i wyższym odsetkiem pełnych odpowiedzi). Może to być spowodowane zmniejszoną toksycznością hematologiczną i, co z tym związane, mniejszą potrzebą zmniejszenia dawki lub zmiany na mniej skuteczne terapie. Kwas folinowy nie zakłóca działania antytoksoplazmatycznego pirymetaminy czy sulfadiazyny ze względu na brak systemu transportu błonowego dla egzogenego kwasu folinowego w zakażeniu *T. gondii*. Wobec braku dobrze przeprowadzonego badania prospektywnego, autorzy nadal zalecają stosowanie kwasu folinowego jako terapii adiuwantowej do pirymetaminy-sulfadiazyny podczas leczenia ostrego TE.

Leport 1998

Cel i metodyka: retrospektywne badanie oceniające skuteczność połączenia pirymetaminy i sulfadiazyny oraz przydatność długoterminowej terapii podtrzymującej w zapobieganiu nawrotom. Przeanalizowano retrospektywnie przypadki 35 pacjentów z AIDS i toksoplazmozą ośrodkowego układu nerwowego. Wszyscy pacjenci byli leczeni kombinacją pirymetaminy i sulfadiazyny przez ponad dwa tygodnie. Powyższą terapię skojarzoną podawano doustnie wraz z kwasem folinowym drogą domięśniową. Dzienna dawka kwasu folinowego została dostosowana do liczby krwinek, aby przeciwdziałać hematologicznym skutkom pirymetaminy.

Wyniki i wnioski autorów: W badaniu stwierdzono, że jednoczesne stosowanie kwasu folinowego zapobiega wystąpieniu toksyczności hematologicznej związanej z przyjmowaniem pirymetaminy. W niniejszym badaniu dawkę kwasu folinowego określano empirycznie i stopniowo zwiększano (do 50 mg dziennie), ponieważ ilość kwasu folinowego wydawała się korelować z korektą niedoboru hematologicznego wywołanego przez pirymetaminę.

7.3.2. Hiperhomocysteinemia

Fischer 2014

Retrospektywne, wieloośrodkowe badanie oceniające kliniczne, biochemiczne i genetyczne wyniki badań 88 pacjentów z defektem metabolizmu kobalaminy. Nie stwierdzono większych różnic między noworodkami i pacjentami z wczesnym początkiem choroby, więc grupy te połączono w grupę z wczesnym początkiem choroby, stanowiącą 88% wszystkich przypadków. W tej grupie dominowały hipotonia, letarg, problemy z karmieniem i opóźnienie rozwoju umysłowego, podczas gdy pacjenci o późnym początku często zgłaszali się z problemami psychiatrycznymi/behawioralnymi i mielopatią. Całkowita homocysteina w osoczu była wyższa, a metionina niższa u pacjentów z wczesną postacią choroby.

Kwas foliowy lub folinowy zastosowano w 57 przypadkach z wczesnym początkiem choroby i u czterech o późnym początku (dawka doustna wahała się od 56 do 20 000 µg/kg/dobę).

Pacjenci byli leczeni pozajelitowo hydroksykobalaminą, betainą, kwasem foliowym/folinowym i karnityną, co spowodowało poprawę nieprawidłowości biochemicznych, objawów nieneurologicznych i śmiertelności. Jednak odległy wynik neurologiczny i okulistyczny nie został znacząco zmieniony. Podsumowując, ankieta wskazuje na potrzebę prowadzenia badań prospektywnych w dużej kohorcie z wykorzystaniem uzgodnionych metod leczenia i kryteriów monitorowania.

Burda 2015

Opis 4 przypadków, charakterystyka i przegląd niedoboru MTHFD1 i odpowiedź na leczenie kwasem foliowym i folinowym

1 PACJENT: z niedoborem MTHFD1, z hiperhomocysteinemią, niedokrwistością megaloblastyczną, zespołem hemolityczno-mocznicowym (HUS) i ciężkim złożonym niedoborem odporności (opisany wcześniej w publikacji Keller et al. 2013, Watkins et al 2011) i leczony był hydroksykobalaminą, metylokobalaminą, kwasem foliowym, kwasem lewomefoliowym, betainą, IgGs.

2 PACJENT: z hiperhomocysteinemią, niedokrwistością megaloblastyczną, HUS, mikroangiopatią i retinopatią; wszystkie z wyjątkiem retinopatii ustąpiły po leczeniu hydroksykobalaminą, betainą i kwasem folinowym (5 mg/dzień p.o. na początku leczenia i 2x5 mg/dzień w wieku 8 lat).

Szczegóły: Odpowiedź na leczenie była powolna, ale całkowita, a transfuzje i leki przeciwnadciśnieniowe zostały przerwane po 3 miesiącach, po których poziom homocysteiny w osoczu wynosił <15 µmol/L, a metioniny 97 µmol/L. Po leczeniu rozwój psychoruchowy i MRI mózgu były prawidłowe w wieku 6 lat. Pomimo ciągłej normalizacji wartości metioniny i homocysteiny elektroretinogram wykazał obustronne zmiany spowodowane postępującą makulopatią z atrofią siatkówki, które pogarszały się z biegiem lat i nie reagowały na leczenie. Poziomy 5-metylo-THF w płynie mózgowo-rdzeniowym mierzone w wieku 6 i 7 lat wykazywały niskie wartości (odpowiednio 26 i 34 nmol/l; wartości kontrolne >44 nmol/l), które nie ulegały normalizacji po zwiększeniu kwasu folinowego do 2 × 5 mg/dzień (CSF 5-metyloTHF w wieku 8 lat: 34 nmol/l).

3 PACJENT: rozwinęła się anemia megaloblastyczna, infekcja, choroba autoimmunologiczna i umiarkowane zwłóknienie wątroby, ale nie hiperhomocysteinemia, był skutecznie leczony kwasem foliowym.

4 i 5 PACJENT: zmarli w wieku 9 tygodni z powodu niedokrwistości megaloblastycznej, infekcji i ciężkiej kwasicy, a niedobór MTHFD1 został zdiagnozowany retrospektywnie.

Badania fibroblastów u pacjentów ujawniły znacznie zmniejszone tworzenie się metioniny z mrówczanu, które nie zwiększało się w pożywce z dodatkiem kobalaminy, ale reagowało na kwas foliowy i folinowy.

Wnioski: Stymulację syntezy metioniny uzyskano przy użyciu kwasu folinowego w liniach komórkowych MTHFD1. Kwas folinowy, znany również jako 5-formylo-THF, wchodzi w szlak 1C-THF jako 5,10-metylo-THF po konwersji przez syntetazę 5,10-metylo-THF, ale nadal wymaga aktywności dehydrogenazy MTHFD1 do utworzenia seryny /prekursor metioniny 5,10-metylo-THF. Dlatego stymulacja produkcji metioniny przez kwas folinowy sugeruje, że pewna aktywność pozostaje w enzymach pacjentów, a zwiększenie substratu może prowadzić do reakcji w kierunku zwiększonej syntezy produktu. Pacjent 2 odpowiedział klinicznie na terapię, która obejmowała leczenie kwasem folinowym, jak również hydroksykobalaminą i betainą, podczas gdy pacjent 3 odpowiedział na terapię, która zawierała i była ostatecznie ograniczona do kwasu folinowego. Dlatego kwas foliowy lub folinowy należy rozważyć jako możliwe leczenie niedoboru MTHFD1, pod warunkiem obecności resztkowej aktywności.

Harpey 1981

Siedmiomiesięczna czarnoskóra dziewczynka została przyjęta do szpitala z powodu postępującego pogorszenia rozwoju umysłowego. Chromatografia jonowymienna aminokwasów w surowicy wykazała homocystynemię 233 µmol/l (norma = 0); metionina była niewykrywalna (norma = 10 do 50 µmol/l), nie wykryto żadnych innych anomalii aminokwasowych we krwi lub moczu. W wieku 7,5 miesięcy rozpoczęto leczenie metioniną i pirydoksyną doustnie oraz kwasem folinowym (15-50 mg/dzień) i hydroksykobalaminą domięśniowo.

Wnioski: u pacjentów z niedoborem reduktazy 5,10-MTHF w okresie niemowlęcym leczeniem zastępczym powinny być: metionina, kwas folinowy lub foliowy oraz witaminy B₁₂ i B₆. Nie ma dowodów na to, że te cztery leki były konieczne u naszego pacjenta, ale stopień zagrożenia nie pozwalał na wypróbowanie każdego leku

po drugim. W przyszłości można spróbować rozpocząć terapię samą metioniną, a następnie kwasem foliowym lub foliowy. Szybkość pogorszenia stanu neurologicznego u niemowląt z niedoborem reduktazy 5,10-MTHF skłania do jak najwcześniejszego podjęcia leczenia.

Knowles 2016

Opis trzech pacjentów z ciężkim niedoborem MTHFR (aktywność enzymów $\leq 1\%$ w grupie kontrolnej), którzy mieli niewykrywalny poziom 5-MTHF w CSF w momencie rozpoznania i podczas leczenia kwasem foliowym lub folinianem wapnia. Jedynie leczenie doustnym 5-MTHF podawanym w postaci mefolinianu wapnia w dawkach 15-60 mg/kg/dobę powodowało wzrost 5-MTHF w CSF.

Pacjent 1: Badania krwi wykazały podwyższony poziom homocysteiny o 176 mmol/L (norma <18 mmol/L) i niski poziom metioniny <2 mmol/L (norma 18–62 mmol/L). W wieku 2 miesięcy CSF 5-MTHF był niewykrywalny, a kwas foliowy zmieniono na folinian wapnia (10 mg/dzień). W wieku 11 miesięcy CSF 5-MTHF był nadal niewykrywalny; folinian wapnia następnie zmieniono na mefolinian 15 mg/dzień.

Pacjent 2: Badania krwi wykazały podwyższony poziom homocysteiny (204 mmol/L) i niski poziom metioniny (14 mmol/L). Nie podawano w trakcie leczenia folinianu wapnia.

Pacjent 3: Badania krwi wykazały podwyższoną całkowitą homocysteinę (256 mmol/L) i metioninę na poziomie 0 mmol/L. CSF 5-MTHF pozostał niewykrywalny podczas terapii kwasem foliowym i po zmianie na folinian wapnia 15 mg/dzień. Następnie przestawiono ją na mefolinian 15 mg/dobę, a powtórny CSF 5-MTHF był mierzalny na poziomie 18 nmol/L, 7 miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Od tego czasu ilość mefolinianu została stopniowo zwiększona do 45 mg/dzień.

Schiff 2011

Historia naturalna pacjentów z nieleczonymi lub późno leczonymi zaburzeniami remetylacji. Zaburzenia remetylacji noworodków: pacjent 1: Powtórzone badania metaboliczne wykazały uporczywą hiperhomocysteinemię (tHCy, 150 μ M) i niski poziom metioniny w osoczu (2 μ M). Betainę doustnie w czterech dawkach podzielonych (1,5 g/dzień) i metioninę (150 mg/dzień) podawano dodatkowo do hydroksykobalaminy (OHCbl) (1 mg/dzień) i.m. i kwas foliowy (5 mg/dzień) p.o. Ten schemat leczenia korygował nieprawidłowości metaboliczne (tHCy, 80 μ M; metionina w osoczu, 150 μ M) i zapewniał zdolność do spontanicznego oddychania. Pacjent miał jednak poważne szcążkowe zaburzenia neurologiczne.

Dziecięce zaburzenia remetylacji: pacjent 2: zmarł kilka dni później pomimo leczenia OHCbl (1 mg/dobę) domięśniowo, kwas foliowy (10 mg/dobę), betainę w czterech dawkach podzielonych (3 g/dobę) i metioninę (200 mg/dobę) p.o. Obrazowanie rezonansem magnetycznym (MRI) mózgu wykazało zanik mózgu i nieprawidłowości istoty białej zgodne z demielinizacją. Analiza molekularna potwierdziła rozpoznanie niedoboru MTHFR.

