



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych

Produkty lecznicze zawierające folinian wapnia we wskazaniu:

toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna,
toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w
przebiegu zakażenia wirusem HIV, hiperhomocysteinemia
związana z wrodzonymi chorobami o charakterze defektów
metabolicznych (w tym deficyt kobalaminy C, deficyt syntazy
metioninowej, deficyt reduktazy syntazy metioniny),
mózgowy niedobór kwasu foliowego
Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
wydawania zgody na refundację

DOWM.414.2.2026

Aneks do opracowania: OT.4211.17.2022

Data ukończenia: 28 maja 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., 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 ze zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)²⁾.

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy.

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 ze zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)²⁾.

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

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

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców.

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 ze zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)²⁾.

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

¹⁾ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253)

²⁾ podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253).

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
1.1.1. Toksoplazmoza wrodzona	9
1.1.2. Toksoplazmoza oczna	10
1.1.3. Toksoplazmoza OUN w przebiegu HIV	11
1.1.4. Hiperhomocysteinemia związana z wrodzonymi chorobami o charakterze defektów metabolicznych	12
1.1.5. Mózgowy niedobór kwasu foliowego	14
2. Wytyczne kliniczne	16
3. Opinie ekspertów klinicznych	27
4. Alternatywne technologie medyczne	35
5. Wskazanie dowodów naukowych	37
5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych – aktualizacja raportu	37
5.1.1. Opis badań włączonych do analizy	37
5.1.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu	38
5.2. Wyszukiwanie dowodów naukowych – nowe wskazanie	38
5.2.1. Opis badań włączonych do analizy	39
5.2.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu	39
5.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	42
5.4. Podsumowanie	42
6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	44
7. Kluczowe informacje	47
8. Źródła	50
9. Załączniki	52
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	52

1. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 23.12.2025 r., znak PLD.45340.2589.2025.1.KB (data wpływu do AOTMiT: 22.12.2025 r.), pismem uzupełniającym z dnia 2.03.2026 r., znak PLD.45340.2589.2025.4.KB (data wpływu do AOTMiT: 2.03.2026 r.) oraz korektą zlecenia, znak PLD.45340.2589.2025.5.KB (data wpływu do AOTMiT: 28.04.2026 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. z 2026 r. poz. 253, ze zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych zawierających:

- Folinian wapnia

we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia wirusem HIV, hiperhomocysteinemia związana z wrodzonymi chorobami o charakterze defektów metabolicznych (w tym deficyt kobalaminy C, deficyt syntazy metioninowej, deficyt reduktazy syntazy metioniny), mózgowy niedobór kwasu foliowego.

W zakresie wskazań toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia wirusem HIV, hiperhomocysteinemia związana z wrodzonymi chorobami o charakterze defektów metabolicznych (w tym deficyt kobalaminy C, deficyt syntazy metioninowej, deficyt reduktazy syntazy metioniny) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4211.17.2022. Należy zaznaczyć, iż ww. opracowanie dotyczyło jednego produktu leczniczego (Calciumfolinat Hexal) natomiast obecne zlecenie obejmuje szerszą gamę produktów leczniczych zawierających substancję czynną folinian wapnia.

Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 97/2022 (nr w BIP 88/2022) oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 100/2022 (nr w BIP 88/2022) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego substancji czynnej folinian wapnia (Calciumfolinat Hexal) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia wirusem HIV, hiperhomocysteinemia.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia wirusem HIV, hiperhomocysteinemia w zakresie:

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

Ministerstwo Zdrowia doprecyzowało zakres ponownej oceny w odniesieniu do hiperhomocysteinemii, wskazując, że dotyczy ona wyłącznie wskazań związanych z wrodzonymi chorobami metabolicznymi, takimi jak deficyt kobalaminy C, deficyt syntazy metioninowej, deficyt reduktazy syntazy metioniny.

Dodatkowo, oprócz wymienionych powyżej wskazań, MZ zlecił ocenę zasadności wydawania zgód na refundację ocenianej technologii we wskazaniu: mózgowy niedobór kwasu foliowego. Zastosowanie folinianu wapnia w mózgowym niedoborze kwasu foliowego podlega ocenie Agencji po raz pierwszy.

Produkty lecznicze zawierające folinian wapnia w postaci doustnej nie są dopuszczone do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Zestawienie produktów leczniczych sprowadzanych w ramach importu docelowego

Produkt*	Postać / dawka	Wielkość opakowania	Cena netto** [PLN]	Cena netto** za 1 jednostkę [PLN]
Citifolin	tabletki 15 mg	10	46,83	4,68
Leucorin	tabletki 15 mg	20	105,00	5,25
Folca	tabletki 15 mg	100	550,00	5,50
Rescuvolin	tabletki 15 mg	20	234,96	11,75
Calciumfolinat Ebewe	kapsułki 15 mg	20	399,18	19,96
Calciumfolinat Hexal	kapsułki 15 mg	30	801,28	26,71

Produkt*	Postać / dawka	Wielkość opakowania	Cena netto** [PLN]	Cena netto** za 1 jednostkę [PLN]
Leucovorin	tabletki 15 mg	10	587,88	58,79

** W przypadku produktów leczniczych Leucovorin Calcium, Biovorin oraz Calciumfolinat Hospira MZ nie posiadało danych dotyczących ich cen.

** Szacunkowe ceny netto sprzedaży produktów do apteki, zawierające marżę hurtową.

Informacje przekazane wraz ze zleceniem przedstawiono w tabeli poniżej, natomiast ich analiza została omówiona w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

Tabela 2. Refundacja produktów leczniczych zawierających folinian wapnia w imporcie docelowym, dane za okres 2022-2025 r.

Rok	Populacja	Wskazanie	Produkt leczniczy	Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach	Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków	Liczba opakowań z wydaną zgodą na refundację
2022	Pediatryczna	Toksoplazmoza wrodzona	Calciumfolinat Ebewe	3	3	6
2022	Pediatryczna	Toksoplazmoza wrodzona	Calciumfolinat Hexal	7	9	58
2022	Pediatryczna	Toksoplazmoza wrodzona	Leucovorin	4	4	44
2022	Pediatryczna	Toksoplazmoza wrodzona	Calciumfolinat Hospira	1	1	8
2022	Pediatryczna	Toksoplazmoza wrodzona	Łącznie	14	17	110
2022	Pediatryczna	Toksoplazmoza oczna	Leucovorin	2	2	5
2022	Pediatryczna	Toksoplazmoza oczna	Łącznie	2	2	5
2022	Pediatryczna	Hiperhomocysteinemia	Calciumfolinat Hexal	1	1	18
2022	Pediatryczna	Hiperhomocysteinemia	Leucovorin	1	2	12
2022	Pediatryczna	Hiperhomocysteinemia	Calciumfolinat Hospira	1	1	9
2022	Pediatryczna	Hiperhomocysteinemia	Leucovorin Calcium	1	1	12
2022	Pediatryczna	Hiperhomocysteinemia	Łącznie	4	5	51
2023	Pediatryczna	Toksoplazmoza wrodzona	Calciumfolinat Ebewe	11	21	33
2023	Pediatryczna	Toksoplazmoza wrodzona	Calciumfolinat Hexal	12	17	104
2023	Pediatryczna	Toksoplazmoza wrodzona	Leucovorin	3	3	15
2023	Pediatryczna	Toksoplazmoza wrodzona	Calciumfolinat Hospira	1	1	2
2023	Pediatryczna	Toksoplazmoza wrodzona	Łącznie	25	42	154
2023	Pediatryczna	Toksoplazmoza oczna	Calciumfolinat Ebewe	4	4	12
2023	Pediatryczna	Toksoplazmoza oczna	Leucovorin	2	3	6
2023	Pediatryczna	Toksoplazmoza oczna	Łącznie	6	7	18
2023	Pediatryczna	Hiperhomocysteinemia	Leucovorin	3	6	81
2023	Pediatryczna	Hiperhomocysteinemia	Leucovorin Calcium	1	1	12

Rok	Populacja	Wskazanie	Produkt leczniczy	Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach	Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków	Liczba opakowań z wydaną zgodą na refundację
2023	Pediatryczna	Hiperhomocysteinemia	Łącznie	3	7	93
2023	Pediatryczna	Mózgowy niedobór kwasu foliowego	Leucovorin	1	1	48
2023	Pediatryczna	Mózgowy niedobór kwasu foliowego	Łącznie	1	1	48
2023	Dorośli	Toksoplazmoza wrodzona	Calciumfolinat Ebewe	1	1	5
2023	Dorośli	Toksoplazmoza wrodzona	Calciumfolinat Hexal	1	1	3
2023	Dorośli	Toksoplazmoza wrodzona	Łącznie	1	2	8
2023	Dorośli	Toksoplazmoza oczna	Calciumfolinat Ebewe	2	3	17
2023	Dorośli	Toksoplazmoza oczna	Leucovorin	1	1	2
2023	Dorośli	Toksoplazmoza oczna	Leucorin	1	1	1
2023	Dorośli	Toksoplazmoza oczna	Calciumfolinat Hospira	1	2	21
2023	Dorośli	Toksoplazmoza oczna	Łącznie	5	7	41
2023	Dorośli	Toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia wirusem HIV	Calciumfolinat Ebewe	7	10	69
2023	Dorośli	Toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia wirusem HIV	Rescuvolin	1	2	9
2023	Dorośli	Toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia wirusem HIV	Łącznie	8	12	78
2024	Pediatryczna	Toksoplazmoza wrodzona	Calciumfolinat Ebewe	8	11	39
2024	Pediatryczna	Toksoplazmoza wrodzona	Calciumfolinat Hexal	1	1	5
2024	Pediatryczna	Toksoplazmoza wrodzona	Leucovorin	8	10	41
2024	Pediatryczna	Toksoplazmoza wrodzona	Biovorin	1	1	3
2024	Pediatryczna	Toksoplazmoza wrodzona	Rescuvolin	1	1	8
2024	Pediatryczna	Toksoplazmoza wrodzona	Łącznie	18	24	96
2024	Pediatryczna	Toksoplazmoza oczna	Calciumfolinat Ebewe	4	4	7
2024	Pediatryczna	Toksoplazmoza oczna	Leucovorin	3	3	12
2024	Pediatryczna	Toksoplazmoza oczna	Leucorin	1	1	1
2024	Pediatryczna	Toksoplazmoza oczna	Łącznie	7	8	20
2024	Pediatryczna	Hiperhomocysteinemia	Calciumfolinat Ebewe	1	1	18
2024	Pediatryczna	Hiperhomocysteinemia	Leucovorin	3	7	153
2024	Pediatryczna	Hiperhomocysteinemia	Łącznie	3	8	171
2024	Pediatryczna	Deficyt kobalaminy C	Leucovorin	1	1	4

Rok	Populacja	Wskazanie	Produkt leczniczy	Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach	Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków	Liczba opakowań z wydaną zgodą na refundację
2024	Pediatryczna	Deficyt kobalaminy C	Leucovorin Calcium	2	3	2
2024	Pediatryczna	Deficyt kobalaminy C	Łącznie	2	4	6
2024	Pediatryczna	Deficyt syntazy metioninowej	Calciumfolinat Hexal	1	1	4
2024	Pediatryczna	Deficyt syntazy metioninowej	Rescuvolin	1	2	2
2024	Pediatryczna	Deficyt syntazy metioninowej	Łącznie	1	3	6
2024	Pediatryczna	Mózgowy niedobór kwasu foliowego	Calciumfolinat Ebewe	1	1	6
2024	Pediatryczna	Mózgowy niedobór kwasu foliowego	Calciumfolinat Hexal	1	2	74
2024	Pediatryczna	Mózgowy niedobór kwasu foliowego	Leucovorin	4	5	407
2024	Pediatryczna	Mózgowy niedobór kwasu foliowego	Łącznie	4	8	487
2024	Dorośli	Toksoplazmoza oczna	Calciumfolinat Ebewe	2	3	11
2024	Dorośli	Toksoplazmoza oczna	Łącznie	2	3	11
2024	Dorośli	Toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia wirusem HIV	Calciumfolinat Ebewe	3	3	23
2024	Dorośli	Toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia wirusem HIV	Calciumfolinat Hexal	1	1	6
2024	Dorośli	Toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia wirusem HIV	Biovorin	1	1	4
2024	Dorośli	Toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia wirusem HIV	Rescuvolin	3	3	13
2024	Dorośli	Toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia wirusem HIV	Citofolin	1	1	9
2024	Dorośli	Toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia wirusem HIV	Folca	1	1	1
2024	Dorośli	Toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia wirusem HIV	Łącznie	9	10	56
2025	Pediatryczna	Toksoplazmoza wrodzona	Calciumfolinat Ebewe	6	8	21
2025	Pediatryczna	Toksoplazmoza wrodzona	Leucovorin	6	8	38
2025	Pediatryczna	Toksoplazmoza wrodzona	Folca	1	1	1
2025	Pediatryczna	Toksoplazmoza wrodzona	Łącznie	13	17	60
2025	Pediatryczna	Toksoplazmoza oczna	Leucovorin	2	2	5
2025	Pediatryczna	Toksoplazmoza oczna	Leucorin	1	1	1
2025	Pediatryczna	Toksoplazmoza oczna	Łącznie	2	3	6

Rok	Populacja	Wskazanie	Produkt leczniczy	Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach	Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków	Liczba opakowań z wydaną zgodą na refundację
2025	Pediatryczna	Hiperhomocysteinemia	Leucovorin	3	6	144
2025	Pediatryczna	Hiperhomocysteinemia	Leucovorin Calcium	1	1	6
2025	Pediatryczna	Hiperhomocysteinemia	Łącznie	4	7	150
2025	Pediatryczna	Deficyt kobalaminy C	Leucovorin	1	1	4
2025	Pediatryczna	Deficyt kobalaminy C	Leucovorin Calcium	1	2	2
2025	Pediatryczna	Deficyt kobalaminy C	Łącznie	2	3	6
2025	Pediatryczna	Deficyt syntazy metioninowej	Calciumfolinat Ebewe	1	2	7
2025	Pediatryczna	Deficyt syntazy metioninowej	Łącznie	1	2	7
2025	Pediatryczna	Mózgowy niedobór kwasu foliowego	Leucovorin	2	4	585
2025	Pediatryczna	Mózgowy niedobór kwasu foliowego	Łącznie	2	4	585
2025	Dorośli	Toksoplazmoza oczna	Calciumfolinat Ebewe	1	1	5
2025	Dorośli	Toksoplazmoza oczna	Leucovorin	2	2	11
2025	Dorośli	Toksoplazmoza oczna	Biovorin	1	1	2
2025	Dorośli	Toksoplazmoza oczna	Rescuvolin	1	1	1
2025	Dorośli	Toksoplazmoza oczna	Citofolin	1	1	9
2025	Dorośli	Toksoplazmoza oczna	Łącznie	6	6	28
2025	Dorośli	Toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia wirusem HIV	Calciumfolinat Ebewe	3	4	32
2025	Dorośli	Toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia wirusem HIV	Leucovorin	1	1	6
2025	Dorośli	Toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia wirusem HIV	Biovorin	3	4	11
2025	Dorośli	Toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia wirusem HIV	Rescuvolin	1	1	4
2025	Dorośli	Toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia wirusem HIV	Leucorin	1	1	9
2025	Dorośli	Toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia wirusem HIV	Łącznie	7	11	62

Źródło: Zlecenie MZ

1.1.1. Toksoplazmoza wrodzona

Toksoplazmoza wrodzona (CTX, ang. *Congenital toxoplasmosis*) to choroba rzadka charakteryzująca się zmianami ocznymi, trzewnymi lub wewnątrzczaszkowymi wtórnymi w wyniku pierwotnej infekcji matki przez *Toxoplasma gondii* (Tg).

ICD-10: P37.1 – toksoplazmoza wrodzona

ORPHA:858

Epidemiologia

Biorąc pod uwagę pochodzenie zakaźne, częstość występowania wrodzonej toksoplazmozy jest zmienna w czasie i geograficznie. Polityki i metody przesiewowe również wpływają na obliczanie częstości występowania. W Europie częstość występowania przy urodzeniu szacowana jest na 0,5 do 1,6/10 000 w Europie.

Opis kliniczny

Obraz kliniczny charakteryzuje się znaczną zmiennością fenotypową. Zakażenie we wcześniejszym okresie ciąży występuje rzadziej, jednak wiąże się z cięższym przebiegiem klinicznym. Zakażenia nabyte w pierwszym trymestrze mogą prowadzić do poronienia lub wewnątrzmacicznego obumarcia płodu, natomiast zakażenia w późniejszych trymestrach częściej ograniczają się do nieprawidłowości narządu wzroku.

U zakażonych płodów mogą występować: zwapnienia śródczaszkowe, mikrocefalia lub makrocefalia, poszerzenie układu komorowego mózgu oraz wodogłowie, hepatomegalia, splenomegalia, kardiomegalia, wodobrzusze oraz wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania.

W przypadku występowania objawów klinicznych w okresie noworodkowym obserwuje się wysypkę plamisto-grudkową, żółtaczkę, uogólnioną limfadenopatię, powiększenie narządów mięsaszowych, nieprawidłowości ośrodkowego układu nerwowego, a także hiperbilirubinemię, niedokrwistość oraz małopłytkowość. Wczesne objawy neurologiczne obejmują hipotonię, napady drgawkowe oraz oczopląs; w późniejszym okresie może dojść do opóźnienia osiągania kamieni milowych rozwoju psychoruchowego.

Klasyczna triada objawów: zapalenie naczyń i siatkówki, zwapnienia śródczaszkowe oraz wodogłowie występuje u co najmniej 10% pacjentów z objawową postacią choroby. Zażycie narządu wzroku najczęściej manifestuje się zapaleniem naczyń i siatkówki. Nowe ogniska zapalenia naczyń i siatkówki oraz nawroty choroby mogą występować po miesiącach lub latach od pierwotnego zakażenia. Stopień i charakter upośledzenia widzenia są w istotnym stopniu zależne od genotypu pasożyta, a także (prawdopodobnie) od zastosowanego leczenia prenatalnego i postnatalnego.

Etiologia

CTX jest wywoływane przez pierwotną infekcję matki Tg, wewnątrzkomórkowego pierwotniaka z rodzaju Apicomplexa, oraz infekcję przezłożyskową płodu. Prawie 25% narażonych płodów jest zakażonych. Matka jest zarażona Tg poprzez spożycie oocystów obecnych w kocim kale i glebie lub torbieli obecnych w surowym mięsie.

Metody diagnostyczne

Rozpoznanie zakażenia matki w okresie okołociążowym opiera się na stwierdzeniu:

1. udokumentowanej serokonwersji, tj. pojawienia się przeciwciał IgG u kobiety uprzednio seronegatywnej,
2. lub w przypadku, gdy pierwsze badanie serologiczne jest dodatnie istotnego wzrostu miana przeciwciał IgG w obecności wysokich mian przeciwciał IgM.

Rozpoznanie wrodzonej toksoplazmozy opiera się na wykazaniu DNA *Toxoplasma gondii* w płynie owodniowym lub innych materiałach biologicznych bądź na potwierdzeniu nowosyntezy przeciwciał IgG, IgM lub IgA u dziecka po urodzeniu. Utrzymywanie się swoistych przeciwciał IgG przeciwko *T. gondii* po ukończeniu pierwszego roku życia jest uznawane za złoty standard diagnostyczny wrodzonej toksoplazmozy.

W diagnostyce molekularnej wrodzonej toksoplazmozy zaleca się stosowanie metody RT-PCR ukierunkowanej na powtarzalne sekwencje DNA pasożyta. Rozpoznanie zarówno zakażenia matczynego, jak i wrodzonego powinno być potwierdzane w wyspecjalizowanych laboratoriach referencyjnych.

Badania prenatalne, w tym ultrasonografia płodu oraz/ lub rezonans magnetyczny (MRI), umożliwiają wykrycie i charakterystykę nieprawidłowości ośrodkowego układu nerwowego, serca lub łożyska. Ostateczne potwierdzenie rozpoznania możliwe jest wyłącznie na podstawie wyników badań serologicznych u matki oraz wykazania zakażenia *T. gondii* metodą PCR w płynie owodniowym.

Diagnostyka różnicowa obejmuje inne wrodzone zakażenia, w szczególności różyczkę, zakażenie wirusem cytomegalii (CMV) oraz wirusami opryszczki typu 1 i 2 (HSV-1, HSV-2), które wraz z zakażeniem *Toxoplasma gondii* zaliczane są do zespołu TORCH. Ponadto należy uwzględnić zespoły pseudo-TORCH oraz zespół Aicardiego-Goutières.

Leczenie

W wielu krajach wdrożono systematyczny monitoring serologiczny kobiet ciężarnych w celu ograniczenia liczby ciężkich przypadków wrodzonej toksoplazmozy. Kobiety seronegatywne poddawane są regularnym badaniom w kierunku serokonwersji; w przypadku jej stwierdzenia możliwe jest zastosowanie leczenia opartego na spiramycynie, którego celem jest zmniejszenie ryzyka transmisji wertykalnej.

W przypadku potwierdzonego zakażenia płodu zalecane jest stosowanie terapii skojarzonej pirymetaminy z sulfonamidem. Schemat ten może być również stosowany po 14. tygodniu ciąży w celu ograniczenia ryzyka transmisji maczyno-płodowej.

Noworodki z rozpoznaniem zakażenia powinny być leczone niezależnie od obecności objawów klinicznych w chwili urodzenia, ze względu na możliwość wystąpienia późnych powikłań. Skala korzyści wynikających z leczenia prenatalnego i postnatalnego pozostaje przedmiotem dalszych ocen.

Rokowania

Rokowanie w dużej mierze zależy od zjadliwości pasożyta, wieku ciążowego w momencie zakażenia matki oraz od terminu leczenia prenatalnego i postnatalnego.

Źródło: [Orphanet: Congenital toxoplasmosis](#) (dostęp: 4 maja 2026 r.)

1.1.2. Toksoplazmoza oczna

Toksoplazmoza oczna (ang. *Ocular toxoplasmosis*, OT) obejmuje spektrum chorób oczu wynikających z zakażenia *T. gondii*. Główne objawy to zapalenie retinokoroidoidów, neuris nerwu wzrokowego oraz zapalenie błony naczyniowej naczyniówki. Może być spowodowana zarówno infekcjami wrodzonymi, jak i nabytymi.

Kod ICD-10: B58.0 – okulopatia toksoplazmozowa

Obraz kliniczny

Toksoplazmoza oka najczęściej manifestuje się jako ogniskowe martwicze zapalenie naczyniówki i siatkówki, zwykle zlokalizowane w sąsiedztwie starej blizny pozapalnej. Typowym obrazem klinicznym jest tzw. „*headlight in the fog*”, czyli aktywne, białe ognisko zapalne widoczne na tle zapalenia ciała szklistego.