Zaburzenia remetylacji o późnym początku: pacjent 3: Obraz kliniczny pozostał niezmienny pomimo różnych interwencji terapeutycznych (w tym kwas foliowy 20-40 mg/dzień), które normalizowały poziomy tHCy w osoczu oraz poziomy metioniny w osoczu i płynie mózgowo-rdzeniowym. Podczas ostatniej obserwacji pacjent miał ciężkie zaburzenia neuropoznawcze z małogłowieciem i MRI mózgu, świadczące o demielinizacji i atrofii mózdzku.

Pacjent 4: Badania laboratoryjne potwierdziły rozpoznanie izolowanego zaburzenia remetylacji, wykazując niski poziom metioniny (7 μ M) i wysoki tHCy (200 μ M) w osoczu bez wydalania MMA z moczem i nieprawidłowości hematologicznych. Dziecko leczono OHCbl (1 mg/dzień) i.m., CH3-THF (5 mg/dzień), witaminą B₆ (100 mg/dzień), betainą w czterech dawkach podzielonych (1,5 g/dzień) i metioniną (100 mg/dzień) p.o. W ciągu 2 tygodni pacjent wyzdrowiał całkowicie pomimo utrzymującego się wysokiego poziomu tHCy. Podczas ostatniej obserwacji pacjent miał 28 miesięcy, a jego wyniki badań, rozwój psychomotoryczny i wyniki MRI mózgu były prawidłowe, między 5 i 28 miesiącem podawano kwas foliowy w dawce 5 mg/dzień.

Pacjent 5: pacjent z niskim stężeniem metioniny w osoczu (3 μ M), wysokim tHCy w osoczu (155 μ M) i brakiem wydalania MMA z moczem. Dziecko od razu było leczone kwasem foliowym (10 mg/dzień), betainą w czterech dawkach podzielonych (1 g/dzień), metioniną (25 mg/dzień), i witaminą B₆ (50 mg/dzień) doustnie oraz OHCbl (1 mg/dzień) i.m. Podczas ostatniej obserwacji dziecko miało 16 miesięcy, badanie kliniczne i rozwój psychomotoryczny były prawidłowe. Jednak MRI mózgu wykazał utrzymujące się łagodne nieprawidłowości istoty białej i umiarkowane powiększenie komór.

Preparat kwasu folinowego do podawania pozajelitowego jest dostępny do leczenia w nagłych wypadkach, podczas gdy inne postacie są dostępne tylko do stosowania doustnego. Ze względu na pułapkę metylofolianową CH₃-THF nie działa i można zastosować kwas foliowy lub korzystniej bardziej stabilny kwas folinowy. Dzienna dawka waha się od 5 mg do 30 mg.

Bartholomew 1988

Badanie zostało podjęte w celu oceny stosowania hydroksykobalaminy oraz oceny potencjalnej wartości terapii wspomagającej z L-karnityną, betainą i kwasem folinowym. Badanie przeprowadzono u dwojga dzieci z kwasicą metylomalonową i homocystynurią.

Nie udało się udokumentować korzystnego biochemicznego działania kwasu folinowego przy dawce 25 mg/d.

Chociaż istnieją teoretyczne powody stosowania L-karnityny i kwasu folinowego, nie można było udokumentować ich skuteczności u tych dwóch pacjentów.

Wnioski: Kwas foliowy lub jego aktywowana forma, formylo-THF (kwas folinowy lub leukoworyna) jest zalecany jako środek pomocniczy w tym zaburzeniu ze względu na postulowany niedobór wewnątrzkomórkowych zredukowanych poliglutamianów kwasu folinowego w wyniku „pułapki metylofolianowej”. Farmakologiczne dawki kwasu folinowego umożliwiają ominięcie pułapki metylofolianowej, jednak nie zmieniły łagodnej anemii makrocytowej i względnej hipometioninemii u naszych pacjentów.

Tallur 2005

12-letnia obserwacja dwojga rodzeństwa stosującego ten sam schemat leczenia, z kontrastującymi wynikami odległymi. Pierwsza pacjentka, kobieta w wieku 15 lat, wykazała dobrą odpowiedź kliniczną, znaczny wzrost intelektualny i całkowite odwrócenie leukoencefalopatii. Jej brat w wieku 13 lat i 9 miesięcy wykazał ograniczoną poprawę kliniczną i pozawczą z utrzymywaniem się leukoencefalopatii. Rodzeństwo wykazało częściową odpowiedź biochemiczną na leczenie.

1 przypadek: leczenie zmieniono na 15 mg/dobę kwasu folinowego po 6 latach leczenia kwasem foliowym. Ta zmiana została dokonana z powodu sugestii, że kwas foliowy (utleniony nienaturalny folian) może konkurować ze zredukowanymi naturalnymi folianami o transport przez barierę krew-mózg i powodować niedobór folianów w ośrodkowym układzie nerwowym. Dwa lata później (8 lat od początkowej diagnozy) do jej schematu leczenia dodano 5 g betainy, ponieważ nie wykazała dalszych korzyści funkcjonalnych. Dodanie betainy nie wpłynęło istotnie na jej stan kliniczny. W tym czasie jej poziom witaminy B₁₂ w osoczu był niski, a krótki (3-miesięczny) cykl podawania witaminy B₁₂ spowodował znaczną poprawę jej sprawności ruchowej i uregulował miesiączki. Kolejna obserwacja: obecnie w wieku 27 lat (12 lat po postawieniu diagnozy) kontynuuje przyjmowanie kwasu folinowego i betainy oraz okresowo przyjmuje witaminę B₁₂, gdy zmierzone poziomy są niskie.

2 przypadek: W wieku 18 lat (4 lata od rozpoczęcia stosowania kwasu folinowego) nie było dalszej poprawy postępów. Do jego schematu dodano 4 g betainy dziennie, z marginalną poprawą w zakresie chodu i objawów przewodu pokarmowego (ang. long tract signs), ale jego zdolności poznawcze pozostały ogólnie słabe. Kwas folinowy (15 mg/dzień) został wprowadzony, gdy miał 22 lata, 4 lata od rozpoczęcia stosowania betainy i 8 lat po wstępnej diagnozie. W jego ostatnim przeglądzie, w wieku 25 lat, wyniki kliniczne nie uległy zmianie. Jego poziom witaminy B₁₂ w osoczu był niski i dlatego otrzymał doustną suplementację 100 µg/dzień witaminy B₁₂, po czym zgłosił podwyższony „poziom energii”. Powtarzanie oceny funkcji poznawczych przyniosło poprawę wyników, zarówno werbalny, jak i wydolnościowy IQ na poziomie 75 (5 centyl).

Lossos 2014

Po rozpoznaniu hiperhomocysteinemii wszyscy pacjenci (n=4) byli leczeni sekwencyjną, a następnie jednoczesną suplementacją witaminy B₁₂ (cyjanokobalamina lub hydroksykobalamina 1000 µg/m²), kwasu folinowego (15 mg/d) i kwasu folinowego (45 mg/d) oraz z ryboflawiną (500 mg/d przez 4 dni u pacjenta 4) i chlorowodorkiem pirydoksyny (600 mg/d przez 14 dni u pacjenta 3). W ciągu kilku miesięcy po powtórnych badaniach zaobserwowano pewną poprawę wzorca zachowania, uwagi i funkcji wykonawczych. Jednak tylko bezwodna betaina (trimetyloglicyna), zapoczątkowana w momencie rozpoznania niedoboru MTHFR i kontynuowana następnie przez 9 do 15 lat w dawkach od 6 do 10 g/d, skutkowała szybkim i trwałym spadkiem poziomu homocysteiny o 50% do 70% i w podniesieniu poziomu metioniny do normalnego zakresu. Z biegiem lat było to związane z dodatkową poprawą funkcji poznawczych i zwiększonym dystansem chodzenia u 3 pacjentów ambulatoryjnych, którzy stali się niezależni funkcjonalnie, ze stabilizacją wyników obrazowania rezonansu magnetycznego mózgu u 2 pacjentów i poprawą u 1.

7.4. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie charakterystyki produktu Calciumfolinat HEXAL

Działania niepożądane:

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością. Częstości określono następująco:

- bardzo często ($\geq 1/10$)
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
- częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: reakcje alergiczne obejmujące reakcje rzekomoanafilaktyczne i (lub) anafilaktyczne (w tym wstrząs) i pokrzywkę.

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: bezsenność, pobudzenie i depresja po podaniu dużych dawek.

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko: zwiększenie częstości napadów drgawkowych u chorych na padaczkę, drgawki i (lub) omdlenie.

Istnieją również doniesienia o występowaniu napadów drgawkowych na skutek stosowania dużych dawek folinianu wapnia u pacjentów bez padaczki.

Zaburzenia żołądka i jelit

Rzadko: zaburzenia żołądkowo-jelitowe po podaniu dużych dawek.

Choroby skóry i tkanki podskórnej

Zgłaszano przypadki zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) i toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (TEN) u pacjentów otrzymujących folinian wapnia w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o znanym związku z tymi zaburzeniami (niektóre przypadki śmiertelne). Nie można wykluczyć, że do ich wystąpienia przyczynił się również folinian wapnia.

W ChPL Calciumfolinat-Ebewe dodatkowo przedstawiono następujące informacje:

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: gorączka (zgłaszana po podaniu folinianu wapnia w roztworze do wstrzykiwań).

Ponadto mogą wystąpić hematologiczne działania niepożądane, takie jak leukopenia i małopłytkowość. Są one zależne od dawki, a ich wystąpienie można zazwyczaj ograniczyć przez zmniejszenie dawki substancji czynnych o działaniu cytotoksycznym. Należy ściśle kontrolować parametry hematologiczne, np. liczbę leukocytów i płytek krwi, a także stężenie elektrolitów (tj. sód, potas, wapń) i kreatyniny w surowicy.

Leczenie skojarzone z 5-fluorouracylem (5-FU)

Zasadniczo profil bezpieczeństwa zależy od zastosowanego schematu leczenia 5-fluorouracylem i nasilenia toksycznego działania 5-fluorouracylu.

U pacjentów otrzymujących jednocześnie folinian wapnia i 5-fluorouracyl najczęstszymi działaniami ograniczającymi dawkę są zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i biegunka.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA, FDA i WHO

W celu odnalezienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania folinianu wapnia, przeprowadzono przeszukanie dnia 06.10.2022 r. na następujących stronach internetowych organizacji: URPL, EMA, FDA, i WHO.

Na stronie URPL, EMA i FDA nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu folinianu wapnia.

VigiAccess

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych (ADRs) u osób stosujących maraliksibat odnalezione w bazie WHO Uppsala Monitoring Centre (VigiAccess). Należy podkreślić, iż dane zawarte w tej bazie opierają się na zgłoszonych podejrzewanych działaniach niepożądanych, co nie powinno być traktowane jako systematyczny rejestr ADRs, które wystąpiły lub mogą wystąpić.

Tabela 15. Zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących folinian wapnia [VigiAccess]

Rodzaj ADRs	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess [dostęp: 06.10.2022 r.]
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	5 157
Zaburzenia kardiologiczne	1 292
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	68
Zaburzenia ucha i błędnika	86
Zaburzenia endokrynne	49
Zaburzenia oczu	341
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	8 362
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	7 120
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1 001
Zaburzenia układu odpornościowego	624
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2 910
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1 757
Badania diagnostyczne	3 001
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2 346
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	815
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1 340
Zaburzenia układu nerwowego	3 396
Zaburzenia ciąży, porodu i okołoporodowego	46
Problemy związanych z produktami	54
Zaburzenia psychiczne	532
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1 128
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	128
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2 662
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	3 377
Okoliczności społeczne	58
Procedury medyczne i chirurgiczne	136
Zaburzenia naczyniowe	2 239
Łącznie	25 454

Źródło: VigiAccess - <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 06.10.2022 r.]

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r.

Wraz ze Zleceniem MZ Agencji przekazano następujące informacje odnośnie liczebności populacji pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) i kosztów leków sprowadzanych w ramach importu dla pacjentów w omawianych w niniejszym raporcie wskazaniach w latach 2019-2022

Tabela 16. Liczba osób (unikalne numery PESEL), dla których sprowadzono leki w omawianych wskazaniach w latach 2019-2022 i koszty z tym związane. Dane MZ

Wskazanie / preparat	Liczba pacjentów	Liczba pacjentów na rok (oszacowanie Agencji) [#]	Całkowity koszt netto [PLN]
Daraprim (pirymetamina)	254 pacjentów	68	172 670
Sulfadiazyna	206 pacjentów	55	247 000
Terapia skojarzona z zastosowaniem sulfadiazyny oraz pirymetaminy w leczeniu toksoplazmozy	206* pacjentów	55	-
Leki oraz środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowane w leczeniu hiperhomocysteinemii, z których zdecydowana większość leczona była z powodu homocystynurii	34 pacjentów	9	-
Łączna kwota przeznaczona na finansowanie leków i środków spożywczych specjalnego przeznaczenia stosowanych w leczeniu hiperhomocysteinemii (włączając w to homocystynurię)	-	-	„przekracza 4,5 mln zł”
W przypadku wyłączenia z analizowanego okresu pacjentów z homocystynurią, kwota przeznaczona na refundację leków i środków spożywczych finansowanych w powyższych wskazaniach związanych z hiperhomocysteinemią	-	-	180 tys. zł netto, z których około 45 tys. zł przypada na finansowanie produktów leczniczych.
Preparaty folinianu wapnia**	15 pacjentów	nd	-
Łącznie wnioski złożyło o sprowadzenie z zagranicy wskazanych leków lub środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego	320 pacjentów	86	-

*Biorąc pod uwagę fakt, iż w leczeniu toksoplazmozy sulfadiazyna stosowana jest w skojarzeniu z pirymetaminą, podaną powyżej populację 206 pacjentów należy traktować jako populację stosującą terapię skojarzoną z zastosowaniem sulfadiazyny oraz pirymetaminy.

**Należy jednocześnie zaznaczyć, że folinian wapnia finansowany jest w ramach procedury importu docelowego od 2022 r.

[#]przy założeniu, że przekazano dane za 01.2019-09.2022, tj. 45 miesięcy

8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce

W ramach określenia wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce refundowania folinianu wapnia w populacji określonej we wniosku przeprowadzono szacunki w formie prostego iloczynu uwzględniającego wyłącznie koszt substancji czynnej, ilość zużywanego leku oraz wielkości populacji docelowej.

Koszt substancji czynnej

Pod uwagę wzięto wyłącznie koszt folinianu wapnia oraz w przypadku podania parenteralnego, koszt podania leku. Jako źródło kosztu uwzględniono cenę leku przedstawioną w Zleceniu MZ; średni koszt leku oszacowany na podstawie bazy EURPID oraz średni koszt folinianu wapnia ponoszony przez NFZ na refundowanie postaci parenteralnych leku. Szczegóły przedstawiano w tabeli poniżej.

Tabela 17. Koszt folinianu wapnia. Analiza wpływu na budżet: oszacowania Agencji

Parametr	Wartość	Źródło
Zlecenie MZ [CHB]	1,0370 [PLN/mg]	Na podstawie kosztu opakowania leku Calciumfolinat Hexal przedstawionego w Zleceniu MZ: 1 400 PLN z opak. 90 kaps. po 15 mg
EURIPID średni koszt [CHB]	0,8051 [PLN/mg]	Średni koszt za mg leku określony na podstawie CHB produktów leczniczych zawierających folinian wapnia w postaci kapsułek przedstawiony w bazie EURIPID [min: 0,1162; max: 2,3357]. Brak możliwości określenia ważnego ilością sprzedawanych preparatów koszt leku . 1 EUR = 4,8606 PLN na podstawie kursu walut NBP https://www.nbp.pl/home.aspx?f=kursy/kursy.html [dostęp: 07.10.2022 r.]
Komunikat DGL [CHB] i.v./i.m.	0,1734 [PLN/mg]	Raport refundacyjny. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-grudzień 2021 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8147.html [dostęp: 27.10.2022 r.]
Koszt podania parenteralnego	100 PLN	Na podstawie wyceny punktowej procedury „Wlew dożylny innej substancji leczniczej” (80 pkt.) [ZARZĄDZENIE NR 129/2022/DSOZPREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 10 Października 2022 r. zmieniające Zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna] oraz przyjętej ceny za pkt [1,25 PLN] na podstawie: Informacji o cenie oczekiwanej w ogłoszonych w dniu 31 maja 2022 roku postępowaniach konkursowych https://www.nfz-olsztyn.pl/swiadczeniodawca/kontraktowanie/rok-2022/ceny-oczekiwane/informacja-o-cenie-oczekiwanej-w-ogloszonych-w-dniu-31-maja-2022-roku-postepowaniach-konkursowych-w-rodzaju-ambulatoryjna-opieka-specjalistyczna-swadczenia-w-poradniach,14.html [dostęp: 27.10.2022 r.]

Liczebność populacji

Wielkość populacji w określonych wskazaniach zawartych w Zleceniu MZ przyjęto na podstawie dostępnych danych przedstawionych w rozdziale 3.2 „Liczebność populacji”. W przypadku wątpliwości dot. najlepiej dopasowanej wielkości populacji uwzględniono dwa źródła danych. Szczegóły przedstawiano w tabeli poniżej.

Tabela 18. Liczebność populacji. Analiza wpływu na budżet: oszacowania Agencji

Parametr	Wartość	Źródło
Toksoplazmoza oczna	29	Dane MZ 2019 patrz: Tabela 7. „Liczebność populacji przedstawiona we wcześniejszych opracowaniach Agencji”
Toksoplazmoza wrodzona	17	Dane NIZP-PZH średnia nowych rozpoznań 2018-2022. Patrz: Tabela 4. „Liczba zachorowań na toksoplazmozę wrodzoną w latach 2018-2022. Dane NIZP PZH”
	59	Dane MZ 2019 patrz: Tabela 7. „Liczebność populacji przedstawiona we wcześniejszych opracowaniach Agencji”
Toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia wirusem HIV	9	Dane MZ 2019 patrz: Tabela 7. „Liczebność populacji przedstawiona we wcześniejszych opracowaniach Agencji”
	17	Zgodnie z danymi NFZ przedstawionymi w Tabeli 3. „Liczba osób (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem wg kodów ICD-10 dla wskazań wskazanych w Zleceniu MZ wg danych NFZ”
Hiperhomocysteinemia związana z wrodzonymi chorobami, mającymi charakter defektów metabolicznych	15	Opinia ekspercka. Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant krajowy w dz. Pediatrii metabolicznej. 30 pacjentów*50%=15 pacjentów. Patrz: Tabela 6. „Oszacowanie rocznej liczebności wnioskowanej populacji pacjentów według ekspertów klinicznych”

Ilość zużywanego leku

Ilość folianu wapnia zużywanego podczas rocznego leczenia jednego pacjenta określono na podstawie dawkowania przedstawionego w wytycznych klinicznych uwzględnionych w ramach rozdziału 6.1. „Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej”. Założono, że folinian wapnia będzie stosowany w ramach leczenia z wyboru w skojarzeniu z pirymetaminą i sulfadiazyną. Szczegóły przedstawiano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Dawkowanie folinianu wapnia. Analiza wpływu na budżet: oszacowania Agencji

Parametr	Wartość [mg]	Źródło
Toksoplazmoza oczna	420	UpToDate 2022 (Garweg): Czas trwania terapii wynosi zazwyczaj 6 tygodni; dawka-leukoworyna 10 mg na dobę [6 tyg.*7 dni*10 mg]
Toksoplazmoza wrodzona	1 560	AAP 2022: stosowanie schematu leczenia jest zwykle zalecane przez 1 rok; Kwas folinowy 10 mg trzy razy w tygodniu [52 tyg.*3 podania na tyg.*10 mg]
Toksoplazmoza ośrodkowego układu	5 478,75	PTN AIDS 2022: Leczenie pierwotne: 10-15 mg co 24 godziny przez ponad 6 tyg. Przyjęto dawkę 15 mg. [15mg*6 tyg.*7 dni] = 630 mg

nerwowego w przebiegu zakażenia wirusem HIV		Leczenie podtrzymujące: 10-15 mg co 24 godziny. Przyjęto dawkę 15 mg. Założono, że leczenie podtrzymujące będzie kontynuowane do końca roku po leczeniu pierwotnym. [15mg*(365,25 dni-(6 tyg.*7 dni))] = 4 848,75 mg
Hiperhomocysteinemia związana z wrodzonymi chorobami, mającymi charakter defektów metabolicznych	2 275	EFOD 2017: W badaniach dawki dobowe folianu lub kwasu folinowego wynosiły od 5 do 30 mg, podzielone na 2-3 podania/tydzień. Uwzględniono wartości środkowe. Założono całoroczne podawanie leku [17,5 mg*2,5 podania na tyg.*52 tyg.]

Pozostałe dane wejściowe/założenia

Dodatkowo określono liczbę podań parenteralnych leku w ciągu roku dla poszczególnych wskazań na podstawie dawkowania określonego w wytycznych klinicznych. Dla toksoplazmozy ocznej 42 podania [6 tyg.*7 dni]; dla toksoplazmozy wrodzonej założono, że podanie leku nie będzie stanowić dodatkowego kosztu ze względu na wysoki odsetek hospitalizacji tych pacjentów wskazywany w danych NIZP-PZH [Tabela nr 4]; dla toksoplazmozy ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia wirusem HIV przyjęto 323 podania reprezentujące dni leczenia podtrzymującego (założono, że w ramach leczenia pierwotnego pacjent podlega hospitalizacji); dla hiperhomocysteinemii przyjęto 130 podań [2,5 podania na tyg.*52 tyg.] zgodnie z dawkowaniem określonym w wytycznych EHOD 2017.

Przyjęto, że oprócz toksoplazmozy wrodzonej (populacja noworodków), leczeniu będą poddawani pacjenci dorośli. Scenariusz minimalny (min.) odpowiada najmniejszej liczbie pacjentów przyjętych dla poszczególnych wskazań. Scenariusz maksymalny (max.) odpowiada największej liczbie pacjentów przyjętych dla poszczególnych wskazań. Pominięto opłatę ryczałtową wnoszącą przez pacjenta.

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet

Tabela 20 Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet: oszacowania Agencji

Liczebność populacji	Koszt ponoszony na finansowaniu folinianu wapnia [tys. PLN]				
	Koszt leku Zlecenie MZ – Calciumfolinat Hexal [CHB]	EURIPID średni koszt [CHB]	Komunikat DGL średni koszt i.v./i.m. [CHB]	Koszt podania leku	Łączny koszt podania leku parenteralnie
Toksoplazmoza oczna					
29	12,6	9,8	2,1	121,8	123,9
Toksoplazmoza wrodzona					
17	27,5	21,4	4,6	-	4,6
59	95,4	74,1	16,0	-	16,0
Toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia wirusem HIV					
9	51,1	39,7	8,6	290,9	299,5
17	96,6	75,0	16,2	549,5	565,7
Hiperhomocysteinemia związana z wrodzonymi chorobami, mającymi charakter defektów metabolicznych					
15	35,4	27,5	5,9	195,0	200,9
Suma min.					
70	<u>126,7</u>	<u>98,3</u>	<u>21,2</u>	<u>607,7</u>	<u>628,9</u>
Suma max.					
120	<u>240,1</u>	<u>186,4</u>	<u>40,1</u>	<u>866,3</u>	<u>906,5</u>

Zgodnie z wynikami uproszczonej analizy wpływu na budżet koszt ponoszony przez NFZ na finansowanie Calciumfolinat Hexal (folinian wapnia) w ciągu jednego roku wyniesie w scenariuszu min. 126,7 tys. PLN, a w scenariusz max. 240,1 tys. PLN.