Objawy kliniczne obejmują pogorszenie ostrości wzroku, męty w polu widzenia, ból oka oraz światłowstręt. Choroba może przebiegać w postaci nawracającej, a kolejne epizody prowadzą do postępujących, nieodwracalnych uszkodzeń siatkówki i pogorszenia widzenia, szczególnie przy zajęciu plamki. Postaci atypowe częściej występują u osób z immunosupresją.

Etiologia

Czynnikiem etiologicznym toksoplazmozy oka jest *Toxoplasma gondii*. Do zajęcia narządu wzroku może dojść zarówno w wyniku pierwotnego zakażenia, jak i reaktywacji zakażenia latentnego (patogen pozostaje w organizmie, ale jego namnażanie jest zahamowane).

Przebieg kliniczny choroby oraz ryzyko nawrotów są w istotnym stopniu zależne od genotypu pasożyta. Genotyp II, dominujący w Europie i Ameryce Północnej, wiąże się zazwyczaj z łagodniejszym przebiegiem, podczas gdy szczepy atypowe i genotyp I, częstsze w Ameryce Południowej, są związane z cięższą chorobą i większym ryzykiem powikłań.

Metody diagnostyczne

Rozpoznanie toksoplazmozy oka opiera się przede wszystkim na obrazie klinicznym stwierdzanym w badaniu okulistycznym. Diagnostyka obrazowa obejmuje badanie dna oka oraz zaawansowane techniki obrazowania, takie jak:

- optyczna koherentna tomografia (OCT),
- angiografia fluoresceinowa (FFA),
- angiografia indocyjaninowa (ICGA).

Badania serologiczne (IgG, IgM) mają znaczenie pomocnicze, natomiast w przypadkach atypowych lub o niejednoznacznym obrazie klinicznym stosuje się diagnostykę molekularną (PCR) materiału wewnątrzgałkowego.

Leczenie

Celem leczenia jest kontrola aktywnego zapalenia oraz ograniczenie uszkodzenia struktur oka; leczenie nie eliminuje trwałego pasożyta i nie zapobiega całkowicie nawrotom choroby.

Stosowane schematy terapeutyczne obejmują leki przeciwpasożytnicze (m.in. pirymetamina, sulfonamidy, trimetoprim-sulfametoksazol, klindamycyna), często w skojarzeniu z kortykosteroidami w celu ograniczenia odpowiedzi zapalnej. Decyzja o włączeniu leczenia zależy od lokalizacji zmian, ich aktywności oraz ryzyka trwałego pogorszenia widzenia.

Rokowanie

Rokowanie w toksoplazmozie oka jest zróżnicowane i zależy od lokalizacji zmian (szczególnie zajęcia plamki), liczby nawrotów oraz genotypu pasożyta. Choroba charakteryzuje się wysokim ryzykiem nawrotów wieloletnich, a każde kolejne zaostrzenie może prowadzić do kumulatywnego uszkodzenia siatkówki. Pomimo leczenia, u części pacjentów dochodzi do trwałego upośledzenia widzenia.

Źródło: [Ocular Toxoplasmosis: Advances in Toxoplasma gondii Biology, Clinical Manifestations, Diagnostics, and Therapy - PMC](#), [Ocular Toxoplasmosis: A Refresher - American Academy of Ophthalmology](#) (dostęp 4 maja 2026 r.)

1.1.3. Toksoplazmoza OUN w przebiegu HIV

Toksoplazmoza mózgowa jest jedną z najczęstszych przyczyn zakażeń ośrodkowego układu nerwowego u osób z HIV, które przechodzą w AIDS, i wiąże się z wysoką zachorowalnością i śmiertelnością.

Kod ICD-10: B58.2 – toksoplazmowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu

Epidemiologia

Pomimo powszechnego stosowania terapii antyretrowirusowej (ART), toksoplazmoza mózgowa pozostaje istotnym problemem klinicznym u pacjentów z późno rozpoznany zakażeniem HIV, niewystarczającą supresją wirusową lub niewdrożoną profilaktyką pierwotną. W krajach o wysokiej dostępności ART częstość zachorowań istotnie spadła, jednak choroba nadal występuje u pacjentów z zaawansowaną immunosupresją.

Zgodnie z danymi europejskimi, toksoplazmoza mózgowa występuje niemal wyłącznie u pacjentów z liczbą limfocytów CD4⁺ <100 komórek/ μ l, a większość przypadków stanowi reaktywację zakażenia latentnego u osób seropozytywnych *T. gondii*. Choroba wciąż należy do najczęstszych zakażeń oportunistycznych OUN definiujących stadium AIDS.

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny charakteryzuje się podoстрыm lub ostrym początkiem z dominującymi objawami ogniskowego uszkodzenia OUN. Najczęściej obserwowane są niedowłady połowicze, zaburzenia mowy, zmiany osobowości, zaburzenia świadomości oraz napady padaczkowe. Objawom neurologicznym często towarzyszą bóle głowy i gorączka.

W badaniach obrazowych (MRI preferowane) typowe są mnogie zmiany ogniskowe z obrączkowatym wzmocnieniem kontrastowym, zlokalizowane najczęściej w jądrach podstawy i na granicy istoty szarej i białej. W części przypadków toksoplazmoza mózgowa stanowi pierwszą manifestację nierozpoznanego zakażenia HIV, co wiąże się z opóźnieniem rozpoznania i gorszym rokowaniem.

Etiologia

Czynnikiem etiologicznym jest *Toxoplasma gondii*. U pacjentów zakażonych HIV zakażenie OUN wynika niemal wyłącznie z reaktywacji utajonych cyst pasożyta, co jest bezpośrednio związane z głębokim zaburzeniem odporności komórkowej. Pierwotne zakażenie OUN u dorosłych pacjentów z HIV jest zjawiskiem wyjątkowo rzadkim.

Metody diagnostyczne

Rozpoznanie toksoplazmozy mózgowej opiera się na połączeniu danych klinicznych, serologicznych i neuroobrazowych. MRI mózgu stanowi metodę pierwszego wyboru. Obecność przeciwciał IgG przeciwko *T. gondii* potwierdza wcześniejszą ekspozycję, jednak nie przesądza o aktywnym zakażeniu.

Badanie PCR w płynie mózgowo-rdzeniowym może potwierdzić rozpoznanie, choć jego czułość jest ograniczona. W praktyce klinicznej w warunkach dużego prawdopodobieństwa przedtestowego często stosuje się rozpoznanie empiryczne, potwierdzone poprawą kliniczną i radiologiczną po wdrożeniu leczenia przeciwpasożytniczego. Biopsja mózgu zarezerwowana jest dla przypadków opornych diagnostycznie.

Leczenie

Leczenie obejmuje terapię indukcyjną skojarzoną (najczęściej pirymetamina + sulfadiazyna + kwas foliowy) lub schematy alternatywne, w połączeniu z kortykosteroidami w przypadku istotnego efektu masy. Po uzyskaniu odpowiedzi klinicznej stosuje się leczenie podtrzymujące (wtórną profilaktykę) do momentu trwałej rekonstrukcji immunologicznej.

Kluczowe znaczenie ma jednoczesne wdrożenie lub intensyfikacja leczenia antyretrowirusowego, które istotnie zmniejsza ryzyko nawrotu toksoplazmozy mózgowej.

Rokowanie

Rokowanie uległo istotnej poprawie w erze leczenia antywirusowego, jednak nadal zależy przede wszystkim od czasu rozpoznania, wyjściowego stopnia immunosupresji oraz szybkości wdrożenia leczenia. Opóźnienie terapii wiąże się z wysokim ryzykiem trwałych deficytów neurologicznych i zwiększoną śmiertelnością. Nawroty choroby są rzadkie u pacjentów z dobrą kontrolą wirusologiczną i immunologiczną.

Cecha	Toksoplazmoza wrodzona	Toksoplazmoza oczna	Toksoplazmoza OUN w przebiegu HIV
Droga zakażenia	Transmisja wertykalna – zakażenie wewnątrzmaciczne	Najczęściej reaktywacja zakażenia latentnego	Reaktywacja zakażenia latentnego przy immunosupresji
Grupy pacjentów	Noworodki i dzieci	Dzieci i dorośli (immunokompetentni)	Dorośli z zaawansowanym HIV/AIDS
Dominująca lokalizacja	OUN, oczy, ucho wewnętrzne	Siatkówka i naczyniówka (retinokoroiditis)	Mózg (ogniska zapalne, ropnie)
Objawy kliniczne	Klasyczna triada: wodogłowie, zwężenie śródmózgowie, zapalenie siatkówki	Zaburzenie widzenia, męty, ból oka, nawrotowe zapalenia	Objawy ogniskowe, drgawki, zaburzenia świadomości
Diagnostyka	Serologia matki i dziecka, PCR (krew/PMR), neuroobrazowanie	Badanie dna oka, serologia, PCR z płynów oka	MRI/CT mózgu, dodatnia serologia IgG, odpowiedź na leczenie
Mechanizm patogenezy	Pierwotne zakażenie płodu	Reaktywacja torbieli w oku	Reaktywacja torbieli mózgowych przy niskim CD4 (rodzaj limfocytów T koordynujących odpowiedź immunologiczną)
Podstawowe leczenie	Pirymetamina + sulfadiazyna + kwas folinowy	Pirymetamina + sulfadiazyna + kwas folinowy ± steroidy	Pirymetamina + sulfadiazyna + kwas folinowy
Czas leczenia	Długotrwałe (miesiące do 1 roku)	Zależny od aktywności zmian	≥ 6 tygodni + terapia podtrzymująca
Rokowanie	Zależne od czasu rozpoznania	Nawrotowy przebieg, ryzyko utraty wzroku	Poważne bez leczenia; poprawa po lekach antywirusowych

Źródło: [Cerebral toxoplasmosis in the twenty-first century - PMC](#), [Cerebral Toxoplasmosis As the Initial Presentation of HIV: A Case Series - PMC](#) (dostęp: 5 maja 2026 r.)

1.1.4. Hiperhomocysteinemia związana z wrodzonymi chorobami o charakterze defektów metabolicznych

Hiperhomocysteinemia to stan charakteryzujący się podwyższonym stężeniem homocysteiny w osoczu.

Kod ICD-10: E72.1 – zaburzenia przemian aminokwasów zawierających siarkę

Znaczenie kliniczne jest zróżnicowane: od „miękkiego” markera niedoboru witamin do ciężkich postaci dziedzicznych. Rozpoznanie kliniczne kodowane najczęściej na poziomie konkretnego defektu metabolicznego, np. cblC, cblE, cblG lub niedoboru reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR).

Epidemiologia

Wrodzone defekty remetylacji homocysteiny należą do grupy rzadkich, autosomalnie recesywnych wrodzonych błędów metabolizmu, których łączna częstość występowania szacowana jest jako bardzo niska (<1:100 000 urodzeń). Najczęstszą jednostką w tej grupie jest deficyt kobalaminy C (cblC), natomiast deficyty syntazy metioninowej (cblG) oraz reduktazy syntazy metioniny (cblE) oraz niedobór MTHFR występują rzadziej.

Rzeczywista częstość chorób jest prawdopodobnie niedoszacowana, szczególnie w przypadku postaci o późnym początku, ze względu na nieswoisty obraz kliniczny oraz ograniczoną świadomość diagnostyczną.

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny wrodzonej hiperhomocysteinemii jest wysoce zróżnicowany i obejmuje szerokie spektrum objawów neurologicznych, hematologicznych oraz naczyniowych. Najczęściej obserwowane są:

- objawy neurologiczne: encefalopatia, drgawki, hipotonia, regres rozwoju, mielopatia, zaburzenia poznawcze i psychiatryczne,
- objawy hematologiczne: niedokrwistość megaloblastyczna, pancytopenia (rzadziej w ,
- powikłania naczyniowe: zakrzepica żylna i tętnicza, mikroangiopatia zakrzepowa,
- zaburzenia okulistyczne (szczególnie w cblC): retinopatia, zanik nerwu wzrokowego.

U części pacjentów choroba może stanowić pierwszą manifestację nierozpoznanego wcześniej wrodzonego defektu metabolicznego, także w wieku młodzieńczym lub dorosłym. W niedoborze MTHFR dominują objawy neurologiczne, często przy braku charakterystycznych zaburzeń hematologicznych, co może utrudniać rozpoznanie.

Etiologia

Przyczyną hiperhomocysteinemii są wrodzone defekty szlaku remetylacji homocysteiny do metioniny, obejmujące:

- deficyt kobalaminy C (cblC) – mutacje genu *MMACHC*,
- deficyt syntazy metioninowej (cblG) – mutacje genu *MTR*,
- deficyt reduktazy syntazy metioniny (cblE) – mutacje genu *MTRR*,
- niedobór reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR) – mutacje genu *MTHFR*

Defekty te prowadzą do akumulacji homocysteiny oraz zaburzeń reakcji metylacji, skutkujących toksycznym wpływem na ośrodkowy układ nerwowy, śródbłonek naczyniowy i układ krwiotwórczy.

Deficyt MTHFR prowadzi do zmniejszonej syntezy 5-metylotetrahydrofolianu, co skutkuje upośledzeniem remetylacji homocysteiny do metioniny oraz zaburzeniami procesów metylacji w organizmie.

Metody diagnostyczne

Rozpoznanie opiera się na zintegrowanej ocenie biochemicznej i genetycznej. Kluczowe znaczenie mają:

- oznaczenie całkowitej homocysteiny (tHcy) – znacznie podwyższone wartości,
- stężenie metioniny – obniżone lub niskonormalne,
- kwas metylomalonowy (MMA) – podwyższony w cblC, prawidłowy w cblE, cblG i MTHFR
- badania hematologiczne (makrocytoza, anemia).

Potwierdzenie rozpoznania uzyskuje się poprzez diagnostykę genetyczną (analiza genów *MMACHC*, *MTR*, *MTRR*, *MTHFR*). W przypadku silnego podejrzenia klinicznego leczenie należy rozpocząć niezwłocznie, bez oczekiwania na wynik badań molekularnych.

Leczenie

Podstawą terapii jest leczenie przyczynowe, którego celem jest obniżenie stężenia homocysteiny i poprawa reakcji metylacji:

- hydroksykobalamina (parenteralnie) – leczenie pierwszego wyboru,
- betaina jako alternatywny donator grup metylowych (kluczowa w niedoborze MTHFR – stanowi podstawową interwencję o udowodnionej skuteczności klinicznej),

- uzupełniająco: foliany oraz inne witaminy z grupy B.

Wczesne wdrożenie leczenia istotnie zmniejsza ryzyko ciężkich powikłań neurologicznych i naczyniowych. W niedoborze MTHFR wczesne wdrożenie leczenia (w szczególności betainy) może zapobiegać ciężkim powikłaniom neurologicznym i poprawiać przeżycie.

Rokowanie

Rokowanie zależy głównie od wieku rozpoznania oraz szybkości rozpoczęcia leczenia. Wczesna diagnoza, zwłaszcza w okresie noworodkowym lub dziecięcym, wiąże się z wyraźnie lepszymi wynikami neurologicznymi. Opóźnienie rozpoznania zwiększa ryzyko trwałych deficytów neurologicznych oraz nawrotowych powikłań zakrzepowych.

Tabela porównawcza: cblC vs cblE vs cblG vs MTHFR

Cecha	cblC (deficyt kobalaminy C)	cblE (deficyt reduktazy syntazy metioniny)	cblG (deficyt syntazy metioninowej)	MTHFR (deficyt MTHFR)
Gen	MMACHC	MTRR	MTR	MTHFR
Mechanizm patofizjologiczny	Zaburzone wykorzystywanie wit. B12 – defekt remetylacji i metabolizmu MMA	Brak regeneracji syntazy metioninowej	Bezpośredni defekt syntazy metioninowej	Niedobór MTHFR, zaburzenie remetylacji
Homocysteina	Znacznie podwyższona	Znacznie podwyższona	Znacznie podwyższona	Znacznie podwyższona
Metionina	Obniżona	Obniżona	Obniżona	Obniżona
Kwas metylomalonowy (MMA)	Podwyższony	Prawidłowy	Prawidłowy	Prawidłowy
Wiek	Noworodkowy–dorosły	Niemowlęcy/dziecięcy	Zmienne: noworodkowy–dorosły	Niemowlęcy-dorosły
Dominujące objawy kliniczne	Neurologiczne, okulistyczne, naczyniowe, nerkowe	Neurologiczne, hematologiczne	Neurologiczne, hematologiczne, psychiatryczne	Neurologiczne
Diagnostyka kluczowa	↑ tHcy + ↓ Met + ↑ MMA	↑ tHcy + ↓ Met, MMA prawidłowe	↑ tHcy + ↓ Met, MMA prawidłowe	↑ tHcy + ↓ Met, MMA prawidłowe
Rokowanie	Zależne od wieku rozpoznania	Dobre przy wczesnym leczeniu	Zmienne: lepsze przy wczesnym leczeniu	Lepsze przy wczesnym leczeniu

Źródło: [Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency - PMC](#), [richard-et-al-2017-isolated-and-combined-remethylation-disorders.pdf](#) (dostęp 5 maja 2026 r.)

1.1.5. Mózgowy niedobór kwasu foliowego

Mózgowy niedobór kwasu foliowego (ang. *Cerebral Folate Deficiency*, CFD)

ICD-10

E53.8 – Inne określone niedobory witamin z grupy B

G93.4 – Encefalopatia, nieokreślona (stosowany pomocniczo w ciężkich postaciach neurologicznych)

Rozpoznanie kliniczne opiera się na jednostce chorobowej „zespół niedoboru kwasu foliowego mózgu”, a nie na niedoborze folianów obwodowych.

Epidemiologia

Mózgowy niedobór kwasu foliowego jest rzadkim zespołem neurometabolicznym, występującym głównie u niemowląt i małych dzieci, choć opisywane są również postaci o późnym początku. Dokładne dane epidemiologiczne są ograniczone.

Obraz kliniczny

CFD charakteryzuje się postępującymi objawami neurologicznymi, wynikającymi z niedoboru aktywnej postaci folianów w ośrodkowym układzie nerwowym przy prawidłowych stężeniach folianów w surowicy. Typowe objawy obejmują: opóźnienie lub regres rozwoju psychoruchowego, drgawki (często lekooporne), encefalopatię, ataksję, hipotonię lub spastyczność, zaburzenia ruchowe (dyskinezy, płas), zaburzenia poznawcze i behawioralne. U

niektórych pacjentów występują zaburzenia wzroku i słuchu oraz objawy przypominające autyzm. Obraz kliniczny jest zmienny i zależy od wieku wystąpienia niedoboru oraz jego etiologii.

Etiologia

Podstawowym mechanizmem CFD jest zaburzenie transportu 5-metyltetrahydrofolianu (5-MTHF) do mózgu, najczęściej spowodowane autoprzeciwciałami przeciwko receptorowi folianów alfa (FR α), blokującymi transport folianów przez spłot naczyniówkowy; rzadziej mutacjami genu *FOLR1*, prowadzącymi do wrodzonego defektu transportu lub wtórnie w przebiegu chorób mitochondrialnych i niektórych wrodzonych błędów metabolizmu. Wspólną cechą jest izolowany niedobór folianów w OUN przy prawidłowych parametrach obwodowych.

Metody diagnostyczne

Rozpoznanie CFD opiera się na:

- obniżonym stężeniu 5-MTHF w płynie mózgowo-rdzeniowym (złoty standard diagnostyczny),
- prawidłowym stężeniu folianów w surowicy,
- identyfikacji autoprzeciwciał przeciwko FR α w surowicy (najczęstsza przyczyna nabyta),
- diagnostyce genetycznej (*FOLR1*) w przypadkach podejrzenia postaci wrodzonej.

Leczenie

Podstawą leczenia jest suplementacja zredukowanych folianów, które omijają defekt transportu tj, kwasu folinowego (leukoworyny) w wysokich dawkach. Terapia jest długotrwała pod kontrolą kliniczną i biochemiczną. Wczesne rozpoznanie i szybkie wdrożenie leczenia mogą prowadzić do istotnej poprawy lub stabilizacji objawów neurologicznych.

Rokowanie

Rokowanie zależy przede wszystkim od wieku rozpoznania, czasu rozpoczęcia leczenia oraz etiologii (postać autoimmunologiczna vs. genetyczna). Postacie rozpoznane wcześniej cechują się znacznie lepszym rokowaniem funkcjonalnym, natomiast opóźnione rozpoznanie wiąże się z ryzykiem trwałych deficytów neurologicznych.

Źródło: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9370123/> (dostęp: 4 maja 2026 r.)

2. Wytyczne kliniczne

W dniu 20.05.2026 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2022 roku oraz nowo ocenianego wskazania, tj. mózgowego niedoboru kwasu foliowego (przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych bez daty odcięcia).

W celu aktualizacji wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2022 roku 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/>).

Dla nowo ocenianego wskazania przeszukano następujące bazy:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (<https://ptneuro.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Neurologii Dziecięcej (<https://ptnd.pl/>);
- European Academy of Neurology (<https://www.ean.org/>);
- European Paediatric Neurology Society (<https://www.epns.info/>);
- World Federation of Neurology (<https://wfneurology.org/>);
- International Child Neurology Association (<https://icnapedia.org/>);

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”, „cerebral folate deficiency”, „CFD” „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”.

Dla wskazań opisanych w raporcie nr OT.4211.17.2022 wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 03.10.2022 r., a jego celem było zidentyfikowanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia toksoplazmozy ocznej, toksoplazmozy wrodzonej, toksoplazmozy ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia wirusem HIV oraz hiperhomocysteinemii. W ramach niniejszego raportu przeprowadzono wyszukiwanie aktualizujące względem raportu OT.4211.17.2022 (z datą odcięcia 03.10.2022 r.), natomiast dla nowo ocenianego wskazania, tj. mózgowego niedoboru kwasu foliowego przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych bez daty odcięcia.

W wyniku wyszukiwania aktualizującego zidentyfikowano nowe wytyczne kliniczne w obszarze toksoplazmozy, obejmujące dokumenty AGG 2023 dotyczące postępowania u kobiet ciężarnych, aktualny międzynarodowy konsensus TITAN 2025 w zakresie toksoplazmozy ocznej oraz wytyczne dotyczące postępowania u pacjentów z HIV: PTN AIDS 2025, EACS 2025, NIH OARAC 2025–2026, NIL NPZ 2024. Nowe wytyczne w sposób spójny

wskazują na leczenie toksoplazmozy opartej na skojarzeniu pirymetaminy, sulfadiazyny i kwasu folinowego lub alternatywnie trimetoprimu z sulfametoksazolem, podkreślając znaczenie odpowiedniego monitorowania leczenia oraz stosowania profilaktyki pierwotnej i wtórnej u pacjentów z immunosupresją. W przypadku toksoplazmozy ocznej aktualne rekomendacje wskazują na rosnącą rolę schematów opartych na TMP-SMX oraz konieczność indywidualizacji decyzji terapeutycznych.