W przypadku uwzględnienia ceny folinianu wapnia na podstawie średniego kosztu leku z bazy EURIPID koszt ponoszony na finansowanie folinianu wapnia w ciągu jednego roku wyniesie w scenariuszu min. 98,3 tys. PLN, a w scenariusz max. 186,4 tys. PLN.

Natomiast koszt ponoszony przez NFZ na finansowanie folinianu wapnia w postaci parenteralnej wyniesie w ciągu jednego roku w scenariuszu min. 628,9 tys. PLN, a w scenariusz max. 906,5 tys. PLN. Całkowity koszt leku podawanego parenteralnie jest wyższy niż koszt leku podawanego w postaci doustnej biorąc pod uwagę koszty podania leku. Należy też zauważyć, że podanie parenteralne wiązałoby się z uciążliwymi dla pacjenta podróżami w celu otrzymania leku, zwłaszcza, że lek należy podawać relatywnie często.

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 14.09.2022 r., znak PLD.45340.2299.2022.1.AK (data wpłynięcia do AOTMiT: 15.09.2022 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calciumfolinat Hexal, folinian wapnia, kapsułki 15 mg, we wskazaniach: toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia wirusem HIV, hiperhomocysteinemia.

Na podstawie dodatkowej korespondencji z MZ przyjęto, że w niniejszym opracowaniu omawiane będzie wskazanie: hiperhomocysteinemia związana z wrodzonymi chorobami, mającymi charakter defektów metabolicznych.

Na podstawie rejestru produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej URPL można wskazać, że w Polsce zarejestrowany jest produkt leczniczy Calciumfolinat-Ebewe (folinian wapnia), kaps. twarde, 15 mg. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ na dzień 01.11.2022 r. folinian wapnia w postaci doustnej nie jest refundowany, finansowane ze środków publicznych są preparaty przeznaczone do podawania parenteralnego.

Niska wartość ponoszona na refundację leku Calciumfolinat-Ebewe kaps. wg danych NFZ, brak leku w aptekach zgodnie z portalem www.gdziepolek.pl oraz wysoki koszt (względem CHB z Obwieszczenia MZ) raportowany z bazy OSOZ wskazuje na prawdopodobną niedostępność w obrocie na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej leku Calciumfolinat Ebewe kaps. twarde, 15 mg.

Problem zdrowotny

Toksoplazmoza

Toksoplazmoza (łac. toxoplasmosis, ang. toxoplasmosis) jest pasożytniczą chorobą ludzi i innych zwierząt spowodowaną zarażeniem pierwotniakiem *Toxoplasma gondii*.

T. gondii to bezwzględny pasożyt wewnątrzkomórkowy o złożonym cyklu życiowym. Wymienia się trzy podstawowe postaci rozwojowe: tachyzoit, cystę tkankową i oocystę. Rozwój płciowy pasożyta zachodzi w komórkach nabłonka błony śluzowej jelita cienkiego żywiciela ostatecznego – kota domowego i innych kotowatych, z kolei rozwój bezpłciowy w tkankach żywicieli pośrednich – ssaków (w tym człowieka) i niektórych gatunków ptaków. U zarażonej osoby z prawidłową odpornością tworzą się cysty tkankowe (głównie w mięśniach i mózgu) zawierające żywe, powoli dzielące się postaci pierwotniaka, które utrzymują się w ludzkim organizmie przez całe życie. Rezerwuarem pasożyta są koty i inne kotowate.

Po przebyciu toksoplazmozy, w okresie immunosupresji, możliwa jest reaktywacja zarażenia na skutek pęknięcia cyst tkankowych i przekształcania się uśpionych w nich postaci w inwazyjne tachyzoity (inwazja endogenna).

Do pozostałych czynników ryzyka zarażenia należą: kontakt z produktami spożywczymi skażonymi odchodami kotów (warzywa, woda), spożywanie surowego mięsa (np. tatar, „metka”) i niepasteryzowanego mleka, kontakt z kotami i ze skażoną ziemią (ogród, rośliny balkonowe). Czynnikiem ryzyka ciężkiego przebiegu (postać uogólniona, oczna) są: stany zmniejszenia odporności o dowolnej przyczynie (szczególnie immunosupresja po przeszczepieniu narządów), chemioterapia nowotworów złośliwych, leczenie immunosupresyjne z innych powodów, zakażenie HIV (toksoplazmoza narządu wewnętrznego wskazuje na AIDS) oraz okres płodowy.

Toksoplazmoza jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych inwazji pasożytniczych i chorób odzwierzęcych, która występuje endemicznie na całym świecie. Ze względu na poważne następstwa zarażenia dla płodu szczególną grupą ryzyka są seronegatywne kobiety w ciąży (w Polsce ~50% ciężarnych). Częstość toksoplazmozy wrodzonej w Polsce wynosi 1-2/1000 noworodków.

Przebieg kliniczny zależy od rodzaju postaci inwazyjnej pierwotniaka, źródła zarażenia, patogenności szczepu, sprawności układu odporności oraz intensywności inwazji. U osób immunokompetentnych przebieg jest zwykle bezobjawowy lub skąpoobjawowy (85% przypadków).

Postacie kliniczne mogą współistnieć ze sobą. Wymienia się: postać węzłową, postać oczną, postać uogólnioną, toksoplazmozę wrodzoną.

U osób z prawidłową odpornością leczenie przyczynowe postaci nabytej zwykle nie jest konieczne.

Podczas ostrego okresu toksoplazmozy nabytej w razie nasilonych objawów uogólnionych lub ze strony zajętych narządów zaleca się leczenie skojarzone pirymetaminą(i) p.o. 50 mg dwa razy dziennie przez 2 dni, a następnie 25–50 mg raz dziennie (część ekspertów w Polsce zaleca inne schematy dawkowania pirymetaminy, np. 50 mg raz dziennie przez pierwsze 3 dni, następnie 25 mg raz dziennie) w połączeniu z sulfadiazyną p.o. (i) 3–4 g w 2-4 dawkach podzielonych przez 4–6 tygodni. W trakcie leczenia pirymetaminą należy podawać kwas folinowy w celu profilaktyki zahamowania funkcji szpiku. W razie nietolerancji sulfadiazyny(i), zwłaszcza u pacjentów zakażonych wirusem HIV należy stosować klindamycynę w połączeniu z pirymetaminą i kwasem folinowym (leczenie należy prowadzić w ośrodku specjalistycznym).

Przy toksoplazmozie ocznej zaleca się leczenie takie jak w postaci ostrej przez 6–8 tygodni w ośrodku specjalistycznym i pod ścisłym nadzorem okulisty. Leczenie uzupełniające to miejscowe leki przeciwzapalne i krople z glikokortykosteroidami do worka spojówkowego. Stosowanie kortykoterapii ogólnej jest kontrowersyjne, gdyż zwiększa ryzyko toksoplazmowego zapalenia całej gałki ocznej.

U pacjentów w stanie głębokiej immunosupresji z markerami zarażenia *Toxoplasma gondii*: w przypadku objawowej reaktywacji zarażenia leczenie pirymetaminą p.o. w dawce 200 mg pierwszego dnia, a następnie 75 mg raz dziennie u osób o masie ciała ≥ 60 kg lub 50 mg raz dziennie u osób o masie ciała < 60 kg, w połączeniu z sufladiazyną p.o. 3 g dwa razy dziennie u osób o masie ciała ≥ 60 kg lub 2 g dwa razy dziennie u osób o masie ciała < 60 kg. Alternatywnie stosuje się pirymetaminę i klindamycynę albo różne schematy z wykorzystaniem pirymetaminy, sulfadiazyny, kotrimoksazolu, azytromycyny i atowakwonu. Następnie wieloletnie profilaktyczne podawanie leków przeciw pasożytniczych o przedłużonym okresie działania (np. kotrimoksazol, pirymetamina z sulfadiazyną, pirymetamina z klindamycyną albo atowakwon z pirymetaminą lub w monoterapii). Dawkowanie należy ustalić w ośrodku specjalistycznym.

Przy pierwotnym zarażeniu u kobiet ciężarnych w celu profilaktyki toksoplazmozy wrodzonej zaleca się spiramycynę p.o. 3 mln IU co 8 godzin do potwierdzenia inwazji u płodu lub do czasu porodu. W momencie potwierdzenia inwazji u płodu zaleca się pirymetaminę(i) z sulfadiazyną(i) i kwasem folinowym do zakończenia ciąży (leczenie jak w ostrym okresie toksoplazmozy nabytej). W przypadku pierwotnego zarażenia *T. gondii* w drugiej połowie ciąży zaleca się pominięcie profilaktyki farmakologicznej spiramycyną i zastosowanie od razu intensywnego leczenia matczyno-płodowego pirymetaminą(i) z sulfadiazyną(i) wraz z suplementacją kwasu folinowego. Leczenie to powinno odbywać się w ośrodku specjalistycznym.

Rokowanie jest dobre w przypadkach toksoplazmozy nabytej u pacjentów z prawidłową funkcją układu odporności, niepewne u pacjentów z upośledzoną odpornością oraz u dzieci z wrodzoną postacią zarażenia. Całkowity odsetek zgonów w przypadkach toksoplazmozy wrodzonej sięga 10%.

Do powikłań toksoplazmozy wrodzonej należą: opóźnienie rozwoju psychoruchowego, wodogłowie (zwiększenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego), padaczka, zaćma, odklejenie siatkówki. W przypadku toksoplazmozy ocznej: zapalenie gałki ocznej, trwałe ubytki w polu widzenia, niedowidzenie, ślepota. Przy toksoplazmozie u pacjentów z upośledzoną odpornością: niewydolność wielonarządowa, odrzucenie przeszczepu, zaburzenia neurologiczne.

Hiperhomocysteinemia

Hiperhomocysteinemia to stan, w którym stężenie homocysteiny i związanych z nią metabolitów w osoczu jest podwyższone ($>13,9$ $\mu\text{mol/l}$). Hiperhomocysteinemia może występować w postaci wrodzonej lub nabytej. Rozwój nabytej hiperhomocysteinemii związany jest najczęściej z niedoborem witamin B i/lub folianów (np. niedokrwistość złośliwa, zespół złego wchłaniania witamin). Wrodzona hiperhomocysteinemia często prowadzi do poważnego wzrostu całkowitej homocysteiny i wydalania jej z moczem, co skutkuje homocystynurią. Hiperhomocysteinemia jest czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i neurodegeneracyjnych, złamań osteoporotycznych oraz powikłań w czasie ciąży.

Homocystynuria klasyczna jest wrodzoną wadą metabolizmu na szlaku przemian egzogennych aminokwasów siarkowych, do których należą metionina, homocysteina, cysteina. Jest związana z deficytem lub znacznie obniżoną aktywnością enzymu beta-syntazy cystationiny (CbS).

Częstość występowania choroby wynosi 1 na 200 tys. urodzeń. Gen CBS kodujący beta-syntazę cystationiny jest zlokalizowany na chromosomie 21 (21q22.3), z dziedziczeniem autosomalnym recesywnym.

Homocysteina (Hcy) jest syntetyzowana z metioniny (Met) w cyklu metylacji. W dalszej kolejności homocysteina przekształcana jest ponownie w metioninę w cyklu remetylacji (kofaktorami reakcji są witamina B₁₂ i kwas foliowy) lub cystationinę (reakcja transsulfuracji), a także w połączeniu z betainą w metioninę (reakcja metylacji wykorzystywana w leczeniu). Homocysteina w połączeniu z seryną, przy udziale enzymu beta-syntazy cystationiny i kofaktora fosforanu pirodyksyny (witamina B₆) tworzy cystationinę, a następnie przy udziale enzymu gamma-cystationazy, cysteiny. W związku z defektem enzymu CBS w postaci klasycznej homocystynurii

dochodzi do kumulacji w osoczu homocysteiny (odpowiedzialna za waskulopatię) i metioniny (odpowiedzialna za mielinopatię).

W okresie noworodkowym objawy nie występują, dziecko rodzi się zdrowe. Z wiekiem ujawniają się zmiany:

- w układzie kostno-stawowym: skolioza, kyfoza, osteoporoza, szpotawość kończyn dolnych, zniekształcenia klatki piersiowej; uogólniona wiotkość łącznotkankowa z wtórną hipotonią mięśniową w okresie niemowlęcym, przechodząca w sztywność w okresie wczesnodziecięcym; marfanoidalna sylwetka ciała;
- w narządzie wzroku: podwichnięcie soczewek do dołu (prawie 100% pacjentów przed 8 rokiem życia), krótkowzroczność;
- w układzie sercowo-naczyniowym: zakrzepica, zatorowość, epizody naczyniowo-zatorowe;
- w układzie nerwowym: opóźnienie rozwoju psychoruchowego, niepełnosprawność intelektualna (dotyczy pacjentów nieleczonych), padaczka, zespół pozapiramidowy – dystonie w przypadku zajęcia jąder podkorowych, choroby psychiatryczne (depresja, pobudzenie, psychozy i inne);
- inne: jasna karnacja, jasne włosy, siność marmurkowa (łac. *livedo reticularis*).

U pacjentów z pirydoksynozależnością w leczeniu stosowana jest witamina B₆ w dawce 200 mg/dobę (maksymalnie do 500 mg; uwaga na powikłanie w postaci polineuropatii). U pozostałych chorych z homocystynurią stosowana jest dieta niskometioninowa (ograniczenie białka naturalnego) z dodatkiem preparatów aminokwasowych. Konieczna jest systematyczna opieka dietetyczna.

Ze względu na zwiększone ryzyko hipowitaminozy B₁₂ i niedoboru kwasu foliowego należy monitorować stężenie w osoczu i w razie potrzeby suplementować te składniki.

Leczenie betainą w ramach programu lekowego jest stosowane u pacjentów, u których pomimo diety niskometioninowej nie udaje się uzyskać optymalnych poziomów homocysteiny ani metioniny. Przy leczeniu betainą wykorzystywany jest alternatywny szlak metaboliczny, za pomocą którego zmniejsza się stężenie homocysteiny, ale zwiększa metioniny (konieczne uważne monitorowanie stężeń, ponieważ zbyt wysokie mogą skutkować powikłaniem w postaci obrzęku mózgu lub ostrą psychozą).

Postacie homocystynurii odpowiadające na leczenie witamina B₆ mają później i łagodniej wyrażone objawy kliniczne i lepsze rokowanie niż postacie nieodpowiadające na leczenie tą witaminą, tak jak pacjenci z wcześniej rozpoznana chorobą w ramach badania przesiewowego noworodków i szybko wdrożonym leczeniem. U około połowy pacjentów nieleczonych występują niepełnosprawność intelektualna i zaburzenia psychiatryczne. Z wiekiem rośnie ryzyko epizodów zakrzepowo-zatorowych (zawałów, udarów).

Rekomendacje kliniczne

Toksoplazmoza

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie osiem dokumentów, w których wskazano na możliwe do zastosowania terapie w przypadku występowania toksoplazmozy ocznej [[Grupa Ekspertów 2019 (Francja) i UpToDate 2022 (Garweg)], toksoplazmozy wrodzonej [Grupa Ekspertów 2019 (Francja), AAP 2022 i UpToDate 2022 (Guerina)] oraz toksoplazmozy ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia wirusem HIV [PTN AIDS 2022, CDCP 2022, EACS 2021 i UpToDate 2022 (Gandhi)].

W analizowanych wskazaniach dotyczących toksoplazmozy ocznej, wrodzonej i toksoplazmozy ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu HIV leczeniem z wyboru było skojarzenie pirymetaminy, sulfadiazyny oraz kwasu folinowego (leukoworyny) w postaci doustnej. Jedynym wyjątkiem są wytyczne UpToDate 2022 – Garwego dotyczące leczenia toksoplazmozy ocznej, które sugerują stosowanie skojarzenia TMP-SMX (trimetoprimu-sulfametoksazolu) jako leczenie pierwszej linii, które według ograniczonych dowodów naukowych posiada porównywalną skuteczność i podczas którego rzadziej występują działania niepożądane.

W polskich wytycznych PTN AIDS 2022 wskazano, że alternatywą do podania doustnego kwasu folinowego może być jego podanie w formie domięśniowej.

Hiperhomocysteinemia

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie trzy dokumenty, w których wskazano na możliwe do zastosowania terapie w leczeniu hiperhomocysteinemii [EHOD 2017, BSH 2014 i UpToDate 2022 (Rosenson)].

W odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do hiperhomocysteinemii podkreślono, że choroba ta powszechna jest przy niedoborze witaminy B₁₂ lub kwasu foliowego, dlatego najczęstszym schematem zalecanym w wytycznych jest korygowanie niedoborów żywieniowych witaminą B₁₂ i kwasem folinowym. Dieta bogata w owoce, warzywa i niskotłuszczowe produkty mleczne oraz uboga w tłuszcze nasycone

oraz dieta ogólnie niskotłuszczowa może obniżyć poziom homocysteiny w surowicy. Lekiem o udowodnionym działaniu klinicznym wymienianym w wytycznych BSH 2014 oraz EHOD 2017 jest także betaina, którą można dodać do suplementacji witaminą B₁₂. W wytycznych EHOD 2017 sugeruje się rozważenie dodatkowej suplementacji dojelitowej kwasem folinowym lub L-metioniną w indywidualnych przypadkach.

Odnosząc się do kwasu folinowego, w wytycznych EHOD 2017 podkreślono, że kwas folinowy jest najbardziej stabilną formą zredukowanej witaminy B i skuteczniej przekracza barierę krew-mózg niż kwas foliowy. Na podstawie przedstawionych wyników badań klinicznych nie wykluczono korzystanego lub szkodliwego wpływu kwasu folinowego jako terapii wspomagającej przy niedoborze MTHFR lub zaburzeniach remetylacji związanych z kobalaminą. Połączenie kwasu foliowego i folinowego wiązało się z korzystnym wynikiem w badaniach, jednak wykazano, że kwas foliowy może nasilać niedobór tetrahydrofuranu w mózgu i dlatego sugerowano, aby unikać kwasu foliowego i stosować kwas folinowy lub 5-metylo-tetrahydrofolian. Dawki dobowe kwasu folinowego wynosiły od 5 do 30 mg, podzielone na 2-3 podania/tydzień, jednak nie ma zgody co do najskuteczniejszej dawki kwasu folinowego.

Alternatywne technologie medyczne

Toksoplazmoza

Uznano, że komparatorem dla produktu leczniczego Calciumfolinat Hexal (folinian wapnia) mogą być inne produkty lecznicze sprowadzane w ramach importu docelowego zawierające folinian wapnia w postaci doustnej oraz preparaty kwasu folinowego podawanego w formie domięśniowej (preparaty dostępne w obrocie na terytorium Polski).

Hiperhomocysteinemia

Uznano, że komparatorem dla produktu leczniczego Calciumfolinat Hexal (folinian wapnia) mogą być interwencje wymieniane obok kwasu folinowego w leczeniu poszczególnych zaburzeń prowadzących do wystąpienia hiperhomocysteinemii (tj. L-metionina, kwas foliowy lub 5-CH₃THF). Uznano także, że komparatorem może być placebo (dla porównania standardowa terapia + kwas folinowy vs standardowa terapia + placebo) oraz przyjęto, że komparatorem dla produktu leczniczego Calciumfolinat Hexal (folinian wapnia) mogą być inne produkty lecznicze sprowadzane w ramach importu docelowego zawierające folinian wapnia w postaci doustnej oraz preparaty kwasu folinowego podawanego w formie domięśniowej (preparaty dostępne w obrocie na terytorium Polski), chociaż ekspert kliniczny podał, że „we wskazaniu hiperhomocysteinemia zwykle stosuje się doustną postać folinianu wapnia.”

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań najwyższej jakości dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania folinianu wapnia w leczeniu toksoplazmozy ocznej, toksoplazmozy wrodzonej, toksoplazmozy ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia wirusem HIV oraz hiperhomocysteinemii.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono pięć przeglądów systematycznych, w których wskazano na zastosowanie folinianu wapnia w leczeniu różnych postaci toksoplazmozy oraz wrodzonych wad metabolizmu (w odnalezionych pracach wtórnych brak jest informacji o skuteczności i bezpieczeństwie dołączenia folinianu wapnia do stosowanych schematów leczenia), wskazujące na powszechne użycie folinianu w omawianych jednostkach chorobowych:

- **Kalogeropoulos 2022** - przegląd systematyczny podsumowujący aktualną wiedzę na temat cech klinicznych, diagnostyki i postępowania terapeutycznego w toksoplazmozie ocznej, w szczególności w postnatalnej postaci choroby;
- **Cortes 2019** - przegląd systematyczny, w którym omówiono dostępne informacje na temat skuteczności terapii przeciw toksoplazmozie ocznej oraz przedstawiono klinicytom praktyczne podejście do danej jednostki chorobowej;
- **Conolly 2017** - przegląd systematyczny dot. oceny wskaźnika nawrotów związanych z terapią podtrzymującą opartą na pirymetaminie (tj. profilaktyka wtórna) u pacjentów z ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub AIDS leczonych przed i po powszechnym stosowaniu (tj. 1996) wysoce aktywnej terapii przeciwretrowirusowej (HAART);
- **Alfadhel 2013** – przegląd systematyczny nt. farmakoterapii wrodzonych wad metabolizmu;
- **Behbahani 1995** - przegląd systematyczny dot. podsumowania aktualnej wiedzy na temat profilaktyki i leczenia toksoplazmozy związanej z AIDS.

Dla pełniejszego przedstawienia obrazu danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania folinianu wapnia przedstawiono także wyniki badań pierwotnych niższej jakości na podstawie, których wydano rekomendacje kliniczne dot. leczenia różnych postaci toksoplazmozy oraz hiperhomocysteinemii związanej z wrodzonymi chorobami, mającymi charakter defektów metabolicznych, na podstawie których wydano rekomendacje kliniczne:

- Van Delden 1996 - retrospektywne badanie oceniające wpływ kwasu folinowego na wynik leczenia ostrego toksoplazmatycznego zapalenia mózgu;
- Leport 1998 - retrospektywne badanie w celu oceny skuteczność połączenia pirymetaminy i sulfadiazyny oraz przydatność długoterminowej terapii podtrzymującej w zapobieganiu nawrotom toksoplazmozy w przebiegu AIDS;
- Fischer 2014 - retrospektywne, wielośrodkowe badanie oceniające kliniczne, biochemiczne i genetyczne wyniki badań 88 pacjentów z defektem metabolizmu kobalaminy;
- Burda 2015 – opis czterech przypadków, charakterystyka i przegląd niedoboru MTHFD i odpowiedź na leczenie kwasem foliowym i folinowym;
- Knowles 2016 - opis trzech pacjentów z ciężkim niedoborem MTHFR, u których podanie kwasu foliowego oraz folinianu wapnia okazało się nieskuteczne w podniesieniu poziomu 5-MTHF w płynie mózgowo-rdzeniowym (skuteczne było leczenie za pomocą mefolinianu wapnia);
- Harpey 1981 – opis przypadku pacjenta pediatrycznego z homocystynurią spowodowaną niedoborem reduktazy 5,10-metylenotetrahydrofolianu: reagującego na leczenia metioniną, kwasem folinowym, pirydoksyną i witaminą B₁₂;
- Schiff 2011 – opis pięciu przypadków, historia naturalna pacjentów z nieleczonymi lub późno leczonymi zaburzeniami remetylacji;
- Bartholomew 1988 – opis dwóch przypadków - ocena stosowania hydroksykobalaminy oraz oceny potencjalnej wartości terapii wspomagającej z L-karnityną, betainą i kwasem folinowy w przebiegu kwasicy metylomalonowej i homocystynurii;
- Tallur 2005 - opis dwóch przypadków - indukowane folianem odwrócenia leukoencefalopatii i pogorszenia sprawności intelektualnej w przebiegu niedoboru reduktazy metylenotetrahydrofolianowej;
- Lossos 2014 – opis czterech przypadków, z poważnym niedobórem reduktazy metylenotetrahydrofolianowej – wpływ na potencjalnie uleczalną przyczynę dziedzicznej paraplegii spastycznej u dorosłych.