W odniesieniu do toksoplazmozy wrodzonej nowe wytyczne pozostają zgodne z wcześniejszymi rekomendacjami, wskazując na stosowanie spiramycyny w pierwszym trymestrze ciąży oraz terapii skojarzonej pirymetaminą, sulfadiazyną i kwasem folinowym w późniejszych etapach ciąży lub w przypadku zakażenia płodu. Podkreśla się konieczność stosowania folinian wapnia zamiast kwasu foliowego oraz ściśle monitorowanie działań niepożądanych leczenia.

Nie zidentyfikowano nowych, opublikowanych wytycznych dotyczących hiperhomocysteinemii.

W zakresie mózgowego niedoboru kwasu foliowego zidentyfikowano zalecenia NORD 2019 oraz stanowisko Child Neurology Society (CNS 2026). Odnaleziony raport NORD 2019 wskazuje, że podstawą leczenia jest stosowanie folinian wapnia, przy czym wczesne wdrożenie terapii wpływa na poprawę rokowania. Dodatkowo rozważa się dietę bezmleczną jako element leczenia wspomagającego. Zgodnie ze stanowiskiem CNS 2026, folinian wapnia jest wskazany w wybranych ultrazadkowych zaburzeniach metabolizmu lub transportu folianów w OUN, w tym w mózgowym niedoborze folianów.

Podsumowując, nowo zidentyfikowane wytyczne są zgodne z rekomendacjami przedstawionymi w poprzednim opracowaniu, nie wprowadzając istotnych zmian w zakresie podstawowych schematów terapeutycznych, lecz uzupełniając je o aktualne podejście do leczenia, monitorowania oraz profilaktyki.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
Toksoplazmoza wrodzona	
AAG 2023 (Niemcy) <u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania <u>Konflikt interesów</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów	Leczenie toksoplazmozy w ciąży: Spiramycyna nie wykazuje działania teratogenne i może być stosowana w pierwszym trymestrze ciąży. Pirymetamina i sulfadiazyna wykazują działanie teratogenne i nie mogą być stosowane przed rozpoczęciem drugiego trymestru ciąży. W trakcie leczenia pirymetaminą należy wykonywać cotygodniową morfologię krwi z rozmazem oraz kontynuować kontrolę do dwóch tygodni po zakończeniu terapii w celu wykluczenia supresji szpiku. W czasie leczenia pirymetaminą i sulfadiazyną należy zapewnić odpowiednią podaż płynów (> 2 l/dobę lub diureza $\geq$ 1,2 l/dobę), co zmniejsza ryzyko krystalurii. W trakcie terapii pirymetaminą i sulfadiazyną należy odstawić kwas foliowy i zastosować kwas folinowy (folinian wapnia) w celu zapobiegania toksyczności hematologicznej. Profilaktyka transmisji Leczenie profilaktyczne transmisji należy wdrożyć możliwie jak najszybciej u ciężarnych z ostrym zakażeniem <i>Toxoplasma gondii</i>, bez cech zakażenia płodu: do 14+6 tygodnia ciąży: spiramycyna 3,0 g/dobę (9 mln j.m.), od 15+0 tygodnia ciąży (przez co najmniej 4 tygodnie): pirymetamina + sulfadiazyna + kwas folinowy. Pirymetamina: 50 mg w 1. dniu, następnie 25 mg/dobę + sulfadiazyna 50 mg/kg m.c./dobę, 3–4 g/dobę (wg masy ciała) + folinian wapnia 10–15 mg/dobę W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia zakażenia płodu leczenie pirymetaminą, sulfadiazyną i kwasem folinowym należy kontynuować do czasu porodu. <i>Rekomendacje kliniczne oparte na konsensusie ekspertów oraz przeglądzie dostępnych dowodów naukowych.</i>
Toksoplazmoza oczna	
TITAN Consensus 2025 (Świat) <u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania <u>Konflikt interesów</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów	Międzynarodowy konsensus dotyczący leczenia toksoplazmozy ocznej opracowany przez The Infectious Uveitis Treatment Algorithm Network (TITAN): <u>Wskazania do leczenia:</u> • zmiany >2 średnic tarczy nerwu wzrokowego • lokalizacja w obrębie plamki lub przy nerwie wzrokowym • pogorszenie ostrości wzroku • istotne nasilenie zapalenia • obecność powikłań ocznych • pacjenci z immunosupresją

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	• pierwszy epizod choroby lub świeże zakażenie Leczenie bez potwierdzenia PCR: • zmiany z zajęciem plamki, • zmiany dużych (>2 DD), • zajęcie obu oczu, • pacjenci leczeni immunosupresyjnie Leczenie pierwszego wyboru: • Trimetoprim/sulfametoksazol (TMP-SMX) – najczęściej preferowany schemat (63,6% ekspertów) Leczenie alternatywne: • inne schematy przeciwpasożytnicze mogą być stosowane, jednak wybór terapii zależy od sytuacji klinicznej Leczenie miejscowe: • iniekcje doszkliskowe (np. klindamycyna ± steroid) mogą być rozważone: w przypadku nietolerancji leczenia ogólnoustrojowego, w wybranych sytuacjach klinicznych • decyzja powinna być indywidualna Glikokortykosteroidy: • stosowane jako leczenie wspomagające • wyłącznie w skojarzeniu z leczeniem przeciwpasożytniczym • zaleca się rozpoczęcie po 24–48 h od wdrożenia leczenia Monitorowanie leczenia: • ocena zmniejszenia aktywności zmiany • ocena zmniejszenia wielkości zmiany Czas leczenia: • leczenie kontynuować do wygaszenia zmian klinicznych • może przekraczać 8 tygodni (zależnie od odpowiedzi) Profilaktyka nawrotów- rozważyć u pacjentów z: • częstymi nawrotami • zmianami w drugim oku • immunosupresją <i>Rekomendacje TITAN opracowano w oparciu o dwuetapową zmodyfikowaną metodę Delphi z udziałem międzynarodowego panelu ekspertów, przy wykorzystaniu dostępnych dowodów naukowych ocenianych według klasyfikacji Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.</i>
Toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV	
PTN AIDS 2025 (Polska) <u>Źródło finansowania:</u> nie przedstawiono <u>Konflikt interesów:</u> nie przedstawiono	Wytyczne dotyczące opieki nad osobami żyjącymi z HIV Postępowanie w inwazjach pasożytniczych u osób zakażonych HIV <u>Leczenie Toxoplasma gondii</u> Leczenie pierwotne powinno być prowadzone przez co najmniej 6 tygodni. Leczenie z wyboru: • pirymetamina p.o.: 200 mg w pierwszym dniu, a następnie 50 (<60 kg) – 75 (≥60 kg) mg co 24 godziny • kwask folinowy p.o./i.m. 10-15 mg co 24 godziny; • sulfadiazyna p.o./i.v. 2000 mg co 12 godzin (<60 kg) do 2× 3000 mg (≥60 kg). • lub • trymetoprym-sulfametoksazol p.o./i.v. 2× na dobę: 5 mg TMP/kg + 25 mg SMX/kg. <u>Leczenie alternatywne:</u> • pirymetamina p.o.: 200 mg w pierwszym dniu, a następnie 50 (<60 kg) – 75 (≥60 kg) mg co 24 godziny; • kwask folinowy p.o./i.m. 10-15 mg co 24 godziny; • i klindamycyna p.o./i.v. 4× 600-900 mg/dobę (wskazana dodatkowa profilaktyka pneumocystodozy) lub • pirymetamina p.o.: 200 mg w pierwszym dniu, a następnie 50 (<60 kg) – 75 (≥60 kg) mg co 24 godziny; • kwask folinowy p.o./i.m. 10-15 mg co 24 godziny; • i atowakwon 1500 mg co 12 godzin (z posiłkiem); lub

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	• sulfadiazyna p.o./i.v. 2000 mg co 12 godzin (<60 kg) do 3000 mg co 12 godzin (>60 kg); • i 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; • kwask folinowy p.o./i.m. 10-15 mg co 24 godziny; • azytromycyna p.o.: 900-1200 mg/dobę. <u>Leczenie podtrzymujące:</u> Leczenie podtrzymujące należy prowadzić do czasu uzyskania liczby limfocytów T CD4 > 200 kom/μL i HIV RNA <50 kopii/ml w dwóch badaniach powtarzanych w odstępie 6 miesięcy, i po ustąpieniu objawów ostrej choroby. Zalecane schematy: • sulfadiazyna p.o. 2000-4000 mg w 2-4 dawkach podzielonych, • pirymetamina 25-50 mg co 24 godziny, • kwask folinowy p.o. 10-15 mg co 24 godziny; lub • pirymetamina 25-50 mg co 24 godziny, • klindamycyna p.o. 600 mg co 8 godzin, • i kwask folinowy p.o. 10-15 mg co 24 godziny (konieczna 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. Toksoplazmoza a ZRI (Zespoły rekonstrukcji immunologicznej) Może przebiegać pod postacią zapalenia mózgu. Zapobieganie: • Nieswoiste: U osób z ujemnym wynikiem badań serologicznych zaleca się unikanie spożywania surowego lub niedogotowanego mięsa, dokładne mycie warzyw i owoców, dokładne mycie rąk, unikanie kontaktu z glebą skażoną oocystami, a u kobiet w ciąży wykonywanie badań serologicznych w każdym tryestrze ciąży. • Swoiste – profilaktyka pierwotna: U osób z liczbą limfocytów T CD4 <200 kom/μL lub odsetkiem limfocytów CD4 <14% lub u osób z wyższą liczbą limfocytów CD4 i nawracającą grzybicą jamy ustnej lub z istotną immunosupresją (np. stosowanie kortykosteroidów w dawce ekwiwalentu dla prednizonu >20 mg/d przez >2 tygodnie, chemioterapia nowotworów, stosowanie leków biologicznych takich jak rytuksymab) zaleca się stosowanie: ◦ TMP-SMX (profilaktyka wspólna z profilaktyką pneumocystodozy): 480 mg 1× dziennie lub 960 mg 1× dziennie lub 960 mg 3× w tygodniu do czasu wzrostu liczby limfocytów T CD4 > 100 kom/μL ORAZ uzyskania HIV RNA <50 kopii/ml przez co najmniej 3 miesiące. Alternatywnie można stosować: ◦ atowakwon w zawiesinie 1500 mg p.o. 1× dziennie (może być łącznie z pirymetaminą 75 mg/tydzień p.o. i kwasem folinowym 25-30 mg/tydzień p.o.) lub ◦ dapson p.o. 200 mg /tydzień z pirymetaminą i kwasem folinowym w ww. dawkach. <i>Brak informacji na temat poziomu dowodów naukowych i stopnia rekomendacji.</i>
NIL NPZ 2024 (Polska) <u>Konflikt interesów:</u> Nie podano <u>Źródło finansowania:</u> zadanie realizowane ze środków Narodowego Programu Zdrowia na lata 2021–2025, finansowane przez Ministra Zdrowia	Rekomendacje postępowania w zakażeniach ośrodkowego układu nerwowego Leczenie toksoplazmozy OUN u pacjentów z AIDS 1. <u>Leczenie pierwotne</u> Leczenie pierwotne trwa co najmniej 6 tygodni. Zalecany schemat terapeutyczny: • trimetoprym (TMP) p.o./ sulfametoksazol (SMX) i.v.: 5 mg TMP/kg m.c. + 25 mg SMX/kg m.c. (co 12 h) lub • pirymetamina* p.o. 200 mg pierwszego dnia, następnie 50 mg (<60 kg m.c.) lub 75 mg (≥60 kg m.c.) (co 24 h) + kwask folinowy p.o./i.m. 10-15 mg (co 24 h) + sulfadiazyna* p.o./i.v. 2000 mg (<60 kg m.c.) lub 3000 mg (≥60 kg m.c.) (co 12 h). Alternatywny schemat terapeutyczny:

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	• pirymetamina* p.o. 200 mg pierwszego dnia, następnie 50 mg (<60 kg m.c.) lub 75 mg (≥60 kg m.c.) (co 24 h) + klindamycyna p.o./i.v. 600-900 mg (co 6 h) + kwask folinowy p.o./i.m. 10-15 mg (co 24 h) - lub • sulfadiazyna* p.o./i.v. 2000 mg (<60 kg m.c.) lub 3000 mg (≥60 kg m.c.) (co 12 h) + atowakwon p.o. z posiłkiem 1500 mg (co 12 h) - lub • pirymetamina* p.o. 200 mg pierwszego dnia, następnie 50mg (<60 kg m.c.) lub 75 mg (≥60 kg m.c.) (co 24 h) + azytromycyna p.o. 900-1200 mg (co 24 h) + kwask folinowy p.o./i.m. 10-15 mg (co 24 h) - lub • pirymetamina* p.o. 200 mg pierwszego dnia, następnie 50 mg (<60 kg m.c.) lub 75 mg (≥60 kg m.c.) (co 24 h), + kwask folinowy p.o./i.m. 10-15 mg (co 24 h) + atowakwon p.o. z posiłkiem 1500 mg (co 12 h). 2. <u>Leczenie podtrzymujące (profilaktyka wtórna)</u> Leczenie trwa do czasu uzyskania liczby limfocytów T CD4 > 200 kom/μl plus niewykrywalnego poziomu HIV RNA w surowicy (<50 kopii/ml) w dwóch kolejnych badaniach powtarzanych co 6 miesięcy oraz po ustąpieniu objawów klinicznych. Możliwy schemat terapeutyczny: • pirymetamina* p.o. 25-50 mg (co 24 h) + sulfadiazyna* p.o. 2000-4000 mg (w 2-4 dawkach podzielonych) + kwask folinowy p.o./i.m. 10-15 mg (co 24 h) - lub • trimetoprym/sulfametoksazol p.o. 960 mg (co 12 h) - lub • pirymetamina* p.o. 25-50 mg (co 24 h) + klindamycyna p.o. 600 mg (co 8 h) + kwask folinowy p.o./i.m. 10-15 mg (co 24 h) • atowakwon p.o. z posiłkiem 750-1500 mg (co 12 h) +/- pirymetamina* p.o. 25-50 mg (co 24 h). 3. <u>Profilaktyka pierwotna</u> Zalecana u osób z liczbą limfocytów T CD4 <200 kom/μl lub osób z odsetkiem limfocytów T CD4 <14% lub u osób z wyższą liczbą limfocytów T CD4 i nawracającą grzybicą jamy ustnej lub u osób z dodatkową immunosupresją np. steroidoterapia w dawce ekwiwalentu prednizolonu >20 mg/d przez >2 tygodnie, chemioterapia, leki biologiczne np. rytuksymab. Zalecany schemat terapeutyczny: • trimetoprym/sulfametoksazol p.o. 480 lub 960 mg (co 24 h) lub 960 mg (3 x/tydzień) do czasu wzrostu liczby limfocytów CD4 > 100 kom/μl oraz spadku HIV RNA <50 kopii/ml przez co najmniej 3 miesiące. Alternatywny schemat terapeutyczny: • atowakwon w zawiesinie p.o. z posiłkiem 1500 mg (co 24 h) - lub • atowakwon w zawiesinie p.o. z posiłkiem 1500 mg (co 24 h) + pirymetamina* p.o. 75 mg (1x/tydz.) + kwask folinowy p.o. 25-30 mg (1x/tydz.) - lub • dapson p.o. 200 mg (1x/tydz.) + pirymetamina* p.o. 75 mg (1x/tydz.) + kwask folinowy p.o. 25-30 mg (1x/tydz.). *lek na import docelowy. <i>Brak informacji na temat poziomu dowodów naukowych i stopnia rekomendacji.</i>
EACS 2025 (Europa) Konflikt interesów: nie przedstawiono Źródło finansowania:	Zapalenie mózgu w przebiegu toksoplazmozy <u>Profilaktyka pierwotna</u> Rozpoczęcie: • u osób nieleczonych ART lub leczonych ART z wykrywalnym HIV-VL: jeśli liczba CD4 < 200 komórek/μL, odsetek CD4 < 14%, kandydoza jamy ustnej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
nie przedstawiono	- u osób leczonych ART z niewykrywalnym HIV-VL: jeśli liczba CD4 < 100 komórek/μL lub występuje istotna współistniejąca immunosupresja. Zakończenie: - jeśli liczba CD4 > 100 komórek/μL oraz HIV-VL pozostaje niewykrywalna przez ponad 3 miesiące. Preferowana profilaktyka (wszystkie schematy leczenia są również skuteczne przeciwko PcP): TMP-SMX: 80/400 mg p.o. raz dziennie lub 160/800 mg p.o. raz dziennie lub 160/800 mg p.o. x3/tydzień. Alternatywna profilaktyka: - atowakwon (zawiesina) 1500 mg p.o. raz dziennie (z posiłkiem), - dapson 200 mg p.o. x1/tydzień + pirymetamina 75 mg p.o. x1/tydzień + kwas folinowy 25–30 mg p.o. x1/tydzień (sprawdzić niedobór G6PD), - atowakwon (zawiesina) 1500 mg p.o. raz dziennie (z posiłkiem) + pirymetamina 75 mg p.o. x1/tydzień + kwas folinowy 25–30 mg p.o. x1/tydzień. <u>Diagnostyka i leczenie</u> Diagnostyka: - Rozpoznanie ostateczne: objawy kliniczne, typowe ogniskowe zmiany w badaniach neuroradiologicznych oraz cytologiczne/histologiczne wykrycie patogenu w tkance mózgowej. - Rozpoznanie wstępne: objawy kliniczne, obecność przeciwciał IgG przeciw toksoplazmozie w surowicy, typowe ogniskowe zmiany w neuroradiologii oraz odpowiedź na leczenie empiryczne. Uwagi dotyczące leczenia: - Leczenie przez 6 tygodni, następnie profilaktyka wtórna do momentu, gdy liczba CD4 > 200 komórek/μL i HIV-VL jest niewykrywalny przez ponad 6 miesięcy. - U pacjentów z ogniskowymi zmianami w mózgu (lub otaczającym obrzękiem) powodującymi efekt masy, można stosować kortykosteroidy (deksametazon) jako leczenie wspomagające. - Kortykosteroidy należy odstawić tak szybko, jak to klinicznie możliwe, aby ograniczyć immunosupresję. Preferowane leczenie: - pirymetamina 200 mg p.o. w pierwszym dniu, a następnie, jeśli ≥ 60 kg: 75 mg p.o. raz dziennie, jeśli <60kg: 50 mg p.o. raz dziennie + sulfadiazyna, jeśli ≥ 60 kg: 3000 mg p.o./i.v. dwa razy dziennie, jeśli <60kg: 2000 mg p.o./i.v. dwa razy dziennie + kwas folinowy p.o. 10-15 mg dziennie. Monitoruj mielotoksyczność pirymetaminy, głównie neutropenię. Sulfadiazyna wiąże się z ryzykiem krystalurii i może prowadzić do niewydolności nerek oraz kamicy moczowej. Dobra hydratacja jest niezbędna. Należy kontrolować czynność nerek oraz osad moczu pod kątem mikrohematurii i krystalurii. - TMP-SMX: TMP 5 mg i.v./p.o./kg dwa razy dziennie + SMX 25 mg i.v./p.o./kg dwa razy dziennie. Preferowany schemat dożylny, jeśli podanie doustne nie jest możliwe. Niedawna metaanaliza wykazała, że ten schemat jest równie skuteczny, a możliwe, że bezpieczniejszy niż schematy oparte na pirymetaminie. Ponadto w krajach, w których występują niedobory pirymetaminy lub nie może być stosowana ze względu na wysoką cenę, TMP-SMX powinien być preferowaną opcją terapeutyczną. Monitoruj mielotoksyczność (głównie neutropenię), czynność nerek oraz elektrolity (szczególnie hiperkaliemię). Alternatywne leczenie: - pirymetamina 200 mg p.o. w pierwszym dniu, a następnie, jeśli ≥ 60 kg: 75 mg p.o. raz dziennie, jeśli <60kg: 50 mg p.o. raz dziennie + klindamycyna 600-900 mg p.o./i.v. cztery razy dziennie + kwas folinowy p.o. 10-15 mg dziennie. Monitoruj mielotoksyczność pirymetaminy, głównie neutropenię. Konieczna jest dodatkowa profilaktyka przeciwko PcP. - pirymetamina 200 mg p.o. w pierwszym dniu, a następnie, jeśli ≥ 60 kg: 75 mg p.o. raz dziennie, jeśli <60kg: 50 mg p.o. raz dziennie + atowakwon 1500 mg p.o. dwa razy dziennie (z posiłkiem) + kwas folinowy p.o. 10-15 mg dziennie. Monitoruj mielotoksyczność pirymetaminy, głównie neutropenię. - sulfadiazyna, jeśli ≥ 60 kg: 3000 mg p.o./i.v. dwa razy dziennie, jeśli <60kg: 2000 mg p.o./i.v. dwa razy dziennie + atowakwon 1500 mg p.o. dwa razy dziennie (z posiłkiem). Sulfadiazyna wiąże się z krystalurią i może prowadzić do niewydolności nerek oraz kamicy moczowej. Odpowiednie nawodnienie jest niezbędne. Należy kontrolować czynność nerek oraz osad moczu pod kątem mikrohematurii i krystalurii. - pirymetamina 200 mg p.o. w pierwszym dniu, a następnie, jeśli ≥ 60 kg: 75 mg p.o. raz dziennie, jeśli <60kg: 50 mg p.o. raz dziennie + azytromycyna p.o. 900-1200 mg raz dziennie + kwas folinowy p.o. 10-15 mg dziennie. Monitoruj mielotoksyczność pirymetaminy, głównie neutropenię. <u>Wtórna profilaktyka, leczenie podtrzymujące</u> Przerwać, jeśli liczba CD4 > 200 komórek/μL oraz niewykrywalny HIV-VL przez ponad 6 miesięcy. Wymienione schematy są alternatywami. - sulfadiazyna 2000-4000 mg p.o. dziennie w 2-4 dawkach + pirymetamina 25-50 mg p.o. raz dziennie + kwas folinowy 10–15 mg p.o. raz dziennie, lub - TMP-SMX 160/800 mg p.o. dwa razy dziennie, lub

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	• klindamycyna 600 mg p.o. trzy razy dziennie + pirymetamina 25-50 mg p.o. raz dziennie + kwask folinowy 10–15 mg p.o. raz dziennie (konieczna jest dodatkowa profilaktyka przeciwko PcP), lub • atowakwon (zawiesina) 750-1500 mg p.o. dwa razy dziennie (z posiłkiem) + pirymetamina 25-50 mg p.o. raz dziennie + kwask folinowy 10–15 mg p.o. raz dziennie, lub • atowakwon (zawiesina) 750-1500 mg p.o. dwa razy dziennie (z posiłkiem). <i>Brak informacji na temat poziomu dowodów naukowych i stopnia rekomendacji.</i>
NIH OARAC 2025 (USA) <u>Źródło finansowania:</u> The Office of AIDS Research (OAR), NIH. <u>Konflikt interesów:</u> przedstawiono konflikty interesów autorów.	Wytyczne dotyczące zapobiegania i leczenia zakażeń oportunistycznych u dorosłych i młodzieży zakażonych wirusem HIV <u>Profilaktyka pierwotna w zapobieganiu pierwszemu epizodowi zapalenia mózgu wywołanego przez <i>Toxoplasma gondii</i></u> Wskazania do rozpoczęcia profilaktyki pierwotnej: pacjenci z dodatnim wynikiem testu IgG na toksoplazmozę i liczbą komórek CD4 <100/mm³ (AII). Uwaga: Wymienione schematy leczenia są skuteczne również w leczeniu PCP. Preferowany schemat: • TMP-SMX p.o., jeden raz dziennie o podwójnej mocy (AII). Alternatywne schematy: • TMP-SMX p.o. trzy razy w tygodniu o podwójnej mocy (BII), lub • TMP-SMX p.o. codziennie o pojedynczej mocy (BIII), lub • dapson^a 50 mg p.o. codziennie + (pirymetamina 50 mg p.o. + leukoworyna 25 mg p.o.) co tydzień (BI), lub • (dapson^a 200 mg p.o. + pirymetamina 75 mg p.o. + leukoworyna 25 mg p.o.) co tydzień (CI), lub • atowakwon^b 1500 mg p.o. codziennie (CIII), lub • (atowakwon^b 1500 mg p.o. + pirymetamina 25 mg p.o. + leukoworyna 10 mg p.o.) codziennie (CIII). Wskazania do przerwania profilaktyki pierwotnej: • Liczba CD4 >200 komórek/mm³ przez ponad 3 miesiące oraz trwałe poziomy HIV RNA poniżej granicy wykrywalności w odpowiedzi na terapię ARV (AI), lub • Można rozważyć, jeśli liczba CD4 wynosi 100–200 komórek/mm³, a poziom HIV RNA pozostaje poniżej granicy wykrywalności przez co najmniej 3–6 miesięcy (BII). Wskazania do ponownego rozpoczęcia profilaktyki pierwotnej: • Liczba CD4 <100 komórek/mm³ (AIII). • Liczba komórek CD4 100–200 komórek/mm³, a poziom HIV RNA powyżej granicy wykrywalności (AIII). Uwagi dotyczące ciąży: wskazania, leki i dawki są takie same jak u wszystkich osób żyjących z HIV. <u>Leczenie toksoplazmozy</u> Preferowane schematy leczenia ostrej infekcji • Pirymetamina 200 mg p.o. jednorazowo, następnie dawkowanie zależne od masy ciała (AI): masa ciała ≤60 kg: pirymetamina 50 mg p.o. raz dziennie + sulfadiazyna 1000 mg p.o. co 6 godzin + leukoworyna 10–25 mg p.o. raz dziennie (można zwiększyć do 50 mg raz lub dwa razy dziennie). masa ciała >60 kg: pirymetamina 75 mg p.o. raz dziennie + sulfadiazyna 1500 mg p.o. co 6 godzin + leukoworyna 10–25 mg p.o. raz dziennie (można zwiększyć do 50 mg raz lub dwa razy dziennie). lub • TMP-SMX (TMP 5 mg/kg i SMX 25 mg/kg) i.v. lub p.o. dwa razy dziennie (AII) Uwaga: Jeśli pirymetaminy nie ma dostępnej lub nie można jej bezzwłocznie uzyskać z powodu kosztów lub innych czynników, należy zastosować TMP-SMX zamiast połączenia pirymetamina–sulfadiazyna (AII). Alternatywne schematy leczenia ostrej infekcji • (pirymetamina + leukoworyna)^c + klindamycyna 600 mg i.v. lub p.o. co 6 godzin (AI); preferowana alternatywa u pacjentów nietolerujących sulfadiazyny lub nieodpowiadających na leczenie pirymetaminą^b-sulfadiazyną, konieczne jest dodanie dodatkowego leku do profilaktyki PCP (AII), lub • atowakwon^b 1500 mg p.o. dwa razy dziennie + (pirymetamina + leukoworyna)^c (BII), lub • atowakwon^b 1500 mg p.o. dwa razy dziennie + sulfadiazyna^d (BII), lub • atowakwon^b 1500 mg p.o. dwa razy dziennie (BII). • U pacjentów z wywiadem alergii na sulfonamidy można podjąć próbę szybkiej desensytyzacji z zastosowaniem jednej z opublikowanych strategii (BI). • W trakcie fazy desensytyzacji atowakwon 1 500 mg p.o. powinien być podawany dwa razy dziennie do momentu osiągnięcia terapeutycznych dawek TMP-SMX (TMP 5 mg/kg i SMX 25 mg/kg) dwa razy dziennie (CIII). Całkowity czas leczenia ostrej infekcji • Co najmniej 6 tygodni (BII). Dłużej, jeśli zmiany kliniczne lub radiologiczne są rozległe lub jeśli po 6 tygodniach odpowiedź na leczenie jest niepełna. • Po zakończeniu terapii ostrej wszyscy pacjenci powinni kontynuować przewlekłą terapię podtrzymującą, zgodnie z opisem poniżej. Przewlekła terapia podtrzymująca w zapaleniu mózgu wywołanym przez <i>Toxoplasma gondii</i> Preferowane schematy

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	• pirymetamina 25–50 mg p.o. raz dziennie + sulfadiazyna 2000–4000 mg p.o. na dobę (w 2–4 dawkach podzielonych) + leukoworyna 10–25 mg p.o. raz dziennie (AI), lub • TMP-SMX jedna tabletkę o podwójnej mocy dwa razy dziennie (AII). Alternatywne schematy • (pirymetamina 25–50 mg + leukoworyna 10–25 mg) p.o. raz dziennie + klindamycyna 1800 mg p.o. na dobę (w 3 lub 4 dawkach podzielonych) (BI); konieczne jest dodanie dodatkowego leku zapobiegającego PCP (AII), lub • atowakwon^b 750–1500 mg p.o. dwa razy dziennie + (pirymetamina 25 mg + leukoworyna 10 mg) p.o. raz dziennie (BII), lub • atowakwon^b 750–1 500 mg p.o. dwa razy dziennie + sulfadiazyna 2000–4000 mg p.o. na dobę (w 2–4 dawkach podzielonych) (BII), lub • atowakwon^b 750–1 500 mg doustnie dwa razy dziennie (BII). Kryteria zakończenia przewlekłej terapii podtrzymującej (BI) - pacjent musi spełnić wszystkie poniższe warunki: • Pomyślnie ukończył leczenie ostrej fazy, oraz • Nie ma objawów klinicznych TE, oraz • Liczba CD4 >200 komórek/mm³ przez ponad 6 miesięcy w odpowiedzi na terapię ARV. Kryteria ponownego rozpoczęcia profilaktyki wtórnej/leczenia podtrzymującego • Liczba CD4 <200 komórek/mm³, niezależnie od poziomu HIV RNA (AIII). <u>Inne uwagi</u> • Kortykosteroidy wspomagające (np. deksametazon) należy podawać wyłącznie w przypadku wskazań klinicznych do leczenia zmian ogniskowych lub towarzyszących obrzęków (BIII) lub do kontroli klinicznie istotnych objawów zespołu jelita drażliwego (IRIS) w połączeniu z terapią antyretrowirusową i terapią przeciw toksoplazmozie (CIII). Stosowanie kortykosteroidów należy przerwać tak szybko, jak to klinicznie możliwe. U pacjentów, u których rozpoznanie TE jest domniemane, częściowo na podstawie odpowiedzi klinicznej, należy zachować ostrożność, ponieważ chłoniak ośrodkowego układu nerwowego może również reagować na steroidy klinicznie i radiologicznie. • Leki przeciwpadaczkowe należy podawać pacjentom z TE, u których występują napady drgawkowe (AII), i kontynuować ich stosowanie co najmniej przez okres leczenia ostrej fazy (BII). Leki przeciwpadaczkowe nie powinny być stosowane profilaktycznie u pacjentów bez drgawek (BII). <u>Uwagi dotyczące ciąży</u> Podejrzanie lub potwierdzenie ostrej toksoplazmozy w ciąży Leczenie początkowe (<i>pierwotne zakażenie w ciąży lub objawowa reaktywacja T. gondii bez zapalenia mózgu</i>) • Rozpoczęcie leczenia przed 14. tygodniem ciąży: spiramycyna 1g (lub 3 mln j.) p.o., co 8 godzin (całkowita dawka: 3 g lub 9 mln j. na dobę) (AII). • Rozpoczęcie leczenia w 14. tygodniu ciąży lub później: pirymetamina 50 mg p.o. dwa razy dziennie przez 2 dni, następnie 50 mg p.o. raz dziennie + sulfadiazyna 75 mg/kg p.o. jednorazowo pierwszego dnia, następnie 50 mg/kg p.o. dwa razy dziennie + leukoworyna 10–20 mg/dzień podczas stosowania pirymetaminy i przez 1 tydzień po jej zakończeniu (AII). Ocena płodu • Amniopunkcja w kierunku toksoplazmozy, badanie PCR wykonywane od 18. tygodnia ciąży wzwyż (BIII). • USG płodu co 4 tygodnie aż do porodu (AIII). • Jeśli nie ma dowodów zakażenia płodu (ujemne PCR płynu owodniowego, brak nieprawidłowości w USG), należy kontynuować leczenie początkowe. Leczenie zapalenia mózgu wywołanego toksoplazmozą w ciąży • Schemat leczenia jest taki sam jak u wszystkich osób z HIV (BIII). • Ogólnie unika się pirymetaminy w pierwszym trymestrze, ze względu na ryzyko teratogenności. Jednak w przypadku TE korzyść dla kobiety przewyższa ryzyko dla płodu. Zakażenie płodu Kryteria rozpoczęcia leczenia zakażenia płodu • Dodatni wynik PCR płynu owodniowego i/lub • Nieprawidłowości ultrasonograficzne sugerujące wrodzoną toksoplazmozę. Leczenie zakażenia płodu • Pirymetamina + sulfadiazyna + leukoworyna do czasu porodu (AII). Uwaga: Jeśli pirymetamina jest niedostępna lub jej uzyskanie wiązałoby się z opóźnieniem (koszty lub inne czynniki): TMP-SMX 1 tabletkę o podwójnej mocy dwa razy dziennie + spiramycyna 1g p.o. trzy razy dziennie + leukoworyna 4 mg dziennie powinny być stosowane zamiast pirymetaminy-sulfadiazyny (BII). <u>Monitorowanie odpowiedzi na terapię i zdarzeń niepożądanych</u> Typowe działania toksyczne pirymetaminy, takie jak wysypka, nudności i supresja szpiku kostnego (neutropenia, anemia i trombocytopenia), często można odwrócić, zwiększając dawkę leukoworyny do 10, 25 lub 50 mg cztery razy na dobę (CIII). <u>Zapobieganie nawrotom</u> Połączenie pirymetaminy z sulfadiazyną i leukoworyną jest wysoce skuteczne w leczeniu supresyjnym u pacjentów z zapaleniem mózgu wywołanym toksoplazmozą (AI) i zapewnia ochronę przed PCP (AII).

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	Pirymetamina w połączeniu z leukoworyną i klindamycyną jest powszechnie stosowana w leczeniu supresyjnym u pacjentów z TE, którzy nie tolerują leków sulfonamidowych (BI). Atowakwon jest również aktywny zarówno przeciwko TE jak i PCP i może być stosowany samodzielnie, w połączeniu z sulfadiazyną lub z pirymetaminą i leukoworyną u pacjentów z TE (BII). <u>Zapobieganie zakażeniom wrodzonym: terapia wstępna i obserwacja</u> U pacjentek, u których podejrzewa się nabycie/reaktywację zakażenia w 14. tygodniu ciąży lub później, zaleca się pirymetaminę w połączeniu z sulfadiazyną i leukoworyną, ze względu na wyższe ryzyko przeniesienia zakażenia na płód (AII). Jeśli pirymetamina jest niedostępna lub nie można jej uzyskać bezzwłocznie ze względu na koszty lub inne czynniki, zamiast pirymetaminy z sulfadiazyną (BII) należy zastosować kombinację TMP-SMX, spiramycyny i leukoworyny. <u>Wrodzona infekcja</u> W przypadku pacjentek, których wyniki badań nie wskazują na zakażenie wrodzone (tj. brak wyników badania USG i ujemny wynik PCR płynu owodniowego), leczenie początkowe należy kontynuować do porodu. U pacjentek, u których rozpoczęto leczenie spiramycyną, a u których stwierdzono dodatni wynik PCR płynu owodniowego i/lub wyniki badania USG wskazujące na wrodzoną infekcję, leczenie należy eskalować do pirymetaminy/sulfadiazyny/leukoworyny (AII), a w przypadku niedostępności pirymetaminy – do TMP-SMX, spiramycyny i leukoworyny (AII). <u>Zapalenie mózgu wywołane toksoplazmozą w czasie ciąży</u> W czasie ciąży leczenie TE powinno być takie samo jak u innych dorosłych z HIV (BIII), w tym pirymetamina + sulfadiazyna + leukoworyna (AIII), i konsultowane z odpowiednimi specjalistami (BIII). Preferowanym alternatywnym schematem leczenia dla kobiet w ciąży z TE, które nie tolerują lub nie reagują na leczenie pierwszego rzutu, jest pirymetamina + klindamycyna + leukoworyna (AIII). Jeśli pirymetamina nie jest dostępna lub nie można jej uzyskać bezzwłocznie ze względu na koszty lub inne czynniki, należy zastosować TMP-SMX zamiast pirymetaminy-sulfadiazyny lub pirymetaminy-klindamycyny (BIII). ^a Jeśli to możliwe, pacjentów należy przebadać w kierunku niedoboru G6PD przed podaniem dapsonu. Jeśli u pacjenta stwierdzi się niedobór G6PD, należy zastosować alternatywny lek. ^b Atowakwon należy przyjmować z posiłkiem lub suplementem odżywczym, aby zapewnić odpowiednie wchłanianie doustne. ^c Dawki pirymetaminy i leukoworyny: takie same dawki i częstotliwość podawania, jak podano w sekcji Preferowany schemat leczenia ostrej infekcji. ^d Dawka sulfadiazyny: taka sama dawka zależna od masy ciała i częstotliwość podawania, jak podano w sekcji Preferowany schemat leczenia ostrej infekcji. <i>Sila dowodów naukowych: A – rekomendacja silna; B – rekomendacja umiarkowana; C – rekomendacja słaba; I – jedno lub więcej RCT z klinicznymi i/lub zwalidowanymi laboratoryjnymi punktami końcowymi; II – jedno lub więcej dobrze zaprojektowanych badań nierandomizowanych lub kohortowych badań obserwacyjnych z długoterminowymi klinicznymi punktami końcowymi; III – opinia ekspercka.</i>
NIH OARAC 2026 (USA) <u>Źródło finansowania:</u> The Office of AIDS Research (OAR), NIH. <u>Konflikt interesów:</u> przedstawiono konflikty interesów autorów.	Wytyczne dotyczące zapobiegania i leczenia zakażeń oportunistycznych u dzieci zakażonych HIV i narażonych na zakażenie wirusem HIV <u>Profilaktyka pierwotna</u> - Profilaktykę zapalenia mózgu wywołanego przez toksoplazmozę (TE) należy stosować u dzieci zakażonych wirusem HIV, które są seropozytywne w kierunku toksoplazmozy i mają <1 roku życia, a odsetek CD4 wynosi ≤26% (liczba CD4 ≤750 komórek/mm³), w wieku 1–5 lat odsetek CD4 wynosi ≤22% (liczba CD4 ≤500 komórek/mm³) lub ≥6 lat, a liczba CD4 wynosi ≤100 komórek/mm³ (AIII). - Preferowanym lekiem w profilaktyce TE jest TMP-SMX, podawany dzieciom w dawkach równoważnych masie ciała (AII*). Alternatywą jest jedna tabletką TMP-SMX o podwójnej mocy, przyjmowana trzy razy w tygodniu (lub przez 3 kolejne dni w tygodniu). Alternatywne terapie, takie jak dapson/pirymetamina z leukoworyną (BI*) lub atowakwon z pirymetaminą lub bez (CIII), są dostępne dla osób nietolerujących TMP-SMX. - Terapię zapobiegawczą można przerwać, gdy u dziecka wystąpi reakcja na terapię antyretrowirusową (ART) z utrzymującym się wzrostem (>3 miesięcy) u dzieci w wieku 1–5 lat z odsetkiem CD4 >22% (liczba CD4 >500 komórek/mm³) lub dzieci w wieku ≥6 lat z liczbą CD4 >200 komórek/mm³ (AIII). Profilaktyki nie należy przerywać u pacjentów w wieku poniżej 1 roku. Profilaktykę pierwotną należy wznowić, jeśli te parametry nie są spełnione (BIII). <u>Leczenie</u> - Preferowanym leczeniem toksoplazmozy wrodzonej jest pirymetamina + sulfadiazyna, z dodatkiem leukoworyny (kwas folinowy) (AII). - Główną alternatywą dla sulfadiazyny u pacjentów z nadwrażliwością na sulfonamidy jest klindamycyna, podawana łącznie z pirymetaminą i leukoworyną (AI*). - Zalecany czas leczenia toksoplazmozy wrodzonej u niemowląt z HIV wynosi 12 miesięcy (AIII). - Leczenie toksoplazmozy nabytej u dzieci z HIV obejmuje pirymetaminę + sulfadiazynę + leukoworynę (AII). Starsze dzieci z HIV i nabytą toksoplazmozą ośrodkowego układu nerwowego, oczną lub uogólnioną, również powinny być leczone pirymetaminą + sulfadiazyną + leukoworyną (AI*). - Leczenie doraźne powinno być kontynuowane przez 6 tygodni, pod warunkiem, że obserwuje się poprawę kliniczną i radiologiczną (BII*). W przypadku rozległej choroby lub braku odpowiedzi terapeutycznej po 6 tygodniach konieczne mogą być dłuższe cykle leczenia. - Leki przeciwdrgawkowe należy stosować u dzieci z TE, u których występowały napady drgawek, ale nie powinny być podawane profilaktycznie dzieciom bez drgawek w wywiadzie (AIII).

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	• Kortykosteroidy są zalecane u dzieci z HIV i toksoplazmozą ośrodkowego układu nerwowego, gdy stwierdza się znacznie podwyższony poziom białka w płynie mózgowo-rdzeniowym (>1000 mg/dL) lub występują ogniskowe zmiany z istotnym efektem masy (BIII). <u>Profilaktyka wtórna</u> • Dzieciom, które ukończyły wstępną terapię TE, należy podać leczenie supresyjne (tj. profilaktykę wtórną lub przewlekłą terapię podtrzymującą), chyba że ART doprowadzi do rekonstrukcji immunologicznej (AI*). Preferowaną terapią supresyjną w przypadku TE jest sulfadiazyna w połączeniu z pirymetaminą i leukoworyną (AI*). • Profilaktykę wtórną można przerwać u dzieci w wieku >1 roku, u których po zakończeniu terapii TE nie występują objawy, a jednocześnie obserwuje się utrzymujący się wzrost (>3 miesięcy) odsetka CD4 >22% (liczba CD4 >500 komórek/mm³) u dzieci w wieku 1–5 lat lub CD4 >200 komórek/mm³ u dzieci w wieku ≥6 lat (AIII). Profilaktykę wtórną należy wznowić, jeśli te parametry nie zostaną spełnione (BIII). <u>Zalecenia dotyczące dawkowania w profilaktyce i leczeniu toksoplazmozy</u> Profilaktyka wtórna (terapia supresyjna) Schemat preferowany: • sulfadiazyna 85–120 mg/kg m.c./dobę w 2–4 dawkach podzielonych • pirymetamina 1 mg/kg m.c. (lub 15 mg/m² p.c., max 25 mg) raz dziennie • leukoworyna 5 mg co 3 dni Alternatywy: • klindamycyna 7–10 mg/kg m.c. (max 600 mg/dawkę) 3 razy dziennie • pirymetamina • leukoworyna Opcje zależne od wieku: • 1–3 miesiące i >24 miesiące: atowakwon 30 mg/kg m.c. raz dziennie lub TMP-SMX 150/750 mg/m² p.c. raz dziennie • 4–24 miesiące: atowakwon 45 mg/kg m.c. raz dziennie ± pirymetamina + leukoworyna lub atowakwon + TMP-SMX Leczenie 1. <u>Toksoplazmoza wrodzona</u> • pirymetamina: ◦ dawka nasycająca 1 mg/kg m.c. 2 × dziennie przez 2 dni ◦ następnie 1 mg/kg m.c. raz dziennie przez 2–6 miesięcy ◦ następnie 1 mg/kg m.c. 3 razy w tygodniu • sulfadiazyna 50 mg/kg m.c. 2 × dziennie • leukoworyna 10 mg 3 × tygodniowo Czas leczenia: 12 miesięcy 2. <u>Toksoplazmoza nabyta</u> Leczenie indukcyjne: • pirymetamina: ◦ dawka nasycająca 1 mg/kg m.c. (max 50 mg) 2 × dziennie przez 3 dni ◦ następnie 1 mg/kg m.c. (max 25 mg) raz dziennie • sulfadiazyna 25–50 mg/kg m.c. (max 1–1,5 g/dawkę) 4 × dziennie • leukoworyna 10–20 mg raz dziennie Czas leczenia: ≥6 tygodni Alternatywy (nietolerancja sulfonamidów): • pirymetamina (jak wyżej) • leukoworyna • klindamycyna 5–7,5 mg/kg m.c. (max 600 mg/dawkę) 4 × dziennie Dodatkowe schematy (głównie dane u dorosłych) • TMP-SMX 5/25 mg/kg m.c. 2 × dziennie • atowakwon 1500 mg 2 × dziennie: ◦ z pirymetaminą i leukoworyną ◦ lub z sulfadiazyną ◦ lub w monoterapii (nietolerancja) • azytromycyna 20 mg/kg/doba (max 1000 mg) + pirymetamina + leukoworyna <u>Siła rekomendacji:</u> A – silna; B – umiarkowana; C – słaba; <u>Jakość dowodów naukowych:</u> I – jedno lub więcej RCT z udziałem dzieci[†] z klinicznymi i/lub zwalidowanymi laboratoryjnymi punktami końcowymi; I* – jedno lub więcej RCT z udziałem dorosłych z klinicznymi i/lub zwalidowanymi laboratoryjnymi punktami końcowymi wraz z towarzyszącymi danymi dotyczącymi dzieci[†] z jednego lub więcej dobrze zaprojektowanych badań nierandomizowanych lub kohortowych badań obserwacyjnych z długoterminowymi klinicznymi punktami końcowymi; II – jedno lub więcej dobrze zaprojektowanych badań nierandomizowanych lub kohortowych badań obserwacyjnych z udziałem dzieci[†] z długoterminowymi klinicznymi punktami końcowymi; II* – jedno lub więcej dobrze zaprojektowanych badań nierandomizowanych lub kohortowych

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<i>badan obserwacyjnych z udziałem dorosłych z długoterminowymi klinicznymi punktami końcowymi wraz z towarzyszącymi danymi dotyczącymi dzieci[†] z jednego lub więcej dobrze zaprojektowanych badań nierandomizowanych lub badań kohortowych badań obserwacyjnych z danymi z punktów końcowych; III – opinia ekspercka.</i> <i>†Badania obejmujące dzieci lub dzieci/młodzież, ale nie badania ograniczone wyłącznie do młodzieży po okresie dojrzewania.</i>
Mózgowy niedobór kwasu foliowego	
Raport NORD 2019 (USA) <u>Źródło finansowania:</u> nie przedstawiono <u>Konflikt interesów</u> nie przedstawiono	<u>Standardowa terapia</u> • Doustna terapia folinianem wapnia (leucovorin calcium) wykazała skuteczność w zakresie poprawy objawów klinicznych oraz stabilizacji stężenia 5-metylotetrahydrofolianu (5-MTHF) w płynie mózgowo-rdzeniowym. • Ogólny efekt leczenia zależy od wieku, w którym rozpoczęto terapię – im wcześniejsze wdrożenie leczenia, tym lepsze wyniki kliniczne. • Suplementacja kwasem foliowym nie jest zalecana, ponieważ wiąże się z działaniami niepożądanymi, w tym możliwością wywołania napadów padaczkowych. • W trakcie leczenia folinianem wapnia nie obserwowano istotnych działań niepożądanych. • Zastosowanie diety bezmlecznej w skojarzeniu z leczeniem folinianem wapnia może prowadzić do poprawy objawów, szczególnie w przypadku wdrożenia na wczesnym etapie choroby.
CNS 2026	<u>Stanowisko Child Neurology Society dotyczące stosowania leukoworyny w autyzmie i zaburzeniach pokrewnych</u> • Leukoworyna jest przede wszystkim wskazana u osób otrzymujących chemioterapię. • Leukoworyna może być również stosowana w niektórych ultrarzadkich, genetycznie potwierdzonych zaburzeniach związanych z nieprawidłowym metabolizmem lub transportem folianów w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF), takich jak: • mózgowy niedobór folianów, • padaczka zależna od kwasu folinowego. • Nie jest wskazana do rutynowego stosowania u osób z autyzmem ani innymi zaburzeniami neurorozwojowymi.