W ramach wyników badań pierwotnych na podstawie, których wydano rekomendacje kliniczne dot. leczenia różnych postaci toksoplazmozy najbardziej interesujące wydają, się być wyniki badania Van Delden 1996 [retrospektywnego badanie oceniającego wpływ kwasu folinowego na wynik leczenia ostrego toksoplazmatycznego zapalenia mózgu (TE)]:

Czterech z 12 pacjentów, którzy nie otrzymywali kwasu folinowego zmarło, w porównaniu z 2 ze 118, którzy otrzymywali kwas folinowy (RR zgonu związane z brakiem kwasu folinowego: 19,7; 95%CI: 4,0-96,5; P <0,001). Całkowita odpowiedź na terapię była istotnie związana z przepisaniem kwasu folinowego (80 z 118 pacjentów vs. 3 z 12; RR całkowitej odpowiedzi na kwas folinowy: 2,7; 95%CI: 1,0-7,1; P= 0,008). Zmiana na mniej skuteczne terapie i zmniejszenie dawki z powodu hemotoksyczności były rzadsze w grupie otrzymującej kwas folinowy (8 z 118 vs. 5 z 12; RR:6,1; 95%CI: 2,4-15,8; P = 0,002).

Wyniki badań na podstawie, których wydano rekomendacje kliniczne dot. leczenia hiperhomocysteinemii związanej z wrodzonymi chorobami, mającymi charakter defektów metabolicznych wskazują, iż pacjenci cierpiący na wzrost stężenia homocysteiny i związanych z nią metabolitów w osoczu leczeni są zazwyczaj politerapią i trudno określić wpływ folinianu wapnia na postęp choroby. Wyniki leczenia nie są jednoznaczne, co podkreślono w wytycznych EHOD 2017, gdzie wskazano, że: na podstawie przedstawionych wyników badań klinicznych nie wykluczono korzystanego lub szkodliwego wpływu kwasu folinowego jako terapii wspomagającej przy niedoborze MTHFR lub zaburzeniach remetylacji związanych z kobalaminą.

Dodatkowe informacje na podstawie SPC Daraprim (pirymetamina)

W leczeniu toksoplazmozy wszyscy pacjenci otrzymujący Daraprim powinni otrzymywać suplementację kwasu folinowego (folinian wapnia) w celu zmniejszenia ryzyka zahamowania czynności szpiku kostnego.

Wykazano, że dobowe dawki terapeutyczne Daraprimu zmniejszają hematopoezę u 25% do 50% pacjentów. Prawdopodobieństwo wywołania leukopenii, niedokrwistości lub małopłytkowości zmniejsza się przez jednoczesne podawanie folinianu wapnia. U pacjentów z prawdopodobnym wcześniejszym niedoborem kwasu foliowego zgłaszano pancytopenię reagującą na kwas foliowy. W przypadku braku leczenia folianem dochodziło do zgonów.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie charakterystyki produktu Calciumfolinat HEXAL

Zaburzenia układu immunologicznego: bardzo rzadko: reakcje alergiczne obejmujące reakcje rzekomoanafilaktyczne i (lub) anafilaktyczne (w tym wstrząs) i pokrzywkę.

Zaburzenia psychiczne: rzadko: bezsenność, pobudzenie i depresja po podaniu dużych dawek.

Zaburzenia układu nerwowego: rzadko: zwiększenie częstości napadów drgawkowych u chorych na padaczkę, drgawki i (lub) omdlenie.

Istnieją również doniesienia o występowaniu napadów drgawkowych na skutek stosowania dużych dawek folinianu wapnia u pacjentów bez padaczki.

Zaburzenia żołądka i jelit: rzadko: zaburzenia żołądkowo-jelitowe po podaniu dużych dawek.

Choroby skóry i tkanki podskórnej: zgłaszano przypadki zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) i toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka (TEN) u pacjentów otrzymujących folinian wapnia w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o znanym związku z tymi zaburzeniami (niektóre przypadki śmiertelne). Nie można wykluczyć, że do ich wystąpienia przyczynił się również folinian wapnia.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W ramach określenia wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce refundowania folinianu wapnia w populacji określonej we wniosku przeprowadzono szacunki w formie prostego iloczynu uwzględniającego wyłącznie koszt substancji czynnej, ilość zużywanego leku oraz wielkości populacji docelowej.

Zgodnie z wynikami uproszczonej analizy wpływu na budżet koszt ponoszony przez NFZ na finansowanie Calciumfolinat Hexal (folinian wapnia) w ciągu jednego roku wyniesie w scenariuszu min. 126,7 tys. PLN, a w scenariusz max. 240,1 tys. PLN.

W przypadku uwzględnienia ceny folinianu wapnia na podstawie średniego kosztu leku z bazy EURIPID koszt ponoszony na finansowanie folinianu wapnia w ciągu jednego roku wyniesie w scenariuszu min. 98,3 tys. PLN, a w scenariusz max. 186,4 tys. PLN.

Natomiast koszt ponoszony przez NFZ na finansowanie folinianu wapnia w postaci parenteralnej wyniesie w ciągu jednego roku w scenariuszu min. 628,9 tys. PLN, a w scenariusz max. 906,5 tys. PLN. Całkowity koszt leku podawanego parenteralnie jest wyższy niż koszt leku podawanego w postaci doustnej biorąc pod uwagę koszty podania leku. Należy też zauważyć, że podanie parenteralne wiązałoby się z uciążliwymi dla pacjenta podróżami w celu otrzymania leku, zwłaszcza, że lek należy podawać relatywnie często.

10. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Alfadhel 2013** Alfadhel, Majid et al. "Drug treatment of inborn errors of metabolism: a systematic review." Archives of disease in childhood vol. 98,6 (2013): 454-61.
- Bartholomew 1988** Bartholomew DW, Batshaw ML, Allen RH et al (1988) Therapeutic approaches to cobalamin-C methylmalonic acidemia and homocystinuria. J Pediatr 112:32–9.
- Behbahani 1995** Behbahani R, Moshfeghi M, Baxter JD, Therapeutic approaches for AIDS-related toxoplasmosis, Ann Pharmacother 1995;29:760-68.
- Burda 2015** Burda P, Kuster A, Hjalmarson O, Suormala T, Bürer C, Lutz S (2015) Characterization and review of MTHFD1 deficiency: four new patients, cellular delineation and response to folic and folinic acid treatment. J Inherit Metab Dis 38:863–872.
- Connolly 2017** Connolly MP, Goodwin E, Schey C, et al. Toxoplasmic encephalitis relapse rates with pyrimethamine-based therapy: systematic review and meta-analysis, Pathogens and Global Health 2017, 111:1, 31-44.
- Cortes 2019** Cortes JA, Roncancio A, Uribe LG, et al, Approach to ocular toxoplasmosis including pregnant women. Current Opin. 2019 Oct;32(5):426-434.
- Fischer 2014** Fischer S, Huemer M, Baumgartner M et al (2014) Clinical presentation and outcome in a series of 88 patients with the cblC defect. J Inherit Metab Dis 37:831–840.
- Harpey 1981** Harpey JP, Rosenblatt DS, Cooper BA, Le Moël G, Roy C, Lafourcade J (1981) Homocystinuria caused by 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency: a case in an infant responding to methionine, folinic acid, pyridoxine, and vitamin B12 therapy. J Pediatr 98:275–278.
- Kalogeropoulos 2022** Kalogeropoulos D, Sakkas H, Mohammed B, et al, Ocular toxoplasmosis: a review of the current diagnostic and therapeutic approaches. Int Ophthalmol. 2022 Jan;42(1):295-321.
- Knowles 2016** Knowles L, Morris AA, Walter JH (2016) Treatment with mefolinat (5-Methyltetrahydrofolate), but not folic acid or folinic acid, leads to measurable 5-methyltetrahydrofolate in cerebrospinal fluid in methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. JIMD Rep 29:103–107.
- Leport 1988** Leport C, Raffi F, Matheron S, et al. Treatment of central nervous system toxoplasmosis with pyrimethamine/ sulfadiazine combination in 35 patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Efficacy of long-term continuous therapy. Am J Med. Jan 1988;84(1):94-100.
- Lossos 2014** Lossos A, Omri T, Tsipi M, Vardiella M, Rima R, Daniel L (2014) Severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency clinical clues to a potentially treatable cause of adult onset hereditary spastic paraplegia. JAMA Neurol 71:901–904
- Schiff 2011** Schiff M, Benoist JF, Tilea B, Royer N, Giraudier S, Ogier de Baulny H (2011) Isolated remethylation disorders: do our treatments benefit patients? J Inherit Metab Dis 34:137–145.
- Tallur 2005** Tallur KK, Johnson DA, Kirk JM, Sandercock PA, Minns RA (2005) Folate-induced reversal of leukoencephalopathy and intellectual decline in methylene-tetrahydrofolate reductase deficiency: variable response in siblings. Dev Med Child Neurol 47:53–56
- Van Delden 1996** Van Delden C, Hirschel B. Folinic acid supplements to pyrimethamine-sulfadiazine for Toxoplasma encephalitis are associated with better outcome. J Infect Dis. May 1996;173(5):1294-1295.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- BSH 2014** Devalia V. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. Br J Haematol. 2014 Aug;166(4):496-513. doi: 10.1111/bjh.12959. Epub 2014 Jun 18. [dostęp: 28.03.2018 r.]
- CDCP 2022** Centers for Disease Control and Prevention, Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV: Toxoplasma gondii Encephalitis, 13 July 2022. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/toxoplasma-gondii> [dostęp: 05.10.2022 r.]
- EHOD 2017** Huemer M. et al. Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency. J Inherit Metab Dis (2017) 40:21–48 DOI 10.1007/s10545-016-9991-4. [dostęp: 28.03.2018 r.]
- EACS 2021** European AIDS Clinical Society, Guidelines, Version 11.0, October 2021 https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf [dostęp: 14.10.2022 r.]
- PTN AIDS 2022** Zalecenia Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS 2022. Wesołowska M, Knysz B, Szymczak A, pod red. Bociąga-Jasik M i inn.: Inwazje pasożytnicze u osób zakażonych HIV, Warszawa–Szczecin 2022: 226-228. http://www.ptnaids.pl/images/pliki/zalecenia_2022_internet_OK.pdf [dostęp: 04.10.2022 r.]
- AAP 2022** Maldonado YA, Read JS; COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. Pediatrics. 2017 Feb;139(2):e20163860. Clinical Report – Reaffirmed With Reference & Data Updates January 2022.
- Grupa Ekspertów 2019** Peyron F, L'ollivier C, Mande brot L, Wallon M, Piarroux R, Kieffer F, Hadjadji E, Paris L, Garcia-Meric P. Maternal and Congenital Toxoplasmosis: Diagnosis and Treatment Recommendations of a French Multidisciplinary Working Group. Pathogens. 2019 Feb 18;8(1):24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6470622/pdf/pathogens-08-00024.pdf> [dostęp: 14.10.2022 r.]
- UpToDate 2022 (Gandhi)** Gandhi RT, et al, Toxoplasmosis in patients with HIV. UpToDate, Przegląd literatury aktualny do września 2022 r. Ostatnia aktualizacja tego tematu: 24 marca 2021 r.
- UpToDate 2022 (Garweg)** Garweg JG, et al, Toxoplasmosis: Ocular disease. UpToDate, Przegląd literatury aktualny do września 2022 r. Ostatnia aktualizacja tego tematu: 14 lutego 2020 r.
- UpToDate 2022 (Guerina)** Guerina NG, et al, Congenital toxoplasmosis: Treatment, outcome, and prevention. UpToDate, Przegląd literatury aktualny do września 2022 r. Ostatnia aktualizacja tego tematu: 20 kwietnia 2022 r.