Skróty: AGG – Arbeitsgemeinschaft Gynäkologie und Geburtshilfe, PCR – reakcja łańcuchowa polimerazy, T. gondii – Toxoplasma gondii, MTCT – transmisja zakażenia z matki na dziecko, TITAN – sieć algorytmów leczenia zapaleń błony naczyniowej oka, TMP-SMX – trimetoprim/sulfametoksazol, TMP – trimetoprim, SMX – sulfametoksazol, PTN AIDS – Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS, NIL NPZ – Narodowy Program Zdrowia, EACS – European AIDS Clinical Society, NIH – National Institutes of Health, OARAC – Office of AIDS Research Advisory Council, CD4 – limfocyty T CD4, HIV RNA – materiał genetyczny wirusa HIV, ART – terapia antyretrowirusowa, PcP – pneumocystozowe zapalenie płuc, G6PD – dehydrogenaza glukozy-6-fosforanowa, TE – zapalenie mózgu wywołane przez toksoplazmozę, USG – badanie ultrasonograficzne, NORD – National Organization for Rare Disorders, 5-MTHF – 5-metylotetrahydrofolian

3. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do 10 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem otrzymano 4 opinie ekspertów, w tym 3 spełniały wymagania formalne i zostały ujęte w niniejszym opracowaniu.

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące produktów leczniczych zawierających w swoim składzie folinian wapnia i jego finansowania.

Wskazanie	Prof. dr hab. n. med. I n. o zdrowiu Anna Monika Moniuszko-Malinowska Konsultant Wojewódzka w dziedzinie chorób zakaźnych	Prof. dr hab. n. med. Marek Tadeusz Rękas Konsultant krajowy w dziedzinie okulistyki	Prof. dr hab. n. med. Jolanta Zofia Sykut-Cegielska Konsultant krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Populacja			
Toskoplazmoza wrodzona	<i>Epidemiologia</i> Rejestr szpitalny: 2,6 na 10 000 żywych urodzeń (CI 2,0-3,2 na 10 000 żywych urodzeń) Publikacja*: 1,1-4,5 na 10 000 urodzeń. Liczba nowych zachorowań (pacjenci pediatryczni) PZH: 12-18 (2024 i 2025) AOTMiT z lat 2020-2024: 168-312	<i>Epidemiologia</i> Szacunki własne: 1-10 przypadków/ 10 000 urodzeń Obecna liczba chorych w Polsce: Pediatryczni: 4500 Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby refundowana: 10% Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce: Pediatryczni: 25-250	Nd
Toksoplazmoza oczna	<i>Epidemiologia</i> Brak oficjalnej rutynowej zapadalności w rejestrach dla toksoplazmozy ocznej w Polsce Liczba nowych zachorowań (pacjenci dorośli) Dane NFZ i AOTMiT z lat 2020-2024: 183-291 nowych przypadków rocznie	Obecna liczba chorych w Polsce: Pediatryczni: 900 Dorośli: 4000 Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby refundowana: 70% (tylko aktywne ogniska) Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce: Pediatryczni: 50 Dorośli: 50	Nd
Toksoplazmoza OUN w przebiegu HIV	<i>Epidemiologia</i> Brak danych, dane z publikacji**: seroprewelencja u osób z HIV – 53,5% Liczba nowych zachorowań Dane NFZ i AOTMiT z lat 2020-2024: 1-5 przypadków rocznie	Nd	Nd
Hiperhomocysteinemia związana z deficytem kobalaminy C	Nd	Nd	Obecna liczba chorych w Polsce Pediatryczni: 3-4 Dorośli: 1-2 Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby refundowana: 100% Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce: nieznana
Hiperhomocysteinemia związana z deficytem syntazy metioninowej	Nd	Nd	Obecna liczba chorych w Polsce Pediatryczni: brak danych Dorośli: brak danych

Wskazanie	Prof. dr hab. n. med. I n. o zdrowiu Anna Monika Moniuszko-Malinowska Konsultant Wojewódzka w dziedzinie chorób zakaźnych	Prof. dr hab. n. med. Marek Tadeusz Rękas Konsultant krajowy w dziedzinie okulistyki	Prof. dr hab. n. med. Jolanta Zofia Sykut-Cegielska Konsultant krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej
			Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby refundowana: 100% Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce: nieznana
Mózgowy niedobór kwasu foliowego	Nd	Nd	Obecna liczba chorych w Polsce Pediatriczni: brak danych Dorośli: brak danych Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby refundowana: 100% Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce: nieznana
Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe			
Toxoplazmoza wrodzona	Punktem końcowym jest: wyleczenie, odsetek ukończenia terapii, czas do stabilizacji klinicznej, brak powikłań ze strony szpiku podczas leczenia toksoplazmozy, brak trwałych następstw (wrodzona). Minimalna różnica odczuwalna przez chorego to brak powikłań leczenia pirymetaminą.	Minimalizacja zajętego obszaru zapalenia siatkówki. Minimalna różnica odczuwalna przez chorego to zachowanie widzenia, utrzymanie ostrości wzroku na poziomie przy rozpoznaniu lub poprawa.	Nd
Toksoplazmoza oczna	W standardowych schematach leczenia (pirymetamina+sulfonamid) folinian jest podawany obowiązkowo jako ochrona przed supresją szpiku wywołaną pirymetaminą (antagonista reduktazy dihydrofolianowej). Bez folinianu rośnie ryzyko ciężkich powikłań hematologicznych i przerwania terapii. Najczęstsze działania niepożądane obejmują neutropenię, niedokrwistość megaloblastyczną oraz trombocytopenię, które mogą wymagać przerwania terapii lub hospitalizacji. Zastosowanie kwasu folinowego pozwala ominąć blokadę enzymatyczną wywołaną przez pirymetaminę i skutecznie zapobiega mielotoksyczności, bez zmniejszania skuteczności leczenia przeciwpasożytniczego. Punkty końcowe: wyleczenie, odsetek ukończenia terapii, czas do stabilizacji klinicznej, brak powikłań ze strony szpiku	Minimalizacja zajętego obszaru zapalenia siatkówki. Minimalna różnica odczuwalna przez chorego to zachowanie widzenia, utrzymanie ostrości wzroku na poziomie przy rozpoznaniu lub poprawa.	Nd

Wskazanie	Prof. dr hab. n. med. I n. o zdrowiu Anna Monika Moniuszko-Malinowska Konsultant Wojewódzka w dziedzinie chorób zakaźnych	Prof. dr hab. n. med. Marek Tadeusz Rękas Konsultant krajowy w dziedzinie okulistyki	Prof. dr hab. n. med. Jolanta Zofia Sykut-Cegielska Konsultant krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej
	<i>podczas leczenia toksoplazmozy, brak następstw okulistycznych. Minimalna różnica odczuwalna przez chorego to brak powikłań leczenia pirymetaminą.</i>		
Toksoplazmoza OUN w przebiegu HIV	<i>Punkty końcowe: wyleczenie, odsetek ukończenia terapii, czas do stabilizacji klinicznej, brak powikłań ze strony szpiku podczas leczenia toksoplazmozy. Minimalna różnica odczuwalna przez chorego to brak powikłań leczenia pirymetaminą.</i>	Nd	Nd
Hiperhomocysteinemia związana z deficytem kobalaminy C	Nd	Nd	<i>Zależnie od fenotypu; przeżycie, ostrość widzenia, rozwój intelektualny</i>
Hiperhomocysteinemia związana z deficytem syntazy metioninowej			<i>Zależnie od fenotypu</i>
Mózgowy niedobór kwasu foliowego	Nd	Nd	<i>Przeżycie, rozwój intelektualny, napady padaczkowe itp.</i>
Technologie aktualnie stosowane (opcjonalne)			
Toksoplazmoza wrodzona	<i>Spiramycyna (ma tylko działanie profilaktyczne – nie przenika przez łożysko) i pirymetamina+sulfadiazyna Według MZ w 2023 r. wydano 49 zgód dla 31 pacjentów na import docelowy Daraprim</i>	<i>Pirymetamina+sulfadiazyna – technologia najtańsza i najskuteczniejsza (4 importy docelowe) W przypadku objęcia refundacją 100% pacjentów zostanie objętych leczeniem</i>	Nd
Toksoplazmoza oczna	<i>Pirymetamina+sulfadiazyna+kwas folinowy, w razie braku dostępu, alternatywnie – trymetoprym-sulfametoksazol lub pirymetaminaw połączeniu z klindamycyną i kwasem folinowym lub pirymetamina w połączeniu z azytromycyną i kwasem folinowym. Według MZ w 2023 r. wydano 18 zgód dla 13 pacjentów na import docelowy Daraprim</i>	<i>Pirymetamina+sulfadiazyna – technologia najskuteczniejsza (aktualnie leczonych 10% pacjentów) Klindamycyna+sulfadiazyna - technologia najskuteczniejsza (aktualnie leczonych 10% pacjentów) Trimetoprim+sulfametoksazol – technologia najtańsza</i>	Nd

Wskazanie	Prof. dr hab. n med. I n. o zdrowiu Anna Monika Moniuszko-Malinowska Konsultant Wojewódzka w dziedzinie chorób zakaźnych	Prof. dr hab. n. med. Marek Tadeusz Rękas Konsultant krajowy w dziedzinie okulistyki	Prof. dr hab. n. med. Jolanta Zofia Sykut- Cegielska Konsultant krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej
		(w przypadku objęcia refundacją aktualnie leczonych 10% pacjentów skorzysta z leczenia) Trimetoprim+sulfametoksazol+klindamycyna (w przypadku objęcia refundacją aktualnie leczonych 70% pacjentów skorzysta z leczenia) - technologia najtańsza i najskuteczniejsza	
Toksoplazmoza OUN w przebiegu HIV	Pirymetamina+sulfadiazyna+kwas folinowy; w razie braku dostępu, alternatywnie – trymetopry-sulfametoksazol lub pirymetamina w połączeniu z klindamycyną i kwasem folinowym Według MZ w 2023 r. wydano 15 zgód dla 9 pacjentów na import docelowo Daraprim	Nd	Nd
Hiperhomocysteinemia związana z deficytem kobalaminy C	Nd	Nd	Hydroksykobalamina, betaina bezwodna, L-karnityna, (w przypadku objęcia refundacją 100% aktualnie leczonych pacjentów skorzysta z leczenia). L-metionina (w przypadku objęcia refundacją 100% aktualnie leczonych pacjentów skorzysta z leczenia). Leczenie z wyboru, równoległe a nie alternatywne do ocenianej technologii
Hiperhomocysteinemia związana z deficytem syntazy metioninowej	Nd	Nd	Hydroksykobalamina, betaina bezwodna (w przypadku objęcia refundacją 100% aktualnie leczonych pacjentów skorzysta z leczenia). Leczenie z wyboru, równoległe a nie alternatywne do ocenianej technologii
Mózgowy niedobór kwasu foliowego	Nd	Nd	Hydroksykobalamina, dieta bezmleczna (w przypadku objęcia refundacją 100% aktualnie leczonych pacjentów skorzysta z leczenia). Leczenie z wyboru, równoległe a nie alternatywne do ocenianej technologii
Dawkowanie			
Toksoplazmoza wrodzona	25-50 mg 1x/tydz (dzieci), 50 mg co 7 dni (noworodki)	Dorośli: Kwas folinowy p.o./im. 10-15 mg co 24 godziny Dzieci: leczenie niemowląt z wrodzoną toksoplazmozą. Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej. Należy leczyć nieprzerwanie przez 12 miesięcy stosując jeden z trzech poniższych schematów:	Nd
Toksoplazmoza oczna	5-25 mg/d (dorośli), 7,5 mg dziennie (dzieci)		Nd

Wskazanie	Prof. dr hab. n. med. I n. o zdrowiu Anna Monika Moniuszko-Malinowska Konsultant Wojewódzka w dziedzinie chorób zakaźnych	Prof. dr hab. n. med. Marek Tadeusz Rękas Konsultant krajowy w dziedzinie okulistyki	Prof. dr hab. n. med. Jolanta Zofia Sykut- Cegielska Konsultant krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej
		• pirymetamina 1 mg/kg/dobę przez 2 mies., następnie 0,5 mg/kg/dobę, sulfadiazyna 50 mg co 12 godzin, kwas 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., kwas folinowy 1 kap. 25 mg dwa razy w tyg.; po okresie noworodkowym, do stosowania w schemacie z pirymetaminą 1—20mg 3x/tydz	
Toksoplazmoza OUN w przebiegu HIV	10-25 mg/dobę (dorośli)	Nd	Nd
Hiperhomocysteinemia związana z deficytem kobalaminy C oraz deficytem syntazy metioninowej	Nd	Nd	Podobne dawkowanie w populacji pediatrycznej i dorosłych. W defekcie cblC oraz w deficycie syntazy metioniny (tj. w defekcie cbl G lub cbl E lub MTR): 400 µg/dzień albo 5 mg jeden lub dwa razy na tydzień. Powyższe wg rekomendacji międzynarodowych „First revision of the guidelines for the diagnosis and management of remethylation disorders” Olivieri et al. 2026, JIMD
Mózgowy niedobór kwasu foliowego	Nd	Nd	W mózgowym deficycie kwasu foliowego – 0,5 - 1 mg/kg m.c./dobę.
Ja długo można prowadzić terapię folinianem wapnia	Zgodnie z wytycznymi leczenie pirymetaminą powinno być kontynuowane przez 3-6 tygodni. W przypadku wskazania do kontynuowania stosowania pirymetaminy, przed kolejną kuracją należy zachować przerwę 2 tygodni, a dodanie kwasu folinowego umożliwia kontynuację skutecznej terapii przeciwprwotniakowej bez przerwania z powodu toksyczności. Wg wytycznych CDC należy rozważyć przedłużenie terapii kwasem folinowym o 7 dni po zakończeniu leczenia pirymetaminą.	W trakcie leczenia toksoplazmozy pacjenci otrzymujący preparat pirymetaminy powinni otrzymywać także suplementację folianów w celu zmniejszenia ryzyka zahamowania czynności szpiku kostnego. Leczenie preparatem pirymetaminy powinno być kontynuowane 6 tygodni. Podobnie suplementacja kwasem przez ok 6tyg (dorośli). Dzieci z toksoplazmozą wrodzoną 12mscy.	Choroby jw. są wrodzone i trwają do końca życia, stosowane technologie terapeutyczne stanowią leczenie objawowe, dlatego powinny być stosowane dożywotnio.
Czy w praktyce klinicznej preferowana jest, któraś z dróg	Wysoka biodostępność sprawia, że podanie formy doustnej wpływa na łatwiejsze stosowanie, brak iniekcji, brak konieczności hospitalizacji.	Preferowaną formą podawania folianu wapnia w innych specjalizacjach jest droga dożylna. W okulistyce jednak najwygodniejsza jest forma podania doustnego. Jest to droga najczęściej stosowana.	Preferowaną drogą podania folinianu wapnia jest droga doustna, w razie braku możliwości jej wykorzystania zaleca się drogę pozajelitową. Zgodnie z aktualnymi

Wskazanie	Prof. dr hab. n. med. I n. o zdrowiu Anna Monika Moniuszko-Malinowska Konsultant Wojewódzka w dziedzinie chorób zakaźnych	Prof. dr hab. n. med. Marek Tadeusz Rękas Konsultant krajowy w dziedzinie okulistyki	Prof. dr hab. n. med. Jolanta Zofia Sykut- Cegielska Konsultant krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej
podania folinianu wapnia (doustna vs. dożylna/domięśniowa)? Czy istnieją różnice wynikające z drogi podania folinianu wapnia w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa?			rekomendacjami alternatywnie może być używany metylofolian wapnia.
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<i>Pirymetamina hamuje reduktazę dihydrofolianową (DHFR), blokuje syntezę nukleotydów i może uszkadzać szpik. Folinian wapnia omija blokadę DHFR, chroni komórki gospodarza, nie zmniejsza skuteczności przeciw pasożytniczej. Brak folinianu skutkuje koniecznością alternatywnego postępowania, np. unikanie pirymetaminy powoduje konieczność stosowania schematów o potencjalnie innej skuteczności</i>	<i>Pirymetamina + sulfadiazyna i folian wapnia jest dostępny w ramach importu docelowego. Utrudnienie może wynikać z konieczności szybkiego włączenia leczenia. Proces uzyskania zgody trwa dłuższy czas.</i>	<i>W podanych wyżej wskazaniach nie jest wskazane podawanie kwasu foliowego, ponieważ nie zapobiega to deplecji puli folianów u pacjenta i nieskutecznie obniża stężenie homocysteiny.</i>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu? Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem oceniaanej technologii.	<i>Skala problemu nie jest duża, każdy pacjent z toksoplazmozą jest beneficjentem tej terapii. W przypadku pacjentów z toksoplazmozą ciężka neutropenia i niedokrwistość uniemożliwia bezpieczne leczenie indukcyjne i podtrzymujące. Koszty leczenia trwałych następstw nieleczonej lub nieskutecznie leczonej toksoplazmozy będą wyższe niż koszty refundacji leku.</i>	<i>Stosowanie w pierwszym rzucie schematu: trimetoprim- sulfametoksazol + klindamycyna, a w przypadku braku skuteczności dopiero realizacja importu docelowego.</i>	<i>Nie identyfikuję takich problemów.</i>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją oceniaanej technologii?	<i>Brak, jeśli będzie stosowany zgodnie z wytycznymi</i>	<i>Stosowanie we wszystkich przypadkach najdroższej terapii. W okulistyce powinna ona dotyczyć przypadków toksoplazmozy ocznej wrodzonej.</i>	<i>Możliwości ew. niewłaściwego zastosowania oceniaanej technologii mogłyby wynikać z nieprawidłowego rozpoznania; w tym np. „hiperhomocysteinemia”, co nie jest jednostką chorobową, a tylko odchyleniem laboratoryjnym.</i>

Wskazanie	Prof. dr hab. n. med. I n. o zdrowiu Anna Monika Moniuszko-Malinowska Konsultant Wojewódzka w dziedzinie chorób zakaźnych	Prof. dr hab. n. med. Marek Tadeusz Rękas Konsultant krajowy w dziedzinie okulistyki	Prof. dr hab. n. med. Jolanta Zofia Sykut- Cegielska Konsultant krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Szczególne grupy pacjentów to pacjenci z toksoplazmozą wrodzoną i zakażeniem wirusem HIV, ale wszyscy pacjenci powinni mieć dostęp do leku.	Dzieci z toksoplazmozą wrodzoną	Populacje z rozpoznaniem: defektu <i>cblC</i> , <i>cblE</i> , <i>cblG</i> , <i>MTR</i> oraz deficyt <i>MTHFR</i> .
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Nie	Większość pacjentów dobrze zareaguje na schemat leczenia (trimetoprim-sulfametoksazol + klindamycyna).	Nie identyfikuję takowych.
Inne uwagi	Hospitalizacje i leczenie powikłań mielotoksycznych (neutropenia, niedokrwistość, zakażenia). Koszt przerwania/zmiany leczenia i ryzyko progresji (OUN-HIV) lub trwałych następstw (wrodzona-oczna). Jest elementem terapii rekomendowanym przez aktualne wytyczne.	Brak	Brak

1. *[Congenital toxoplasmosis among hospitalized infants in Poland in the years 2007–2021: study based on the national hospital registry - PMC](#)
2. **Smogula M, Pawłowska M, Wesołowski R, Szewczyk-Golec K, Mila-Kierzenkowska C. Seroprevalence of Toxoplasma gondii in people at an increased risk of HIV infection – a pilot study. DIAGN LAB 2022, 59(1); 9-14, DOI: 10.5604/01.3001.0016.0045

4. Alternatywne technologie medyczne

Według informacji otrzymanych od Ministerstwa Zdrowia wraz ze zleceniem, w ocenianych wskazaniach w roku 2024 wydawano zgody na sprowadzanie innych produktów leczniczych lub śsspż (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) w ramach importu docelowego:

- sulfadiazyna, pirymetamina w przypadku toksoplazmozy wrodzonej, ocznej oraz OUN w przebiegu zakażenia HIV;
- hydroksykobalamina w przypadku hiperhomocysteinemii, deficytu kobalaminy C oraz deficytu syntazy metioninowej;
- Methionine 100 w przypadku hiperhomocysteinemii oraz deficytu kobalaminy C;
- HCU (środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego) w przypadku hiperhomocysteinemii.

Dla wskazania: mózgowy niedobór kwasu foliowego nie sprowadzono innych produktów leczniczych lub śsspż.