UpToDate 2022 (Rosenson) Rosenson RS, Smith C, Bauer KA, et al, Overview of homocysteine. UpToDate, Przegląd literatury aktualny do sierpnia 2022 r. Ostatnia aktualizacja tego tematu: 6 grudnia 2021 r.

Pozostałe publikacje

Dobrzańska 2020 Dobrzańska A, Obyrcki Ł, Socha P, i inn. Choroby rzadkie. Standardy medyczne. Warszawa: 2020.

Medycyna Praktyczna Podręcznik Interna: Choroby pierwotniakowe, Toksoplazmoza – Medycyna Praktyczna <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.18.4.1>. [dostęp: 03.10.2022 r.]

National Library of Medicine National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. Medical Subject Headings (MeSh). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=hyperhomocysteinemia> [dostęp: 10.10.2022 r.]

Obwieszczenie MZ Obwieszczenie Ministra Zdrowia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r.

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 29.09.2022)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"Leucovorin" [MeSH]	10 971
#2	Folinic Acid-SF	13 388
#3	Folinic Acid SF	13 388
#4	Leukovorin	13 426
#5	Leukovorum	13 385
#6	Folinic Acid	14 612
#7	Acid, Folinic	14 612
#8	Leucovorin, (DL)-Isomer	13 385
#9	Citovorom Factor	13 450
#10	Factor, Citovorom	13 450
#11	Calcium Leucovorin	13 385
#12	Leucovorin, Calcium	13 385
#13	Calcium Folate	13 481
#14	Folate, Calcium	13 481
#15	Leucovorin, (R)-Isomer	13 385
#16	Leucovorin, Calcium (1:1) Salt	13 385
#17	Leucovorin, Calcium (1:1) Salt, Pentahydrate	13 385
#18	Leucovorin, Monosodium Salt	13 385
#19	Monosodium Salt Leucovorin	13 385
#20	N(5)-Formyltetrahydrofolate	13 391
#21	5-Formyltetrahydropteroylglutamate	13 388
#22	5 Formyltetrahydropteroylglutamate	13 388
#23	5-Formyltetrahydrofolate	13 582
#24	5 Formyltetrahydrofolate	13 582
#25	Wellcovorin	13 385
#26	Leucovorin, (D)-Isomer	13 385
#27	Leucovorin, Calcium (1:1) Salt, (DL)-Isomer - Schema: all	0
#28	Leucovorin, Calcium (1:1) Salt, (DL)-Isomer	0
#29	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	14 995
#30	"Toxoplasmosis"[Mesh]	21 428
#31	"Toxoplasmosis, Cerebral"[Mesh]	1 370
#32	"Toxoplasmosis, Congenital"[Mesh]	2 753
#33	"Toxoplasmosis, Ocular"[Mesh]	1 930
#34	toxoplasma	22 453
#35	toxoplasmal	23 084
#36	toxoplasmosis	25 507

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#37	toxoplasmoses	25 507
#38	neurotoxoplasmosis	2 440
#39	#30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	33 144
#40	#29 AND #39	206
#41	"Hyperhomocysteinemia"[Mesh]	6 414
#42	hyperhomocysteinemias	9 442
#43	hyperhomocysteinemi*	7 848
#44	#41 OR #42 OR #43	9 494
#45	#29 AND #44	51
#46	#40 OR #45	257
#47	"Clinical Trial"[Publication Type:noexp] OR "clinical trial, phase i"[Publication Type] OR "clinical trial, phase ii"[Publication Type] OR "clinical trial, phase iii"[Publication Type] OR "clinical trial, phase iv"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "multicenter study"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "Clinical Trials as Topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Double-Blind Method"[MeSH Terms] OR ((("randomised"[Title/Abstract] OR "randomized"[Title/Abstract]) AND ("trial"[Title/Abstract] OR "trials"[Title/Abstract])) OR (("single"[Title/Abstract] OR "double"[Title/Abstract] OR "doubled"[Title/Abstract] OR "triple"[Title/Abstract] OR "tripled"[Title/Abstract] OR "treble"[Title/Abstract] OR "treble"[Title/Abstract]) AND ("blind"[Title/Abstract] OR "mask"[Title/Abstract])) OR ("4 arm"[Title/Abstract] OR "four arm"[Title/Abstract]))	1 660 844
#48	("systematic"[Title/Abstract] AND ("bibliographic"[Title/Abstract] OR "literature"[Title/Abstract] OR "review"[Title/Abstract] OR "reviewed"[Title/Abstract] OR "reviews"[Title/Abstract])) OR ("comprehensive"[Title/Abstract] AND ("bibliographic"[Title/Abstract] OR "literature"[Title/Abstract])) OR "cochrane database syst rev"[Journal] OR "evidence report technology assessment summary"[Journal] OR "Evidence report/technology assessment"[Journal] OR "integrative literature review"[Title/Abstract] OR "integrative research review"[Title/Abstract] OR "integrative review"[Title/Abstract] OR "research synthesis"[Title/Abstract] OR "research integration"[Title/Abstract] OR "cinahl"[Title/Abstract] OR "embase"[Title/Abstract] OR "medline"[Title/Abstract] OR "psyclit"[Title/Abstract] OR ("psycinfo"[Title/Abstract] NOT "psycinfo database"[Title/Abstract]) OR "pubmed"[Title/Abstract] OR "scopus"[Title/Abstract] OR "web of science"[Title/Abstract] OR "data synthesis"[Title/Abstract] OR "meta analys*"[Title/Abstract] OR "meta analyz*"[Title/Abstract] OR "meta analyt*"[Title/Abstract] OR "metaanalys*"[Title/Abstract] OR "metaanalyz*"[Title/Abstract] OR "metaanalyt*"[Title/Abstract] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR ("review"[Title/Abstract] AND ("rationale"[Title/Abstract] OR "evidence"[Title/Abstract]) AND "review"[Publication Type])	784 052
#49	#46 AND #47	29
#50	#46 AND #48	9
#51	#49 OR #50	37

Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 29.09.2022)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp folinic acid/	51 903
#2	5 formyl 5,6,7,8 tetrahydrofolic acid.ab,kw,ti.	5
#3	5 formyltetrahydrofolate.ab,kw,ti.	720
#4	5 formyltetrahydrofolic acid.ab,kw,ti.	125
#5	5 formyltetrahydropteroylglutamic acid.ab,kw,ti.	1
#6	folinic acid sf.ab,kw,ti.	4
#7	folinic acid sf rescue.ab,kw,ti.	0
#8	formyltetrahydrofolate.ab,kw,ti.	1 644

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#9	formyltetrahydrofolates.ab,kw,ti.	20
#10	Formyltetrahydropteroylglutamic acid.ab,kw,ti.	4
#11	lencovorin.ab,kw,ti.	7
#12	leucovorin.ab,kw,ti.	18 361
#13	leukovorin.ab,kw,ti.	0
#14	leukovorin.ab,kw,ti.	264
#15	n formyltetrahydrofolic acid.ab,kw,ti.	1
#16	n5 formyl 5,6,7,8 tetrahydropteroylglutamic acid.ab,kw,ti.	0
#17	n5 formyl tetrahydrofolic acid.ab,kw,ti.	3
#18	n5 formyltetrahydrofolate.ab,kw,ti.	30
#19	n5 formyltetrahydrofolic acid.ab,kw,ti.	8
#20	calcium folinate.ab,kw,ti.	629
#21	folinate calcium.ab,kw,ti.	13
#22	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	59 824
#23	exp toxoplasmosis/	45 605
#24	exp cerebral toxoplasmosis/	2 077
#25	exp congenital toxoplasmosis/	4 961
#26	exp ocular toxoplasmosis/	2 401
#27	toxoplasma.ab,kw,ti.	46 136
#28	toxoplasma.ab,kw,ti.	51
#29	toxoplasmosis.ab,kw,ti.	35 727
#30	toxoplasmoses.ab,kw,ti.	26
#31	neurotoxoplasmosis.ab,kw,ti.	239
#32	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	72 808
#33	#22 AND #32	1 207
#34	exp hyperhomocysteinemia/	17 663
#35	hyperhomocysteinemias.ab,kw,ti.	17
#36	"hyperhomocysteinemi*".ab,kw,ti.	17 256
#37	#34 OR #35 OR #36	24 745
#38	#22 AND #37	130
#39	#33 OR #38	1 337
#40	("clinical trial" or "clinical trial, phase i" or "clinical trial, phase ii" or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or "multicenter study" or "randomized controlled trial").pt. or double-blind method/ or clinical trials as topic/ or clinical trials, phase i as topic/ or clinical trials, phase ii as topic/ or clinical trials, phase iii as topic/ or clinical trials, phase iv as topic/ or controlled clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or early termination of clinical trials as topic/ or multicenter studies as topic/ or ((randomi?ed adj7 trial*) or (controlled adj3 trial*) or (clinical adj2 trial*) or ((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*))).ti,ab,kw. or ("4 arm" or "four arm").ti,ab,kw.	3 402 542
#41	((comprehensive* or integrative or systematic*) adj3 (bibliographic* or review* or literature)) or (meta-analy* or metaanaly* or "research synthesis" or ((information or data) adj3 synthesis) or (data adj2 extract*))).ti,ab. or (cinahl or (cochrane adj3 trial*) or embase or medline or psycit or (psycinfo not "psycinfo database") or pubmed or scopus or "sociological abstracts" or "web of science").ab. or ("cochrane database of systematic reviews" or evidence report technology assessment or evidence report technology assessment summary).jn. or Evidence Report: Technology Assessment*.jn. or ((review adj5 (rationale or evidence)).ti,ab. and review.pt.) or meta-analysis as topic/ or Meta-Analysis.pt.	1 427 707
#42	#39 AND #40	71

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#43	#39 AND #41	33
#44	#42 OR #43	98

Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 29.09.2022)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Leucovorin] explode all trees	1 841
#2	(Wellcovorin):ti,ab,kw	0
#3	(Monosodium Salt Leucovorin):ti,ab,kw	0
#4	(Leucovorin, Monosodium Salt):ti,ab,kw	0
#5	(Folinic Acid):ti,ab,kw	1 557
#6	(Leukovorin):ti,ab,kw	16
#7	(Leukovorom):ti,ab,kw	0
#8	(Acid, Folinic):ti,ab,kw	1 557
#9	(Folinic Acid-SF):ti,ab,kw	4
#10	(5 Formyltetrahydropteroylglutamate):ti,ab,kw	0
#11	(5 Formyltetrahydrofolate):ti,ab,kw	10
#12	(Citrovorum Factor):ti,ab,kw	28
#13	(Calcium Folate):ti,ab,kw	167
#14	(Calcium Leucovorin):ti,ab,kw	310
#15	(Leucovorin, Calcium):ti,ab,kw	310
#16	(Factor, Citrovorum):ti,ab,kw	28
#17	(Folate, Calcium):ti,ab,kw	167
#18	(Folinic Acid SF):ti,ab,kw	9
#19	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	3 123
#20	MeSH descriptor: [Toxoplasmosis] explode all trees	95
#21	MeSH descriptor: [Toxoplasmosis, Cerebral] explode all trees	38
#22	MeSH descriptor: [Toxoplasmosis, Ocular] explode all trees	19
#23	MeSH descriptor: [Toxoplasmosis, Congenital] explode all trees	13
#24	(toxoplasma):ti,ab,kw	145
#25	(toxoplasma):ti,ab,kw	0
#26	(toxoplasmosis):ti,ab,kw	244
#27	(toxoplasmoses):ti,ab,kw	1
#28	(neurotoxoplasmosis):ti,ab,kw	0
#29	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	293
#30	#19 AND #29	27
#31	MeSH descriptor: [Hyperhomocysteinemia] explode all trees	254
#32	(hyperhomocysteinemias):ti,ab,kw	0
#33	(hyperhomocysteinemi*):ti,ab,kw	602
#34	#31 OR #32 OR #33	609
#35	#19 AND #34	17
#36	#30 OR #35	44