Toksoplazmoza

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi kwas folinowy w postaci doustnej jest stosowany łącznie z pirymetaminą w celu profilaktyki zahamowania funkcji szpiku. W polskich wytycznych PTN AIDS 2026 oraz NIL NPZ 2024 wskazano, że alternatywą do podania doustnego kwasu folinowego może być jego podanie w formie domięśniowej. Na podstawie powyższego uznano, że komparatorem dla ocenianej technologii potencjalnie mogą być preparaty kwasu folinowego podawanego w formie domięśniowej (preparaty dostępne w obrocie na terytorium Polski).

Hiperhomocysteinemia

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi (raport OT.4211.17.2022) w przypadku podejrzenia występowania zaburzeń remetylacji zdecydowanie zaleca się leczenie pozajelitowe hydroksykobalamina. Sugeruje się także rozważenie dodatkowej suplementacji dojelitowej kwasem folinowym lub L-metioniną w indywidualnych przypadkach. W przypadku potwierdzenia hiperhomocysteinemii i prawidłowego/niskiego poziomu metioniny zaleca się rozważyć leczenie betainą.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, prof. dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej, preferowaną drogą podania folinianu wapnia jest podanie doustne, natomiast w sytuacjach, gdy nie jest ono możliwe, dopuszcza się zastosowanie drogi pozajelitowej. Ekspertka wskazała możliwość stosowania metylofolianu wapnia, będącego aktywną formą folianu. W odniesieniu do poszczególnych wrodzonych defektów metabolicznych ekspertka wskazała następujące schematy terapeutyczne jako leczenie z wyboru, stosowane równolegle, ale nie alternatywnie względem ocenianej technologii:

- w deficycie kobalaminy: hydroksykobalamina, betaina bezwodna, L-karnityna oraz L-metionina;
- w deficycie syntazy metioninowej: hydroksykobalamina oraz betaina bezwodna.

Schematy te nie stanowią właściwych komparatorów dla ocenianej technologii, lecz element standardowego leczenia wspomagającego. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego komparatorem dla ocenianej technologii (folinian wapnia w postaci doustnej) może być folinian wapnia podawany drogą pozajelitową, stosowany w sytuacjach, gdy podanie doustne nie jest możliwe.

Mózgowy niedobór kwasu foliowego

Na podstawie odnalezionego raportu NORD 2019 w leczeniu mózgowego niedoboru folianów standardową interwencję stanowi doustne stosowanie folinianu wapnia (leucovorin calcium). W niektórych przypadkach stosowanie diety bezmlecznej w skojarzeniu z leczeniem folinianem wapnia może stanowić interwencję wspomagającą. Zgodnie ze stanowiskiem Child Neurology Society (CNS 2026), folinian wapnia jest wskazany w wybranych ultrarazadkich zaburzeniach metabolizmu lub transportu folianów w OUN, w tym w mózgowym niedoborze folianów. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego leczenie z wyboru obejmuje stosowanie hydroksykobalaminy oraz diety bezmlecznej, jednak jest to leczenie równoległe, a nie alternatywne do ocenianej technologii.

Podsumowanie

Aktualnie żadna alternatywna technologia medyczna, poza folinianem wapnia w postaci dożylniej, nie jest finansowana ze środków publicznych. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, preferowaną drogą podania folinianu wapnia jest droga doustna, natomiast w przypadkach braku możliwości jej zastosowania dopuszcza się podanie pozajelitowe.

Uwzględniając różnice w drodze podania oraz specyfikę stosowania preparatów sprowadzanych w ramach importu docelowego, uznano, że dostępne i refundowane opcje terapeutyczne zostały wyczerpane.

5. Wskazanie dowodów naukowych

5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych – aktualizacja raportu

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2022 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających folinian wapnia w leczeniu toksoplazmozy wrodzonej, toksoplazmozy ocznej, toksoplazmozy ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia wirusem HIV, hiperhomocysteinemii związanej z wrodzonymi chorobami o charakterze defektów metabolicznych (w tym deficytem kobalaminy C, deficytem syntazy metioninowej, deficytem reduktazy syntazy metioniny). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 6.05.2026 r w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 29.09.2026, tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.412.17.2022.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Pacjenci z toksoplazmozą wrodzoną, toksoplazmozą oczną, toksoplazmozą ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia wirusem HIV, hiperhomocysteinemią związaną z wrodzonymi chorobami o charakterze defektów metabolicznych (w tym deficytem kobalaminy C, deficytem syntazy metioninowej, deficytem reduktazy syntazy metioniny),	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań do analizy klinicznej.
Interwencja	Folinian wapnia	Inne technologie medyczne niż wymienione w kryteriach włączenia.
Komparator	Bez ograniczeń	
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji	Ocena farmakodynamiki i farmakokinetyki, inne punkty końcowe.
Typ badań	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 angielskim.	Abstrakty oraz postery konferencyjne.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku 9 do niniejszego opracowania.

5.1.1. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono jeden przegląd systematyczny Silva Santos 2025 bez metaanalizy obejmujący badania dotyczące leczenia toksoplazmozy wrodzonej u dzieci pirymetaminą + sulfadiazyną + folinian wapnia i wpływu tego leczenia na redukcji ryzyka trwałego ubytku słuchu.

Nie odnaleziono nowych badań dotyczących toksoplazmozy ocznej, toksoplazmozy OUN w przebiegu HIV oraz hiperhomocysteinemii związanej z wrodzonymi chorobami o charakterze defektów metabolicznych (w tym deficytem kobalaminy C, deficytem syntazy metioninowej, deficytem reduktazy syntazy metioniny oraz niedoborem MTHFR).

5.1.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Tabela 5. Charakterystyka badań oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
Aktualizacja dowodów naukowych dla wskazań opisanych w raporcie nr OT.4211.17.2022			
Toksooplazmoza wrodzona			
Silva Santos 2025 <u>Źródło finansowania:</u> Projekt finansowany ze środków agencji rządowych Fundação de Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), and Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Neurotech-R. <u>Konflikt interesów:</u> Brak	Typ badania: przegląd systematyczny bez metaanalizy (włączonych 12 badań pierwotnych) Populacja: N=831 Populacja pediatryczna z rozpoznaną toksoplazmozą wrodzoną Interwencja: Schematy leczenia oparte na pirymetaminie i sulfadiazynie w skojarzeniu z folinianem wapnia (leukoworyną) Okres obserwacji: W badaniu wykorzystano dane z publikacji pierwotnych opublikowanych w latach 1980-2024	Cel badania: wpływ leczenia toksoplazmozy wrodzonej u dzieci schematem pirymetamina + sulfadiazyna + folinian wapnia na redukcję ryzyka trwałego ubytku słuchu³. Wyniki leczenia: Wczesne wdrożenie leczenia przeciwpasożytniczego u dzieci z toksoplazmozą wrodzoną wiąże się z istotnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia trwałego ubytku słuchu w porównaniu z pacjentami nieleczonymi lub leczonymi z opóźnieniem. Jednocześnie nie stwierdzono istotnych różnic w skuteczności pomiędzy schematami leczenia opartymi na pirymetaminie i sulfadiazynie, pod warunkiem ich odpowiednio wczesnego wdrożenia i długotrwałego stosowania. Zastosowanie folinianu wapnia stanowi niezbędny element terapii, umożliwiając kontynuację leczenia poprzez ograniczenie ryzyka działań niepożądanych związanych z supresją szpiku kostnego, bez wpływu na skuteczność przeciwpasożytniczą. Wnioski autorów: Istnieje niewielka liczba badań dotyczących leczenia toksoplazmozy, a jej wpływ na zapobieganie skutkom utraty słuchu jest niedostatecznie zbadany. Lokalnie istnieje potrzeba ustalenia adekwatnych wyników i celów interwencji. Konieczne są strategie mające na celu poprawę przestrzegania długoterminowego leczenia, dostosowanie do protokołu terapeutycznego, a także promowanie badań nad skutecznością leczenia w odniesieniu do konkretnych skutków toksoplazmozy, zwłaszcza w miejscach, gdzie bardziej zjadliwe szczepy mogą być odpowiedzialne za bardziej agresywne zakażenia i gorsze rokowanie.	Brak informacji.

5.2. Wyszukiwanie dowodów naukowych – nowe wskazanie

Analitycy Agencji przeprowadzili przegląd systematyczny w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających folinian wapnia w leczeniu mózgowego niedoboru kwasu foliowego (wskazanie to nie było objęte opracowaniem OT.4211.17.2022). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 11.05.2026 r w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), oraz Cochrane Library.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Pacjenci z mózgowym deficytem kwasu foliowego	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań do analizy klinicznej.
Interwencja	Folinian wapnia	Inne technologie medyczne niż wymienione w kryteriach włączenia.
Komparator	Bez ograniczeń	

³ Pierwszorzędowe punkty końcowe zdefiniowano, jako częstość występowania ubytku słuchu o różnym stopniu nasilenia oraz bezpieczeństwo stosowanego leczenia.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji	Ocena farmakodynamiki i farmakokinetyki, inne punkty końcowe.
Typ badań	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 angielskim.	Abstrakty oraz posterdy konferencyjne.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku 9 do niniejszego opracowania.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dla wskazania: mózgowy deficyt kwasu foliowego odnaleziono jedną publikację spełniającą kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Zidentyfikowano przegląd systematyczny z metaanalizą ograniczony do populacji pacjentów ze spektrum autyzmu. Wobec powyższego Analitycy Agencji przeprowadzili uzupełniające wyszukiwanie niesystematyczne w celu identyfikacji innych populacji z mózgowym deficytem kwasu foliowego. Dokonano przeszukania uzupełniającego niesystematycznego, w ramach którego włączono doniesienia naukowe niższej klasy obejmujące mutacje w genie FOLR1.

5.2.1. Opis badań włączonych do analizy

Analizą objęto przegląd systematyczny z metaanalizą (Rossignol 2021, Rossignol 2022 uzupełnienie) ograniczony do populacji pacjentów ze spektrum autyzmu.

Analizą dodatkową objęto opisy przypadków obejmujące mutacje w genie FOLR1: Ahmadabadi 2025, Wang 2024, Zhang 2020.

5.2.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Tabela 6. Charakterystyka badań oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
Dowody naukowe dla wskazania: mózgowy deficyt kwasu foliowego			
Rossignol 2021 <u>Źródło finansowania:</u> Brak <u>Konflikt interesów:</u> Jeden z autorów jest finansowany z grantów: Narodowego Instytutu Zdrowia Dziecka i Rozwoju Człowieka R01HD088528, Departamentu Obrony AR180134 oraz Autism Speaks 11407, na badania nad terapeutycznym działaniem leukoworyny w zaburzeniach ze spektrum autyzmu.	Typ badania: przegląd systematyczny z metaanalizą (9 badań odnosiło się do CFD) Populacja: N=79 (z CFD) + 172 (z ASD) Pacjenci ze zdiagnozowanym CFD oraz pacjenci idiopatycznym ASD, u których wykonano pomiary płynu mózgowo-rdzeniowego Interwencja: Suplementacja d,l-leukoworyną Okres obserwacji: W badaniu wykorzystano dane z publikacji pierwotnych opublikowanych w latach 1980-2024	Cel badania: - analiza związku między CFD a ASD - analiza dowodów na skuteczność leczenia d,l-leukoworyną osób z ASD i wszelkich powiązanych działań niepożądanych Wyniki leczenia: Zaburzenia metabolizmu folianów, w tym mózgowy niedobór folianów (cerebral folate deficiency, CFD), mogą odgrywać istotną rolę patofizjologiczną u części pacjentów z ASD. Etiologię CFD w ASD przypisano antygenom FRAA w 83% przypadków (z zachowaniem spójności między badaniami) oraz dysfunkcji mitochondriów w 43%. W dwóch badaniach stwierdzono istotną odwrotną korelację między wyższymi mianami antygenów FRAA w surowicy a niższymi stężeniami 5-MTHF w płynie mózgowo-rdzeniowym. Jednocześnie analiza badań wskazuje, że interwencje ukierunkowane na metabolizm folianów nie wykazują jednolitej skuteczności w całej populacji ASD. Częstość występowania: - ASD u osób z CFD wyniosła 44% (21%, 70%) CI 95%; p<0,01; Q Cochрана 16,14; I² = 75%; LFK = 2,57^T; N=5 badań - CFD w ASD wyniosła 38% (11%, 71%) CI 95; p<0,01; Q Cochрана 85,50; I² = 92%, LFK = 4,20^T; N=8 badań W przypadku osób z ASD i CFD metaanaliza wykazała poprawę po leczeniu d,l-leukoworyną w zakresie ogólnych objawów ASD (67%), drażliwości (58%), ataksji (88%), objawów	W większości badań włączonych do przeglądu systematycznego opisano łagodne lub brak działań niepożądanych w ramach terapii d,l-leukoworyną. Były to pobudzenie, ból brzucha, krew w stolcu, biegunka/ zaparcia, spadek apetytu, dezorientacja, depresja, suchość w ustach, zwiększone pragnienie, niestabilność emocjonalna i zachowania agresywne. W badaniach kontrolowanych placebo działania niepożądane były podobne u osób leczonych i nieleczonych. W dwóch badaniach stosowano d,l-leukoworynę przez okres do 2 lat bez istotnych działań niepożądanych. W dwóch innych badaniach stosowano d,l-leukoworynę przez rok bez istotnych działań niepożądanych.

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
		piramidowych (76%), zaburzeń ruchowych (47%) i padaczki (75%). Wyniki porównania występowania częstości odpowiedzi na leczenie d.l-leukoworyną pacjentów z CFD z ASD lub bez ASD (poprawa neurologiczna: ataksją, objawy piramidowe, padaczka, drażliwość, zaburzenia ruchowe) Dzieci z ASD: • autyzm 67% (43%, 87%); CI 95%; $p<0,01$; QCochrana 9,23; N=6 badań • drażliwość 58% (40%, 76%); CI 95%; $p<0,01$; QCochrana 2,23; N=3 badania • ataksja 88% (75%, 97%); CI 95%; $p<0,01$; QCochrana; N=5 badań • objawy piramidowe 76% (19%, 100%) CI 95%; $p<0,01$; QCochrana 13,83; $I^2 = 75\%$, LFK = 2,27^T; N=4 badania • zaburzenia ruchowe 47% (20%, 75%); CI 95%; $p<0,01$; QCochrana 3,85; N=4 badania • padaczka 47% (54%, 91%); CI 95%; $p<0,01$; QCochrana 4,48; N=5 badań Dzieci bez ASD • drażliwość 47% (0%, 100%); CI 95%; $p<0,01$; QCochrana 12,11, $I^2 = 84\%$, LFK = -5,54^T; N=2 badań • ataksja 72% (24%, 100%); CI 95%; $p<0,01$; QCochrana 5,82; N=2 badania • objawy piramidowe 33% (0%, 100%); CI 95%; $p<0,01$; QCochrana 13,41; $I^2 = 92\%$, N=2 badania • zaburzenia ruchowe 18% (1%, 46%); CI 95%; $p<0,01$; QCochrana 2,07; N=3 badania • padaczka 54% (0%, 100%); CI 95%; $p<0,01$; QCochrana 12,90; $I^2 = 77\%$, LFK= -2,31^T; N=4 badania	

Tabela 7.Charakterystyka badań oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa włączonych do analizy dodatkowej

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
Ahmadabadi 2025 <u>Źródło finansowania:</u> Brak danych <u>Konflikt interesów:</u> Brak konfliktu interesów	Typ badania: opis przypadku Populacja: N=1 Pacjentka z mutacją w genie FOLR1 Interwencja: Suplementacja kwasem folinowym w dawce 15 mg oraz levetiracetam Okres obserwacji: Interwencja szpitalna po identyfikacji mutacji genu FOLR1, brak danych o okresie obserwacji	Cela badania: Rola badań genetycznych w diagnozowaniu CFD i wyznaczaniu skutecznych strategii leczenia, w tym terminowego stosowania kwasu folinowego w celu łagodzenia deficytów neurologicznych związanych z zaburzeniami transportu kwasu foliowego. Opis przypadku: 10-letnia dziewczynka z diagnozą CFD z powodu patogenicznej mutacji w genie FOLR1, która upośledza transport kwasu foliowego przez barierę krew-mózg. Pacjentka, która rozwijała się prawidłowo we wczesnym dzieciństwie, doświadczyła regresji rozwoju i napadów padaczkowych opornych na leczenie po ukończeniu czwartego roku życia. Pomimo leczenia wieloma lekami przeciwpadaczkowymi, napady padaczkowe pozostały niekontrolowane. Badania genetyczne z wykorzystaniem sekwencjonowania całego eksomu potwierdziły mutację FOLR1, co doprowadziło do rozpoczęcia suplementacji kwasem folinowym. Wyniki leczenia: Po leczeniu pacjentka wykazała szybką poprawę kliniczną i zmniejszenia napadów o 50%	Brak informacji

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
Wang 2024 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> National Key R&D Program of China (No. 2021YFC1005305) and the Sichuan Province Science and Technology Support Program (No. 2023NSFSC1492) <u>Konflikt interesów:</u> Brak konfliktu interesów	Typ badania: seria przypadków Populacja: N=2 Pacjenci z mutacją w genie FOLR1 Interwencja: Suplementacja kwasem folinowym w stopniowo zwiększanej dawce od 3 mg/kg/dobę do 5 mg/kg/dobę oraz levetiracetam Okres obserwacji: Interwencja szpitalna po identyfikacji mutacji genu FOLR1, brak danych o okresie obserwacji	Cel badania: Wyjaśnienie cech klinicznych, podejścia diagnostycznego oraz wyników terapeutycznych u rodzeństwa z CFD spowodowanym wariantami <i>FOLR1</i>, znaczenie wczesnej diagnozy i leczenia. Opis przypadków: Rodzeństwo z CFD spowodowanym nowym wariantem genu <i>FOLR1</i>. Stwierdzono nieuleczalną padaczkę, regresję rozwoju i ataksję, a u młodszego pacjenta rozwinął się autyzm. Pacjent 1 Chłopiec urodzony zdrowy, wystąpił wyraźny regres rozwoju w wieku 3 lat. Wydawał się niestabilny na nogach i miał skłonność do upadków, a następnie ataksji, postępujących zaburzeń mowy, osłabienia motoryki dużej i małej, ogólnego hipotonii i apatii. W wieku 8 lat, zdiagnozowano hipotonię i ataksję. Występowały również napady miokloniczne (kilka serii dziennie). Pacjent 2 Dziewczynka urodzona zdrowa. W wieku 3 lat wystąpił poważny regres rozwoju motorycznego, brak umiejętności skoku do przodu, problemy z równowagą, koordynacją ruchową i tendencje do nadpobudliwości. Stopniowo występował u niej regres poznawczy, osłabiona ekspresja językowa, zachowania infantylne, ataksja i chwiejny chód. W wieku 5 lat i 8 miesięcy zdiagnozowano hipotonię i ataksję. Występowały u niej napady miokloniczne (dziesiątki ataków dziennie) Wyniki leczenia: Częstość napadów zmniejszyła się, a komunikacja językowa uległa pewnej poprawie w porównaniu z okresem sprzed leczenia, chociaż nadal wykazują istotne opóźnienie rozwojowe w stosunku do swoich rówieśników. Konkluzja autorów Ze względu na krótki czas trwania leczenia, konieczne jest długoterminowe, zaplanowane leczenie i ciągła obserwacja jego skuteczności.	Brak danych
Zhang 2020 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Hunan Provincial Natural Science Foundation of China (No. 2020JJ5946) and National Natural Science Foundation of China (No. 81801297; No. 81771408). <u>Konflikt interesów:</u> Brak konfliktu interesów	Typ badania: opis przypadku Populacja: N=1 Pacjent z mutacją w genie FOLR1 Interwencja: Suplementacja kwasem folinowym w stopniowo zwiększanej dawce od 3 mg/kg/dobę do 5 mg/kg/dobę oraz levetiracetam Okres obserwacji: Interwencja szpitalna po identyfikacji mutacji genu FOLR1, brak danych o okresie obserwacji	Cel badania: przedstawienie i scharakteryzowanie pierwszego opisanego przypadku pacjenta z Chin z mózgowym niedoborem folianów (CFD) spowodowanym nową mutacją genu FOLR1 Opis przypadku: Pacjent urodzony zdrowy, u którego w wieku 2 lat rozpoczęły się napady padaczkowe z wysoką gorączką, badania ujawniły rozwój encefalomalacji, martwicy wielowarstwowej w wielu płatach mózgu oraz zanik mózdzku. W kolejnych latach pojawiały się kolejne, podobne objawy. U pacjenta klinicznie występowało globalne opóźnienie rozwoju, niewyraźna mowa, nadpobudliwość, ślinotok, trudności w kontrolowaniu zachowania, niestabilny chód i hipotonia. Zdiagnozowano mutację w genie FOLR1, a tym samym niedobór 5-MTHF w płynie mózgowo-rdzeniowym, co stanowiło główną przyczynę objawów u pacjenta. Wyniki leczenia: Po dożylnym i doustnym leczeniu folinianem wapnia, stężenia 5-MTHF w płynie mózgowo-rdzeniowym powróciły do normy, a objawy napadów ustąpiły.	Brak danych

5.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Rejestracja FDA

W marcu 2026 r. FDA zatwierdziła rozszerzone stosowanie tabletek Wellcovorin zawierających folinian wapnia w leczeniu mózgowego niedoboru kwasu foliowego u dorosłych i dzieci z potwierdzonym wariantem genu receptora folianowego 1 (CFD-FOLR1)⁴. W USPI (odpowiednik ChPL) przedstawiono następujące dane kliniczne:

- Do 2024 r. opisano 46 pacjentów z FOLR1-CFTD leczonych leukoworyną (część przypadków powtarzała się w publikacjach).
- U 27 (59%) stosowano wyłącznie leczenie doustne, rozpoczynane w wieku od 2 miesięcy do 33 lat.
- Dawka początkowa wynosiła 0,5–3 mg/kg/dobę (najczęściej 2 mg/kg), a u większości pacjentów maksymalna dawka nie przekraczała 6 mg/kg/dobę.
- Poprawę neurologiczną odnotowano u 24/27 pacjentów (m.in. zmniejszenie napadów i poprawa funkcji motorycznych oraz komunikacji), natomiast u 3 nie obserwowano poprawy lub występowała regresja.
- Pomiary stężenia 5-MTHF w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF) wykonywano w różnych, nieokreślonych punktach czasowych u poszczególnych pacjentów, przy czym w większości przypadków czas ten klasyfikowano jako przed lub po rozpoczęciu leczenia. W podgrupie 27 pacjentów z FOLR1-CFTD, którzy otrzymywali wyłącznie leukoworynę doustnie, stężenia 5-MTHF przed leczeniem były bardzo niskie (<10 nmol/l u 17 z 21 pacjentów z obserwowanymi stężeniami) w porównaniu z raportowanymi zakresami referencyjnymi od 40 do 240 nmol/l. W podgrupie 7 pacjentów stężenia 5-MTHF w płynie mózgowo-rdzeniowym mierzono zarówno przed, jak i po rozpoczęciu leczenia leukoworyną. U wszystkich 7 pacjentów zaobserwowano wzrost stężenia 5-MTHF w płynie mózgowo-rdzeniowym po rozpoczęciu leczenia, a u 5 pacjentów osiągnięto normalizację powyżej 40 nmol/l.

ChPL Calciumfolinat-Ebewe

Folinian wapnia wskazany jest w celu zmniejszenia toksyczności i neutralizowania działania antagonistów kwasu foliowego, takich jak metotreksat stosowany w terapii cytotoksycznej oraz w przypadku przedawkowania antagonistów kwasu foliowego (metotreksat, trimetreksat, trimetoprim, pirymetamina), u dorosłych i dzieci.

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.

Działania niepożądane występują rzadko (bezsennaść, pobudzenie i depresja po podaniu dużych dawek, zwiększenie częstości napadów drgawkowych u chorych na padaczkę, zaburzenia żołądkowo-jelitowe po podaniu dużych dawek) lub bardzo rzadko (reakcje alergiczne).

Folinian wapnia jest źródłem zredukowanego H-4 folinianu. W ten sposób przełamuje on blokadę antagonistów folinianu i dostarcza źródło innej formy koenzymu kwasu foliowego.

5.4. Podsumowanie

Odnaleziono łącznie 5 publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy.

W odniesieniu do wskazania toksoplazmoza wrodzona odnaleziono jedną publikację – przegląd systematyczny bez metaanalizy (Silva Santos 2025), obejmujący 12 badań pierwotnych (N=831), oceniający skuteczność schematów leczenia opartych na pirymetaminie i sulfadiazynie w skojarzeniu z folinianem wapnia w zakresie wpływu leczenia na redukcję ryzyka trwałego ubytku słuchu. Badanie potwierdza skuteczność terapii w ograniczaniu powikłań (zwłaszcza ubytku słuchu), pod warunkiem jej wczesnego wdrożenia, natomiast folinian wapnia stanowi element wspomagający poprawiający bezpieczeństwo leczenia poprzez zmniejszenie ryzyka działań niepożądanych związanego z leczeniem pirymetaminą (redukcji mielotoksyczności - supresji szpiku), bez wpływu na skuteczność przeciwpasożytniczą.

W odniesieniu do wskazania hiperhomocysteinemia związana z wrodzonymi chorobami o charakterze defektów metabolicznych nie odnaleziono nowych dowodów potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia folinianem wapnia.

⁴ [FDA Approves First Treatment for Patients with Cerebral Folate Transport Deficiency | FDA](#)

W odniesieniu do nowego wskazania: mózgowego deficytu kwasu foliowego (CFD) zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny z metaanalizą (Rossignol 2021). Metaanaliza sugeruje współwystępowanie CFD i ASD oraz możliwość uzyskania poprawy klinicznej po suplementacji d,l-leukoworyną u części chorych (zarówno w zakresie objawów ASD, jak i wybranych objawów neurologicznych), jednak wiarygodność tych oszacowań ograniczają szerokie przedziały ufności, bardzo wysoka heterogeniczność oraz sygnały możliwej asymetrii publikacyjnej, co utrudnia uogólnienie wyników na całą populację pacjentów z ASD. Należy mieć na uwadze, że folinian wapnia zgodnie z wytycznymi CNS 2026 nie jest wskazany do rutynowego stosowania u osób z autyzmem lub innymi zaburzeniami neurorozwojowymi. Przegląd systematyczny został uzupełniony o nieliczne doniesienia obserwacyjne (opisy/serie przypadków Ahmadabadi 2025, Wang 2024, Zhang 2020) dotyczące genetycznej postaci CFD związanej z wariantami FOLR1. Dane są spójne, co do efektu klinicznego i wskazują, że folinian wapnia może prowadzić do poprawy klinicznej i biochemicznej, szczególnie w zakresie kontroli napadów padaczkowych i funkcji neurologicznych. Największą korzyść obserwowano po wczesnym rozpoznaniu (badania genetyczne) i szybkim wdrożeniu leczenia.

Według opinii ekspertów folinian wapnia jest aktywnym metabolitem kwasu foliowego, stanowiącym zredukowane źródło folianów, które może omijać zaburzenia metabolizmu folianów. W kontekście CFD działanie to ma znaczenie patofizjologiczne, ponieważ umożliwia kompensację niedoboru 5-MTHF w OUN. Standardowe dawki w analizowanym wskazaniu wynoszą ok. 5 mg/dobę do 15 mg/dobę.

Dane rejestracyjne wskazują, że folinian wapnia jest lekiem o dobrze udokumentowanym i korzystnym profilu bezpieczeństwa, z rzadkimi i najczęściej łagodnymi działaniami niepożądanymi, jednak jego stosowanie wymaga uwzględnienia ryzyka maskowania niedoboru witaminy B12 oraz potencjalnych interakcji z antagonistami kwasu foliowego. Może być stosowany m.in. w leczeniu stanów niedoboru kwasu foliowego, których nie da się skorygować dietą, w dawce 5 mg/dobę (maksymalnie 15 mg/dobę). Podkreśla się konieczność wykluczenia niedoboru witaminy B12, ponieważ folinian wapnia może maskować niedokrwistość złośliwą i inne niedokrwistości megaloblastyczne z niedoboru B12, co ma znaczenie w diagnostyce różnicowej pacjentów z objawami neurologicznymi. Działania niepożądane występują rzadko (m.in. bezsenność, niepokój i depresja po dużych dawkach, zaburzenia żołądkowo-jelitowe po dużych dawkach, wzrost częstości napadów u epileptyków) lub bardzo rzadko (reakcje alergiczne), przy czym w dokumentacji wskazano, że nie można wykluczyć udziału folinianu wapnia w przypadkach SJS/TEN raportowanych w skojarzeniu z innymi lekami.

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

W latach 2022–2025 produkty lecznicze zawierające folinian wapnia zrefundowano u łącznie 152 pacjentów, z czego najwięcej dotyczyło toksoplazmozy wrodzonej (71; 47%), następnie toksoplazmozy ocznej (30; 20%) oraz toksoplazmozy OUN u osób z HIV (24; 16%). Liczba pacjentów była najwyższa w 2023 r. (49), a potem uległa spadkowi (46 w 2024 r., 37 w 2025 r.).

W zakresie liczby opakowań z wydaną zgodą na refundację, łącznie było ich 2363, przy wyraźnym wzroście w czasie: 166 (2022), 440 (2023), 853 (2024) oraz 904 (2025). W zakresie udziałów zdecydowanie dominowało wskazanie mózgowy niedobór kwasu foliowego (1120; 47%), dalej hiperhomocysteinemia (465; 20%) i toksoplazmoza wrodzona (428; 18%).

Na uwagę zasługuje fakt, że w 2025 roku wskazanie mózgowy niedobór kwasu foliowego odpowiadało za około 65% liczby refundowanych opakowań, mimo że stanowiło jedynie około 5% populacji ogólnej stosującej folinian wapnia w ramach importu docelowego.

W zakresie liczby opakowań, największy udział miał produkt leczniczy Leucovorin (1623; 69%), następnie Calciumfolinat Ebewe (311; 13%) i Calciumfolinat Hexal (272; 11%). Warto również zaznaczyć, że odnotowano wyraźny wzrost udziału Leucovorinu w czasie – od 35% w 2022 r. do ponad 88% w 2025 r.

Koszty jednostkowe, tj. za tabletkę/kapsułkę 15 mg, analizowanych produktów istotnie się różnią (od ok. 5,8 PLN dla Citifolin do ponad 66 PLN dla Leucovorin), co wskazuje na ponad 10-krotne zróżnicowanie.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 8. Podsumowanie danych dotyczących populacji stosującej produkty lecznicze zawierające folinian wapnia sprowadzane w ramach importu docelowego za okres 2022-2025 r.

Parametr	Wskazanie	2022	2023	2024	2025	Razem
Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach	Deficyt syntazy metioninowej	-	-	1	1	2
	Deficyt kobalaminy C	-	-	2	2	4
	Mózgowy niedobór kwasu foliowego	-	1	4	2	7
	Hiperhomocysteinemia	4	3	3	4	14
	Toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia wirusem HIV	-	8	9	7	24
	Toksoplazmoza oczna	2	11	9	8	30
	Toksoplazmoza wrodzona	14	26	18	13	71
	Razem	20	49	46	37	152
Liczba opakowań z wydaną zgodą na refundację	Deficyt kobalaminy C	-	-	6	6	12
	Deficyt syntazy metioninowej	-	-	6	7	13
	Toksoplazmoza oczna	5	59	31	34	129
	Toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia wirusem HIV	-	78	56	62	196
	Toksoplazmoza wrodzona	110	162	96	60	428
	Hiperhomocysteinemia	51	93	171	150	465
	Mózgowy niedobór kwasu foliowego	-	48	487	585	1120
	Razem	166	440	853	904	2363

Tabela 9. Liczba opakowań z wydaną zgodą na refundację za okres 2022-2025 r.

Produkt leczniczy	2022	2023	2024	2025	Razem
Folca	-	-	1	1	2
Leucorin	-	1	1	10	12
Citofolin	-	-	9	9	18
Biovorin	-	-	7	13	20
Leucovorin Calcium	12	12	2	8	34
Rescuvolin	-	9	23	5	37
Calciumfolinat Hospira	17	23	-	-	40
Calciumfolinat Hexal	76	107	89	-	272
Calciumfolinat Ebewe	6	136	104	65	311
Leucovorin	61	152	617	793	1623
Razem	172	440	853	904	2369

Tabela 10. Koszt produktów leczniczych zawierających folinian wapnia sprowadzanych w ramach importu docelowego

Nazwa*	Postać / dawka	Wielkość opakowania	CH [PLN]**	CHB [PLN]	CD [PLN]	PO	Koszt dla pacjenta [PLN]***	Koszt dla płatnika publicznego [PLN]	Cena za 1 tabletkę/kapsułkę - koszt dla płatnika publicznego [PLN]
Citifolin	tabletki 15 mg	10	46,83	50,58	61,08	ryczałt	3,2	57,88	5,79
Folca	tabletki 15 mg	100	550,00	594,00	623,39	ryczałt	3,2	620,19	6,20
Leucorin	tabletki 15 mg	20	105,00	113,40	128,52	ryczałt	3,2	125,32	6,27
Rescuvolin	tabletki 15 mg	20	234,96	253,76	273,79	ryczałt	3,2	270,59	13,53
Calciumfolinat Ebewe	kapsułki 15 mg	20	399,18	431,11	456,02	ryczałt	3,2	452,82	22,64
Calciumfolinat Hexal	kapsułki 15 mg	30	801,28	865,38	900,54	ryczałt	3,2	897,34	29,91
Leucovorin	tabletki 15 mg	10	587,88	634,91	665,42	ryczałt	3,2	662,22	66,22
Źródło	Ministerstwo Zdrowia (raporty ZSMOPL)		Ustawa o refundacji: art. 2 pkt 5a (lek +8% VAT)		Ustawa o refundacji: art. 7 ust. 4 i ust. 7	Ustawa o refundacji: art. 39 ust. 1, art. 6 ust. 2 pkt 2, art. 6 ust. 6	Ustawa o refundacji: art. 6 ust. 1, art. 15 ust. 9		

* W przypadku produktów leczniczych Leucovorin Calcium, Biovorin oraz Calciumfolinat Hospira MZ nie posiadało danych dotyczących ich cen.

** szacunkowe ceny netto sprzedaży produktów do apteki, zawierające marżę hurtową (pismo znak PLD.45340.2589.2025.1.KB z dnia 22.12.2025 r.).

*** Żadne z opakowań nie przekroczyło 30 DDD, 1 DDD odpowiada 60 mg kwasu foliowego, Źródło: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=V03AF03

W oszacowaniach wpływu na wydatki wykorzystano dane przekazane przez MZ za 2025 r. i przyjęto, że:

- liczebność pacjentów oraz liczba opakowań nie ulegną zmianie (szczegóły: Tabela 8),
- w każdym ze wskazań uwzględniono te same udziały poszczególnych prezentacji, jak w populacji ogółem (szczegóły: Tabela 9). W przypadku dwóch produktów leczniczych (Leucovorin Calcium, Biovorin)

zrefundowanych w 2025 r. MZ nie posiadało danych dotyczących ich cen, zatem przyjęto, że ich koszt będzie równy kosztom najdroższego produktu leczniczego za jednostkę tj. Leucovorin,

- koszty oraz udziały produktów leczniczych zawierających folinian wapnia nie ulegną zmianie,
- w przypadku wskazania deficyt reduktazy syntazy metioniny, dla którego został złożony 1 wniosek o wydanie zgody na refundację produktu leczniczego zawierającego folinian wapnia dla pacjenta pediatrycznego przyjęto, że liczba opakowań będzie odpowiadała zużyciu dla wskazania deficyt syntazy metioninowej.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Oszacowanie kosztów folianów wapnia w kolejnym roku refundacji

Status	Wskazanie	Refundacja w 2025 r.		Oszacowanie kosztów na kolejny rok refundacji	
		Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach	Liczba opakowań	Liczba opakowań*	Koszt dla płatnika publicznego [PLN]
Obecnie refundowane	Deficyt kobalaminy C	2	6	6	3 797,97
	Deficyt syntazy metioninowej	1	7	7	4 430,97
	Toksoplazmoza oczna	8	34	34	21 521,85
	Toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia wirusem HIV	7	62	62	37 979,73
	Toksoplazmoza wrodzona	13	60	60	39 245,73
	Hiperhomocysteinemia	4	150	150	94 949,34
	Mózgowy niedobór kwasu foliowego	2	585	585	370 302,41
	Razem	37	904	904	572 228,00
Nowe wskazanie	Deficyt reduktazy syntazy metioniny	1	0	7**	4 430,97
Razem		-	-	911	576 658,97

*Liczbę opakowań w kolejnym roku refundacji oszacowano na podstawie danych MZ za 2025 r.

** Liczbę opakowań określono na podstawie danych dla wskazania deficyt syntazy metioninowej

Oszacowany wpływ na wydatki wyniesie około 0,6 mln PLN w ciągu roku, z czego koszt 0,5 mln PLN (88%) ponoszony jest na produkt leczniczy Leucovorin, tj. produkt o najwyższym koszcie za tabletkę spośród wszystkich dotychczas sprowadzonych leków. Największy udział w kosztach ma wskazanie mózgowy niedobór kwasu foliowego wynoszący około 64% (0,37 mln PLN), pomimo niewielkiej liczebności pacjentów (2).

Największy udział w liczbie opakowań i kosztach w przypadku mózgowego niedoboru kwasu foliowego, mimo niewielkiej liczby pacjentów, wynika z istotnie wyższego dawkowania w tym wskazaniu w porównaniu do pozostałych. Na co wskazuje opinia eksperta klinicznego:

- w przypadku defektu cblC oraz niedoboru syntazy metioniny (tj. defektów cblG, cblE lub MTR) stosowane są relatywnie niskie dawki: 400 µg/dobę lub 5 mg jeden lub dwa razy w tygodniu,
- w mózgowym niedoborze kwasu foliowego stosowane są znacznie wyższe dawki, wynoszące 0,5–1 mg/kg m.c./dobę.

7. Kluczowe informacje

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2025 poz. 1461 ze zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2026 r., poz. 253 ze zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr OT.4211.17.2022⁵. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości⁶ oraz rekomendację Prezesa⁷ w zakresie refundacji w ramach importu docelowego dla wskazań: toksoplazmoza wrodzona, oczna, OUN w przebiegu HIV oraz hiperhomocysteinemia. Obecne zlecenie obejmuje szerszą grupę produktów zawierających folinian wapnia, doprecyzowanie wskazania hiperhomocysteinemii jako związanej z wrodzonymi defektami metabolicznymi (w tym defektem kobalaminy C, syntazy metioninowej oraz reduktazy syntazy metioniny) oraz nowe wskazanie: mózgowego niedoboru kwasu foliowego.

Wytyczne kliniczne

W wyniku wyszukiwania aktualizującego zidentyfikowano nowe wytyczne kliniczne w obszarze toksoplazmozy, obejmujące dokumenty AGG 2023 dotyczące postępowania u kobiet ciężarnych, aktualny międzynarodowy konsensus TITAN 2025 w zakresie toksoplazmozy ocznej oraz wytyczne dotyczące postępowania u pacjentów z HIV: PTN AIDS 2025, EACS 2025, NIH OARAC 2025–2026, NIL NPZ 2024. Nowe wytyczne w sposób spójny wskazują na leczenie toksoplazmozy opartej na skojarzeniu pirymetaminy, sulfadiazyny i kwasu folinowego lub alternatywnie trimetoprimu z sulfametoksazolem (TMP-SMX), podkreślając znaczenie odpowiedniego monitorowania leczenia oraz stosowania profilaktyki pierwotnej i wtórnej u pacjentów z immunosupresją. W przypadku toksoplazmozy ocznej aktualne rekomendacje wskazują na rosnącą rolę schematów opartych na TMP-SMX oraz konieczność indywidualizacji decyzji terapeutycznych.

W odniesieniu do toksoplazmozy wrodzonej nowe wytyczne pozostają zgodne z wcześniejszymi rekomendacjami, wskazując na stosowanie spiramycyny w pierwszym tryestrze ciąży oraz terapii skojarzonej pirymetaminą, sulfadiazyną i kwasem folinowym w późniejszych etapach ciąży lub w przypadku zakażenia płodu. Podkreśla się konieczność stosowania folinianu wapnia zamiast kwasu foliowego oraz ściśle monitorowanie działań niepożądanych leczenia.

Nie zidentyfikowano nowych, opublikowanych wytycznych dotyczących hiperhomocysteinemii.

W zakresie mózgowego niedoboru kwasu foliowego zidentyfikowano zalecenia NORD 2019 oraz stanowisko Child Neurology Society (CNS 2026). Odnaleziony raport NORD 2019 wskazuje, że podstawą leczenia jest stosowanie folinianu wapnia, przy czym wczesne wdrożenie terapii wpływa na poprawę rokowania. Dodatkowo rozważa się dietę bezmleczną jako element leczenia wspomagającego. Zgodnie ze stanowiskiem CNS 2026, folinian wapnia jest wskazany w wybranych ultrazadkach zaburzeniach metabolizmu lub transportu folianów w OUN, w tym w mózgowym niedoborze folianów.

Opinie ekspertów klinicznych

Toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza OUN w przebiegu HIV

W standardowych schematach leczenia toksoplazmozy (pirymetamina+sulfonamid) folinian jest podawany obowiązkowo jako ochrona przed supresją szpiku wywołaną pirymetaminą (antagonista reduktazy dihydrofolianowej). Bez folinianu rośnie ryzyko ciężkich powikłań hematologicznych i przerwania terapii. Najczęstsze działania niepożądane obejmują neutropenię, niedokrwistość megaloblastyczną oraz trombocytopenię, które mogą wymagać przerwania terapii lub hospitalizacji. Zastosowanie kwasu folinowego pozwala ominąć blokadę enzymatyczną wywołaną przez pirymetaminę i skutecznie zapobiega mielotoksyczności, bez zmniejszania skuteczności leczenia przeciwpasożytniczego. Wysoka biodostępność sprawia, że podanie formy doustnej wpływa na łatwiejsze stosowanie, brak iniekcji, brak konieczności hospitalizacji. W leczeniu toksoplazmozy ocznej również preferowana jest forma doustna.

Hiperhomocysteinemia związana z wrodzonymi chorobami o charakterze defektów metabolicznych oraz mózgowy niedobór kwasu foliowego

Ekspertka podkreśla, że hiperhomocysteinemia nie stanowi odrębnej jednostki chorobowej, lecz jest odchyleniem laboratoryjnym, które może mieć charakter wtórny. W niniejszym raporcie oceniana jest hiperhomocysteinemia

⁵ [OT 4211 17 2022 Calciumfolinat Hexal BIP REOPTR.pdf](#)

⁶ [U 43 274 31102022 s 97 Calciumfolinat Hexal import.pdf](#)

⁷ [2022 11 28 Rekomendacja 100 2022 Calciumfolinat Hexal publikacja REOPTR.pdf](#)

związana z wrodzonymi chorobami o charakterze defektów metabolicznych. Z ocenianej technologii mogą skorzystać populacje z rozpoznaniem: defektu cblC, cblE, cblG, MTR oraz deficyt MTHFR. W Polsce występują pojedyncze przypadki z deficytem kobalaminy C, w pozostałych deficytach brak danych epidemiologicznych. Brak danych epidemiologicznych także dla mózgowego niedoboru kwasu foliowego. Są to choroby wrodzone i trwają do końca życia, stosowane technologie terapeutyczne stanowią leczenie objawowe, dlatego powinny być stosowane dożywotnio. Nie jest wskazane podawanie kwasu foliowego, ponieważ nie zapobiega to deplecji puli folianów u pacjenta i nieskutecznie obniża stężenie homocysteiny. W defekcie cblC oraz w deficycie syntazy metioniny (tj. w defekcie cbl G lub cbl E lub MTR) podaje się folinian wapnia w dawce: 400 µg/dzień albo 5 mg jeden lub dwa razy na tydzień. W mózgowym deficycie kwasu foliowego podaje się folinian wapnia w dawce 0,5 - 1 mg/kg m.c./dobę. Preferowaną drogą podania folinianu wapnia jest droga doustna, w razie braku możliwości jej wykorzystania zaleca się drogę pozajelitową. Alternatywnie może być używany metylofolian wapnia.

Alternatywne technologie medyczne

Aktualnie żadna alternatywna technologia medyczna, poza folinianem wapnia w postaci dożylniej, nie jest finansowana ze środków publicznych. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, preferowaną drogą podania folinianu wapnia jest droga doustna, natomiast w przypadkach braku możliwości jej zastosowania dopuszcza się podanie pozajelitowe.

Uwzględniając różnice w drodze podania oraz specyfikę stosowania preparatów sprowadzanych w ramach importu docelowego, uznano, że dostępne i refundowane opcje terapeutyczne zostały wyczerpane.

Wskazanie dowodów naukowych

W opracowaniu nr OT.4211.17.2022 odnaleziono pięć przeglądów systematycznych oraz 10 badań pierwotnych niższej jakości, w których wskazano na zastosowanie folinianu wapnia w leczeniu różnych postaci toksoplazmozy oraz wrodzonych wad metabolizmu, wskazujące na powszechne użycie folinianu w omawianych jednostkach chorobowych.

W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego nie odnaleziono nowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania folinianu wapnia w leczeniu toksoplazmozy ocznej, toksoplazmozy OUN w przebiegu zakażenia wirusem HIV oraz hiperhomocysteinemii związanej z wrodzonymi chorobami o charakterze defektów metabolicznych (w tym deficyt kobalaminy C, deficyt syntazy metioninowej, deficyt reduktazy syntazy metioniny). Odnaleziono jedną publikację – przegląd systematyczny bez metaanalizy (Silva Santos 2025), obejmujący 12 badań pierwotnych (N=831), oceniający skuteczność schematów leczenia toksoplazmozy wrodzonej opartych na pirymetaminie i sulfadiazynie w skojarzeniu z folinianem wapnia w redukcji ryzyka trwałego ubytku słuchu, gdzie jego rola polega przede wszystkim na ograniczaniu toksyczności hematologicznej leczenia przeciwpasożytniczego, a nie na bezpośrednim wpływie na skuteczność terapeutyczną.