11.2. Uzupełniające strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 24. Strategia wyszukiwania uzupełniającego w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 07.10.2022)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"Leucovorin" [MeSH] OR Folinic Acid-SF OR Folinic Acid SF OR Leukovorin OR Leukovorom OR Folinic Acid OR Acid, Folinic OR Leucovorin, (DL)-Isomer OR Citrovorum Factor OR Factor, Citrovorum OR Calcium Leucovorin OR Leucovorin, Calcium OR Calcium Folate OR Folate, Calcium OR Leucovorin, (R)-Isomer OR Leucovorin, Calcium (1:1) Salt OR Leucovorin, Calcium (1:1) Salt, Pentahydrate OR Leucovorin, Monosodium Salt OR Monosodium Salt Leucovorin OR N(5)-Formyltetrahydrofolate OR 5-Formyltetrahydropteroylglutamate OR 5-Formyltetrahydropteroylglutamate OR 5-Formyltetrahydrofolate OR 5-Formyltetrahydrofolate OR Wellcovorin OR Leucovorin, (D)-Isomer OR Leucovorin, Calcium (1:1) Salt, (DL)-Isomer - Schema: all OR Leucovorin, Calcium (1:1) Salt, (DL)-Isomer	15 035
#2	(((((Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency[Title/Abstract]) OR ("Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency" [Supplementary Concept])) OR (Homocystinuria[Title/Abstract]))) OR ((MTHFR[Title/Abstract]) AND (deficiency[Title/Abstract]))	2 416
#3	((((((((((("Methylmalonic acidemia with homocystinuria" [Supplementary Concept]) OR ((methylmalonic[Title/Abstract]) AND (acid*))) OR (homocystinuria[Title/Abstract])) OR (hyperhomocysteinemia[Title/Abstract])) OR ("Hyperhomocysteinemia" [Mesh])) OR ("Homocystinuria" [Mesh])) OR (Intrinsic Factor[Title/Abstract])) OR ("Intrinsic Factor" [Mesh])) OR (CBLIF[Title/Abstract])) OR (Haptocorrin[Title/Abstract])) OR (Transcobalamin[Title/Abstract])) OR ("Transcobalamins" [Mesh])) OR (imerslund grasbeck[Title/Abstract])) OR ("Imerslund-Grasbeck syndrome" [Supplementary Concept])	16 287
#4	#2 OR #3	16 676
#5	#1 AND #4	81
#6	"Clinical Trial"[Publication Type:noexp] OR "clinical trial, phase i"[Publication Type] OR "clinical trial, phase ii"[Publication Type] OR "clinical trial, phase iii"[Publication Type] OR "clinical trial, phase iv"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "multicenter study"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "Clinical Trials as Topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Double-Blind Method"[MeSH Terms] OR ((("randomised"[Title/Abstract] OR "randomized"[Title/Abstract]) AND ("trial"[Title/Abstract] OR "trials"[Title/Abstract])) OR (("single"[Title/Abstract] OR "double"[Title/Abstract] OR "doubled"[Title/Abstract] OR "triple"[Title/Abstract] OR "tripled"[Title/Abstract] OR "treble"[Title/Abstract] OR "treble"[Title/Abstract]) AND ("blind"[Title/Abstract] OR "mask"[Title/Abstract])) OR ("4 arm"[Title/Abstract] OR "four arm"[Title/Abstract])	1 662 528
#7	("systematic"[Title/Abstract] AND ("bibliographic"[Title/Abstract] OR "literature"[Title/Abstract] OR "review"[Title/Abstract] OR "reviewed"[Title/Abstract] OR "reviews"[Title/Abstract])) OR ("comprehensive"[Title/Abstract] AND ("bibliographic"[Title/Abstract] OR "literature"[Title/Abstract])) OR "cochrane database syst rev"[Journal] OR "evidence report technology assessment summary"[Journal] OR "Evidence report/technology assessment"[Journal] OR "integrative literature review"[Title/Abstract] OR "integrative research review"[Title/Abstract] OR "integrative review"[Title/Abstract] OR "research synthesis"[Title/Abstract] OR "research integration"[Title/Abstract] OR "cinahl"[Title/Abstract] OR "embase"[Title/Abstract] OR "medline"[Title/Abstract] OR "psycit"[Title/Abstract] OR ("psycinfo"[Title/Abstract] NOT "psycinfo database"[Title/Abstract]) OR "pubmed"[Title/Abstract] OR "scopus"[Title/Abstract] OR "web of science"[Title/Abstract] OR "data synthesis"[Title/Abstract] OR "meta analys*"[Title/Abstract] OR "meta analyz*"[Title/Abstract] OR "meta analyt*"[Title/Abstract] OR "metaanalys*"[Title/Abstract] OR "metaanalyz*"[Title/Abstract] OR "metaanalyt*"[Title/Abstract] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR ("review"[Title/Abstract] AND ("rationale"[Title/Abstract] OR "evidence"[Title/Abstract]) AND "review"[Publication Type])	786 133
#8	#5 AND #6	12
#9	#5 AND #7	2
#10	#8 OR #9	13

Tabela 25. Strategia wyszukiwania uzupełniającego w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 07.10.2022)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp folic acid/	51 945
#2	5 formyl 5,6,7,8 tetrahydrofolic acid.ab,kw,ti.	5
#3	5 formyltetrahydrofolate .ab,kw,ti.	718
#4	5 formyltetrahydrofolic acid.ab,kw,ti.	125
#5	5 formyltetrahydropteroylglutamic acid.ab,kw,ti.	1
#6	folinic acid sf.ab,kw,ti.	4
#7	folinic acid sf rescue.ab,kw,ti.	0
#8	formyltetrahydrofolate.ab,kw,ti.	1 641
#9	formyltetrahydrofolates.ab,kw,ti.	20
#10	Formyltetrahydropteroylglutamic acid.ab,kw,ti.	4
#11	lencovorin.ab,kw,ti.	7
#12	leucovorin.ab,kw,ti.	18 367
#13	leukovorin.ab,kw,ti.	0
#14	leukovorin.ab,kw,ti.	264
#15	n formyltetrahydrofolic acid.ab,kw,ti.	1
#16	n5 formyl 5,6,7,8 tetrahydropteroylglutamic acid.ab,kw,ti.	0
#17	n5 formyl tetrahydrofolic acid.ab,kw,ti.	3
#18	n5 formyltetrahydrofolate.ab,kw,ti.	30
#19	n5 formyltetrahydrofolic acid.ab,kw,ti.	8
#20	calcium folinate.ab,kw,ti.	629
#21	folinate calcium.ab,kw,ti.	13
#22	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	59 867
#23	Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency.ab,kw,ti.	338
#24	methylenetetrahydrofolate.ab,kw,ti.	14 524
#25	MTHFR.ab,kw,ti.	20 060
#26	deficiency.ab,kw,ti.	841 964
#27	#24 OR #25	24 119
#28	#26 AND #27	2 506
#29	Homocystinuria.ab,kw,ti.	4 354
#30	#23 OR #28 OR #29	6 622
#31	methylmalonic.ab,kw,ti.	7 805
#32	"acid*" .ab,kw,ti.	5 026 202
#33	#31 AND #32	7 768
#34	exp methylmalonic acidemia/	1 328
#35	hyperhomocysteinemia.ab,kw,ti.	16 983
#36	homocystinuria.ab,kw,ti.	4 354
#37	exp homocystinuria/	4 877
#38	exp hyperhomocysteinemia/	17 671
#39	Intrinsic Factor.ab,kw,ti.	4 719
#40	exp intrinsic factor/	4 431
#41	Haptocorrin.ab,kw,ti.	436

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#42	Transcobalamin.ab,kw,ti.	2 143
#43	exp transcobalamin/	1 847
#44	imerslund grasbeck.ab,kw,ti.	277
#45	#33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44	44 223
#46	#30 OR #45	45 738
#47	#22 AND #46	298
#48	("clinical trial" or "clinical trial, phase i" or "clinical trial, phase ii" or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or "multicenter study" or "randomized controlled trial").pt. or double-blind method/ or clinical trials as topic/ or clinical trials, phase i as topic/ or clinical trials, phase ii as topic/ or clinical trials, phase iii as topic/ or clinical trials, phase iv as topic/ or controlled clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or early termination of clinical trials as topic/ or multicenter studies as topic/ or ((randomi?ed adj7 trial*) or (controlled adj3 trial*) or (clinical adj2 trial*) or ((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*))).ti,ab,kw. or ("4 arm" or "four arm").ti,ab,kw.	3 405 665
#49	((comprehensive* or integrative or systematic*) adj3 (bibliographic* or review* or literature)) or (meta-analy* or metaanaly* or "research synthesis" or ((information or data) adj3 synthesis) or (data adj2 extract*)).ti,ab. or (cinahl or (cochrane adj3 trial*) or embase or medline or psycit or (psycinfo not "psycinfo database") or pubmed or scopus or "sociological abstracts" or "web of science").ab. or ("cochrane database of systematic reviews" or evidence report technology assessment or evidence report technology assessment summary).jn. or Evidence Report: Technology Assessment*.jn. or ((review adj5 (rationale or evidence)).ti,ab. and review.pt.) or meta-analysis as topic/ or Meta-Analysis.pt.	1 430 672
#50	#47 AND #48	26
#51	#47 AND #49	10
#52	#50 OR #51	34

Tabela 26. Strategia wyszukiwania uzupełniającego w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 07.10.2022)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Leucovorin] explode all trees	1 841
#2	(Wellcovorin):ti,ab,kw	0
#3	(Monosodium Salt Leucovorin):ti,ab,kw	0
#4	(Leucovorin, Monosodium Salt):ti,ab,kw	0
#5	(Folinic Acid):ti,ab,kw	1 593
#6	(Leukovorin):ti,ab,kw	16
#7	(Leukovorum):ti,ab,kw	0
#8	(Acid, Folinic):ti,ab,kw	1 593
#9	(Folinic Acid-SF):ti,ab,kw	4
#10	(5 Formyltetrahydropteroylglutamate):ti,ab,kw	0
#11	(5 Formyltetrahydrofolate):ti,ab,kw	15
#12	(Citrovorum Factor):ti,ab,kw	29
#13	(Calcium Folate):ti,ab,kw	192
#14	(Calcium Leucovorin):ti,ab,kw	310
#15	(Leucovorin, Calcium):ti,ab,kw	310
#16	(Factor, Citrovorum):ti,ab,kw	29
#17	(Folate, Calcium):ti,ab,kw	192
#18	(Folinic Acid SF):ti,ab,kw	9
#19	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	3 148

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#20	(Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	30
#21	("methylenetetrahydrofolate"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	298
#22	("deficiency"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	28 496
#23	(MTHFR):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	346
#24	#21 OR #23	420
#25	#34 AND #22	48
#26	(Homocystinuria):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	30
#27	#20 OR #25 OR #26	77
#28	MeSH descriptor: [Methylmalonic Acid] explode all trees	58
#29	(methylmalonic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	165
#30	(acid*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	119 256
#31	#29 AND #30	164
#32	#28 OR #31	164
#33	(homocystinuria):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	30
#34	MeSH descriptor: [Homocystinuria] explode all trees	7
#35	(hyperhomocysteinemia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	590
#36	MeSH descriptor: [Hyperhomocysteinemia] explode all trees	254
#37	("intrinsic factor"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	119
#38	MeSH descriptor: [Intrinsic Factor] explode all trees	12
#39	(CBLIF):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#40	("haptocorrin"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#41	("transcobalamin"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	35
#42	MeSH descriptor: [Transcobalamins] explode all trees	18
#43	(imerslund grasbeck):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#44	(Imerslund-Grasbeck syndrome):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#45	#5 or #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	906
#46	#27 OR #45	941
#47	#19 AND #46	20