W odniesieniu do nowego wskazania: mózgowy deficyt kwasu foliowego odnaleziono jeden przegląd systematyczny z metaanalizą (Rossignol 2021, Rossignol 2022-korekta) oceniający związek ASD (spektrum autyzmu) z mózgowym niedoborem folianów (CFD) oraz skuteczności terapii. Wyniki metaanalizy wskazują na współwystępowanie ASD i mózgowego niedoboru folianów, zarówno częstość ASD w populacji CFD (44%), jak i CFD w populacji ASD (38%) i sugerują potencjalne powiązanie patofizjologiczne tych jednostek. Zaburzenia metabolizmu folianów, w tym mózgowy niedobór folianów, mogą odgrywać rolę patofizjologiczną u części pacjentów z ASD, a leczenie leukoworyną może prowadzić do poprawy objawów w wybranych podgrupach pacjentów, jednak szerokie przedziały ufności, bardzo wysoka heterogeniczność badań oraz obecność asymetrii publikacyjnej ograniczają wiarygodność i możliwość uogólnienia tych oszacowań. W przypadku pacjentów z ASD trzeba mieć na względzie wytyczne CNS 2026, w których podkreśla się, że folinian wapnia nie jest wskazany do rutynowego stosowania u osób z autyzmem lub innymi zaburzeniami neurorozwojowymi.

Przegląd systematyczny został uzupełniony o nieliczne doniesienia obserwacyjne (opisy/serie przypadków) dotyczące genetycznej postaci CFD związanej z wariantami FOLR1. Dane są spójne, co do efektu klinicznego i wskazują, że folinian wapnia może prowadzić do poprawy klinicznej i biochemicznej, szczególnie w zakresie kontroli napadów padaczkowych i funkcji neurologicznych. Największą korzyść obserwowano po wczesnym rozpoznaniu (badania genetyczne) i szybkim wdrożeniu leczenia.

W marcu 2026 r. FDA zatwierdziła rozszerzone stosowanie tabletek Wellcovorin zawierających folinian wapnia w leczeniu mózgowego niedoboru kwasu foliowego u dorosłych i dzieci z potwierdzonym wariantem genu receptora folianowego 1 (CFD-FOLR1)⁸.

Folinian wapnia jest lekiem o dobrze udokumentowanym i korzystnym profilu bezpieczeństwa, z rzadkimi i najczęściej łagodnymi działaniami niepożądanymi, jednak jego stosowanie wymaga uwzględnienia ryzyka

⁸ [FDA Approves First Treatment for Patients with Cerebral Folate Transport Deficiency | FDA](#)

maskowania niedoboru witaminy B12 oraz potencjalnych interakcji z antagonistami kwasu foliowego. Może być stosowany m.in. w leczeniu stanów niedoboru kwasu foliowego, których nie da się skorygować dietą. Podkreśla się konieczność wykluczenia niedoboru witaminy B12, ponieważ folinian wapnia może maskować niedokrwistość złośliwą i inne niedokrwistości megaloblastyczne z niedoboru B12, co ma znaczenie w diagnostyce różnicowej pacjentów z objawami neurologicznymi. Działania niepożądane występują rzadko (m.in. bezsenność, niepokój i depresja po dużych dawkach, zaburzenia żołądkowo-jelitowe po dużych dawkach, wzrost częstości napadów u epileptyków) lub bardzo rzadko (reakcje alergiczne).

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

W latach 2022–2025 produkty lecznicze zawierające folinian wapnia zrefundowano u łącznie 152 pacjentów, z czego najwięcej dotyczyło toksoplazmozy wrodzonej (71; 47%), następnie toksoplazmozy ocznej (30; 20%) oraz toksoplazmozy OUN u osób z HIV (24; 16%). Liczba pacjentów była najwyższa w 2023 r. (49), a potem uległa spadkowi (46 w 2024, 37 w 2025).

W zakresie liczby opakowań z wydaną zgodą na refundację, łącznie było ich 2363, przy wyraźnym wzroście w czasie: 166 (2022), 440 (2023), 853 (2024) oraz 904 (2025). W zakresie udziałów zdecydowanie dominowało wskazanie mózgowy niedobór kwasu foliowego (1120; 47%), dalej hiperhomocysteinemia (465; 20%) i toksoplazmoza wrodzona (428; 18%).

Na uwagę zasługuje fakt, że w 2025 roku wskazanie mózgowy niedobór kwasu foliowego odpowiadało za około 65% liczby refundowanych opakowań, mimo że stanowiło ono jedynie około 5% populacji ogólnej stosującej folinian wapnia w ramach importu docelowego.

W zakresie liczby opakowań, największy udział miał produkt leczniczy Leucovorin (1623; 69%), następnie Calciumfolinat Ebewe (311; 13%) i Calciumfolinat Hexal (272; 11%). Warto również zaznaczyć, że odnotowano wyraźny wzrost udziału Leucovorinu w czasie – od 35% w 2022 r. do ponad 88% w 2025 r. Koszty jednostkowe, tj. za tabletkę/kapsułkę 15 mg, analizowanych produktów istotnie się różnią (od ok. 5,8 PLN dla Citifolin do ponad 66 PLN dla Leucovorin), co wskazuje na ponad 10-krotne zróżnicowanie.

Oszacowany wpływ na wydatki wyniesie około 0,6 mln PLN w ciągu roku, z czego koszt w wysokości 0,5 mln PLN (88%) ponoszony jest na produkt leczniczy Leucovorin, tj. produkt o najwyższym koszcie za tabletkę spośród wszystkich dotychczas sprowadzonych leków. Największy udział w kosztach ma wskazanie mózgowy niedobór kwasu foliowego wynoszący około 64% (0,37 mln PLN), pomimo niewielkiej liczebności pacjentów (2).

Największy udział w liczbie opakowań i kosztach w przypadku mózgowego niedoboru kwasu foliowego, mimo niewielkiej liczby pacjentów, wynika z istotnie wyższego dawkowania w tym wskazaniu w porównaniu do pozostałych. Na co wskazuje opinia eksperta klinicznego:

- w przypadku defektu cblC oraz niedoboru syntazy metioniny (tj. defektów cblG, cblE lub MTR) stosowane są relatywnie niskie dawki: 400 µg/dobę lub 5 mg jeden lub dwa razy w tygodniu,
- w mózgowym niedoborze kwasu foliowego stosowane są znacznie wyższe dawki, wynoszące 0,5–1 mg/kg m.c./dobę.

Powyższe obliczenia charakteryzują się ograniczeniami, bowiem wykorzystano dane MZ za ostatni rok (2025), brak jest jednak bardziej wiarygodnych danych. Kolejnym ograniczeniem jest niepewność co do przyszłej ceny produktów leczniczych zawierających folinian wapnia.

8. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Ahmadabadi 2025	Ahmadabadi F, at all. A Case of Cerebral Folate Deficiency due to FOLR1 Mutation in a 10- Year-Old Girl: Clinical Presentation and Treatment Outcomes. Clinical Case Reports, 2025; 13:e71316 https://doi.org/10.1002/ccr3.71316
Rossignol 2021	Rossignol DA, Frye RE. Cerebral Folate Deficiency, Folate Receptor Alpha Autoantibodies and Leucovorin (Folinic Acid) Treatment in Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. J. Pers. Med. 2021, 11, 1141. https://doi.org/10.3390/jpm11111141
Silva Santos 2025	Silva Santor RM, at all. The effectiveness of congenital toxoplasmosis treatment in minimizing hearing loss: A systematic review. Science Progress 2025, Vol. 108(2) 1–22. DOI: 10.1177/00368504251320834
Wang 2024	Wang, at all. Case Report: Cerebral folate deficiency caused by FOLR1 variant. Front. Pediatr. 12:1434209. doi: 10.3389/fped.2024.1434209
Zhang 2020	Zhang, at all. First case report of cerebral folate deficiency caused by a novel mutation of FOLR1 gene in a Chinese patient. BMC Medical Genetics (2020) 21:235 https://doi.org/10.1186/s12881-020-01162-3

Rekomendacje kliniczne

PTN AIDS 2025	Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS. Zasady opieki nad osobami żyjącymi z HIV. Zalecenia PTN AIDS 2025. Warszawa–Kraków: PTN AIDS; 2025. e-ISBN: 978-83-67471-39-8. https://ptnaids.pl/wp-content/uploads/2025/06/Rekomendacje_PTNAIDS_2025_2.pdf (dostęp: 09.02.2026 r.)
NIL NPZ 2024	Albrecht P, Hryniewicz W, Kuch A, Skoczyńska A, Zajkowska J. „Rekomendacje postępowania w zakażeniach ośrodkowego układu nerwowego – leczenie, profilaktyka, nadzór nad zakażeniami”. Narodowy Instytut Leków, NPZ, Warszawa 2024. ISBN: 978-83-949636-9-9.
EACS 2025	European AIDC Clinical Society, Toxoplasma gondii Encephalitis, https://eacs.sanfordguide.com/en/eacs-hiv/eacs-section4/ois/toxoplasma-gondii-encephalitis [dostęp: 09.02.2026 r.].
NIH OARAC 2025	Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents With HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents With HIV. National Institutes of Health, HIV Medicine Association, and Infectious Diseases Society of America. https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection [dostęp: 09.02.2026 r.]. https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-oi/guidelines-adult-adolescent-oi.pdf [dostęp: 09.02.2026 r.].
NIH OARAC 2026	Panel on Opportunistic Infections in Children With and Exposed to HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Children With and Exposed to HIV. Department of Health and Human Services. https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/pediatric-opportunistic-infection [dostęp: 09.02.2026 r.]. https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/pediatric-oi/guidelines-pediatric-oi.pdf [dostęp: 09.02.2026 r.].
TITAN Consensus 2025	Putera I. et al., Controversy and consensus on the management of ocular toxoplasmosis: A joint statement by the Asia-Pacific Society of Ocular Inflammation and Infection (APSIOI), the Asia-Pacific Vitreo-Retina Society (APVRS), the Academy of Asia-Pacific Professors of Ophthalmology (AAPPO) and The Infectious Uveitis Treatment Algorithm Network (TITAN) Group, Asia-Pacific Journal of Ophthalmology 14 (2025) 100244, https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2162098925001112 [dostęp: 09.02.2026 r.].
Standardy medyczne 2018	Niezgoda A. i in., Standard postępowania w toksoplazmozie wrodzonej, Standardy Medyczne/Pediatrica, 2018, T. 15, 521-529, https://standardy.pl/artykuly/id/1426 [dostęp: 09.02.2026 r.].
NORD 2019	https://rarediseases.org/?s=Cerebral+Folate+Deficiency&rdb-search=true&post_type%5B%5D=rare-diseases&post_type%5B%5D=gard-rare-disease
CNS 2026	https://www.childneurologysociety.org/community/advocacy/position-statements/cns-position-statement-on-leucovorin-use-in-autism-and-related-disorders/

Pozostałe publikacje

ChPL
Calciumfolinat
EBEWE

Charakterystyka Produktu Leczniczego Calciumfolinat EBEWE źródło: [Medikamente Info Austria](#)
[dostęp 22.04.2026 r.]

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 06.05.2026 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 29.09.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#52	Search: #49 OR #50 Filters: from 2022/9/29 - 2026/4/22	3
#51	Search: #49 OR #50	40
#50	Search: #46 AND #48	11
#49	Search: #46 AND #47	30
#48	Search: ("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 analiz*[Title/Abstract] OR "meta analyt*[Title/Abstract] OR "metaanalys*[Title/Abstract] OR "metaanalysz*[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])	1 170 711
#47	Search: "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])	1 952 553
#46	Search: #40 OR #45	286
#45	Search: #29 AND #44	59
#44	Search: #41 OR #42 OR #43	10 349
#43	Search: hyperhomocysteinemi*	8 626
#42	Search: hyperhomocysteinemias	10 292
#41	Search: "Hyperhomocysteinemia"[Mesh] Sort by: Most Recent	6 819
#40	Search: #29 AND #39	227
#39	Search: #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	37 082
#38	Search: neurotoxoplasmosis	2 639
#37	Search: toxoplasmoses	28 178
#36	Search: toxoplasmosis	28 178
#35	Search: toxoplasmal	26 470
#34	Search: toxoplasma	25 821
#33	Search: "Toxoplasmosis, Ocular"[Mesh] Sort by: Most Recent	2 050
#32	Search: "Toxoplasmosis, Congenital"[Mesh] Sort by: Most Recent	2 843
#31	Search: "Toxoplasmosis, Cerebral"[Mesh] Sort by: Most Recent	1 431
#30	Search: "Toxoplasmosis"[Mesh] Sort by: Most Recent	22 998

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#29	Search: #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	16 659
#28	Search: Leucovorin, Calcium (1:1) Salt, (DL)-Isomer - Schema: all	0
#27	Search: Leucovorin, Calcium (1:1) Salt, (DL)-Isomer - Schema: all - Schema: all	0
#26	Search: Leucovorin, (D)-Isomer	4
#25	Search: Wellcovorin	14 804
#24	Search: 5 Formyltetrahydrofolate	15 019
#23	Search: 5-Formyltetrahydrofolate	15 019
#22	Search: 5 Formyltetrahydropteroylglutamate	14 807
#21	Search: 5-Formyltetrahydropteroylglutamate	14 807
#20	Search: N(5)-Formyltetrahydrofolate	14 810
#19	Search: Monosodium Salt Leucovorin	14 804
#18	Search: Leucovorin, Monosodium Salt	14 804
#17	Search: Leucovorin, Calcium (1:1) Salt, Pentahydrate	14 804
#16	Search: Leucovorin, Calcium (1:1) Salt	14 804
#15	Search: Leucovorin, (R)-Isomer - Schema: all	3
#14	Search: Folate, Calcium	14 926
#13	Search: Calcium Folate	14 926
#12	Search: Leucovorin, Calcium	14 804
#11	Search: Calcium Leucovorin	14 804
#10	Search: Factor, Citrovorum	14 869
#9	Search: Citrovorum Factor	14 869
#8	Search: Leucovorin, (DL)-Isomer - Schema: all	12
#7	Search: Acid, Folinic	16 232
#6	Search: Folinic Acid	16 232
#5	Search: Leukovorin	14 804
#4	Search: Leukovorin	14 845
#3	Search: Folinic Acid SF	14 807
#2	Search: Folinic Acid-SF	14 807
#1	Search: "Leucovorin"[Mesh]	11 930

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 06.05.2026 r. data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 29.09.2022 r.))

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Leucovorin] explode all trees	2518
#2	(Wellcovorin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#3	Monosodium Salt Leucovorin	1
#4	Leucovorin, Monosodium Salt	1
#5	Folinic Acid	1627
#6	Leukovorin	19
#7	Leukovorin	1
#8	Acid, Folinic	1627
#9	5 Formyltetrahydropteroylglutamate	1
#10	5 Formyltetrahydrofolate	12
#11	Citrovorum Factor	32
#12	Calcium Folate	213
#13	Calcium Leucovorin	339

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#14	Leucovorin, Calcium	339
#15	Factor, Citrovorum	32
#16	Folinate, Calcium	213
#17	Folinic Acid SF	16
#18	Folinic Acid-SF	2
#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	3789
#20	MeSH descriptor: [Toxoplasmosis, Cerebral] explode all trees	45
#21	MeSH descriptor: [Toxoplasmosis, Congenital] explode all trees	18
#22	MeSH descriptor: [Toxoplasmosis, Ocular] explode all trees	25
#23	MeSH descriptor: [Toxoplasmosis] explode all trees	133
#24	(toxoplasma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	146
#25	toxoplasma	0
#26	toxoplasmosis	270
#27	toxoplasmoses	1
#28	neurotoxoplasmosis	0
#29	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	317
#30	#19 AND #29	28
#31	MeSH descriptor: [Hyperhomocysteinemia] explode all trees	312
#32	hyperhomocysteinemias	0
#33	hyperhomocysteinemi*	652
#34	#31 OR #32 OR #33	662
#35	#19 AND #34	22
#36	#30 OR #35	50
Custom Range: 29.09.2022		3

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed – mózgowy niedobór kwasu foliowego (data wyszukiwania: 11.05.2026).

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
46	#44 OR #45	15
45	#41 AND #43	8
44	#41 AND #42	7
43	("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 analiz*"[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])	1 179 128
42	"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	1 958 275

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	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])	
41	(#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) AND (((((((("Folate Receptor 1"[Mesh]) OR (cerebral folate deficiency)) OR (CFD)) OR (CFD)) OR (CFDS)) OR ("erebral"[All Fields] AND "folate"[All Fields] AND "transport"[All Fields] AND "deficiency"[All Fields])) OR ("erebral"[All Fields] AND ("folic acid"[Supplementary Concept] OR "folic acid"[All Fields] OR "folate"[All Fields] OR "folic acid"[MeSH Terms] OR ("folic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "folates"[All Fields]) AND ("biological transport"[MeSH Terms] OR ("biological"[All Fields] AND "transport"[All Fields]) OR "biological transport"[All Fields] OR "transport"[All Fields] OR "membrane transport proteins"[Supplementary Concept] OR "membrane transport proteins"[All Fields] OR "transporter"[All Fields] OR "membrane transport proteins"[MeSH Terms] OR ("membrane"[All Fields] AND "transport"[All Fields] AND "proteins"[All Fields]) OR "transporters"[All Fields] OR "transportable"[All Fields] OR "transportation"[MeSH Terms] OR "transportation"[All Fields] OR "transportations"[All Fields] OR "transported"[All Fields] OR "transporter s"[All Fields] OR "transporting"[All Fields] OR "transports"[All Fields]) AND ("deficiencies"[All Fields] OR "deficiencies"[All Fields] OR "deficiency"[MeSH Subheading] OR "deficiency"[All Fields] OR "deficient"[All Fields] OR "deficients"[All Fields]))) OR (folate receptor alpha deficiency)) OR (folate receptor deficiency)) OR (FOLR1))	132
40	((((((("Folate Receptor 1"[Mesh]) OR (cerebral folate deficiency)) OR (CFD)) OR (CFD)) OR (CFDS)) OR ("erebral"[All Fields] AND "folate"[All Fields] AND "transport"[All Fields] AND "deficiency"[All Fields])) OR ("erebral"[All Fields] AND ("folic acid"[Supplementary Concept] OR "folic acid"[All Fields] OR "folate"[All Fields] OR "folic acid"[MeSH Terms] OR ("folic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "folates"[All Fields]) AND ("biological transport"[MeSH Terms] OR ("biological"[All Fields] AND "transport"[All Fields]) OR "biological transport"[All Fields] OR "transport"[All Fields] OR "membrane transport proteins"[Supplementary Concept] OR "membrane transport proteins"[All Fields] OR "transporter"[All Fields] OR "membrane transport proteins"[MeSH Terms] OR ("membrane"[All Fields] AND "transport"[All Fields] AND "proteins"[All Fields]) OR "transporters"[All Fields] OR "transportable"[All Fields] OR "transportation"[MeSH Terms] OR "transportation"[All Fields] OR "transportations"[All Fields] OR "transported"[All Fields] OR "transporter s"[All Fields] OR "transporting"[All Fields] OR "transports"[All Fields]) AND ("deficiencies"[All Fields] OR "deficiencies"[All Fields] OR "deficiency"[MeSH Subheading] OR "deficiency"[All Fields] OR "deficient"[All Fields] OR "deficients"[All Fields]))) OR (folate receptor alpha deficiency)) OR (folate receptor deficiency)) OR (FOLR1))	11 713
39	FOLR1	507
38	folate receptor deficiency	757
37	folate receptor alpha deficiency	215
36	cerebral folate transport deficiency	0
35	cerebral folate transport deficiency - Schema: all	0
34	CFDS	178
33	CFD	10 078
32	cerebral folate deficiency syndrom	57
31	cerebral folate deficiency	155
30	"Folate Receptor 1"[Mesh]	680
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	16 691
28	Leucovorin Calcium (1:1) Salt (DL)-Isomer -	0
27	Leucovorin Calcium (1:1) Salt (DL)-Isomer - - Schema: all	0
26	Leucovorin (D)-Isomer	4
25	Wellcovorin	14 827

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
24	5 Formyltetrahydrofolate	15 042
23	5-Formyltetrahydrofolate	15 042
22	5 Formyltetrahydropteroylglutamate	14 830
21	5-Formyltetrahydropteroylglutamate	14 830
20	N (5) -Formyltetrahydrofolate	14 833
19	Monosodium Salt Leucovorin	14 827
18	Leucovorin Monosodium Salt	14 827
17	Leucovorin Calcium (1:1) Salt Pentahydrate	14 827
16	Leucovorin Calcium (1:1) Salt	14 827
15	Leucovorin (R)-Isomer - Schema: all	3
14	Folate Calcium	14 949
13	Calcium Folate	14 949
12	Leucovorin Calcium	14 827
11	Calcium Leucovorin	14 827
10	Factor Citrovorum	14 892
9	Citrovorum Factor	14 892
8	Leucovorin (DL)-Isomer - Schema: all	12
7	Acid Folinic	16 264
6	Folinic Acid	16 264
5	Leukovorum	14 827
4	Leukovorin	14 868
3	Folinic Acid SF	14 830
2	Folinic Acid-SF	14 830
1	"Leucovorin"[Mesh]	11 942

Tabela 15.Strategia wyszukiwania uzupełniającego w bazie Cochrane – mózgowy niedobór kwasu foliowego (data wyszukiwania: 11.05.2026)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Leucovorin] explode all trees	2518
#2	(Wellcovorin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#3	Monosodium Salt Leucovorin	1
#4	Leucovorin, Monosodium Salt	1
#5	Folinic Acid	1627
#6	Leukovorin	19
#7	Leukovorum	1
#8	Acid, Folinic	1627
#9	5 Formyltetrahydropteroylglutamate	1
#10	5 Formyltetrahydrofolate	12
#11	Citrovorum Factor	32
#12	Calcium Folate	213
#13	Calcium Leucovorin	339
#14	Leucovorin, Calcium	339
#15	Factor, Citrovorum	32
#16	Folate, Calcium	213

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#17	Folinic Acid SF	16
#18	Folinic Acid-SF	2
#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	3789
#20	MeSH descriptor: [Folic Acid Transporters] explode all trees	39
#21	Folate Receptor 1	265
#22	cerebral folate deficiency	36
#23	cerebral folate deficiency syndrom	1
#24	CFD	143
#25	CFDS	8
#26	cerebral folate transport deficiency	5
#27	folate receptor alpha deficiency	23
#28	folate receptor deficiency	70
#29	FOLR1	23
#30	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	457
#31	#19 AND #30	21