



Sulfametoksazol+trimetoprim

we wskazaniu:

zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepieniu tkanek,
komórek lub szpiku - profilaktyka

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

Nr: DRTM.415.2.2026

Data ukończenia: 13 sierpnia 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r., poz. 85), art. 35 ust. 4a - 4b oraz art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2026, poz. 253, z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r., poz. 85) i, art. 35 ust. 4a - 4b i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2026, poz. 253, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r., poz. 85), art. 35 ust. 4a - 4b oraz art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2026, poz. 253, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902, z późn. zm.) 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

Wykaz wybranych skrótów

ADR	działanie niepożądane (ang. <i>adverse drug reaction</i>)
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUA	analiza kosztów-użyteczności
CUR	współczynnik kosztów-użyteczności
FDA	Amerykańska Agencji Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HSCT	Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems version 10</i>)
IFD	Inwazyjne zakażenie grzybicze (ang. <i>invasive fungal disease</i>)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2026 poz. 612)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PJP	Pneumocystis jirovecii pneumonia
PK	Punkt końcowy
PLA	placebo
SAE	poważne zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2025 poz. 1461, z późn. zm.)
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2026 poz. 253, z późn. zm.)

Spis treści

1. Podstawowe Informacje o zleceniu	5
2. Kluczowe informacje i wnioski	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	7
4. Problem zdrowotny	8
4.1. Problem zdrowotny.....	8
4.2. Liczebność populacji objętej wskazaniem.....	10
5. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne	11
5.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	11
5.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii.....	12
5.3. Alternatywne technologie medyczne.....	13
6. Opinie ekspertów klinicznych	14
7. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii	15
8. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	17
9. Wskazanie dowodów naukowych	18
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	18
9.2. Analiza publikacji włączonych do oceny klinicznej.....	18
9.2.1. Charakterystyka publikacji włączonych do przeglądu	19
9.2.2. Analiza skuteczności klinicznej.....	20
9.2.3. Wyniki przeglądów włączonych do analizy	21
9.2.4. Analiza bezpieczeństwa	23
9.2.5. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	23
10. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	25
10.1. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ..	25
10.2. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	27
11. Źródła.....	28
12. Załączniki.....	29
Załącznik 1. Strategie wyszukiwania	29
Załącznik 2. Diagram selekcji badań PRISMA	31
Załącznik 3. Lista publikacji odrzuconych w ramach przeglądu pełnotekstowego	31

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT

20.07.2026 r.

Znak pisma zlecającego

PLR2.4504.188.2026.2.WM

Pełna nazwa ocenianego świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- zmiana wskazania pozarejestacyjnego dla leków zawierających substancję czynną sulfamethoxazolum + trimethoprimum z:
„zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku–profilaktyka”
na:
„zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie **tkanek, komórek lub szpiku - profilaktyka**”.

Typ zlecenia:

art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. 2025 poz. 1461, z późn. zm.) – do zadań Rady Przejrzystości należy wydawanie opinii w zakresie, o którym mowa w art. 40 przesłanki decyzji o objęciu refundacją leku niezbędnego dla ratowania życia i zdrowia w sytuacji szczególnej.

- ☒ zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

- sulfametoksazol+trimetoprim we wskazaniu: zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie tkanek, komórek lub szpiku - profilaktyka

Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję sulfametoksazol+trimetoprim, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r.

Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Podmiot odpowiedzialny
Bactrim, syrop, 200+40 mg/5 ml	1 but.po 100 ml	05909990312610	EUMEDICA Pharmaceuticals GmbH
Bactrim, tabl., 400+80 mg	20 szt.	05909990276219	
Bactrim Forte, tabl., 800+160 mg	10 szt.	05909990501304	
Bactrim Forte, tabl., 800+160 mg	10 szt.	05909991530426	
Bactrim Forte, tabl., 800+160 mg	10 szt.	05909991529161	
Bactrim Forte, tabl., 800+160 mg	10 szt.	05909991562847	
Bactrim Forte, tabl., 800+160 mg	10 szt.	05909991475000	
Bactrim Forte, tabl., 800+160 mg	10 szt.	05909990312719	
Biseptol, zawiesina doustna, 200+40 mg/5 ml	1 but.po 100 ml	05909990117819	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
Biseptol 120, tabl., 100+20 mg	20 szt.	05909990117529	Adamed Pharma S.A.
Biseptol 480, tabl., 400+80 mg	20 szt.	05909990117611	
Biseptol 960, tabl., 800+160 mg	10 szt.	05909990117710	

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie tkanek, komórek lub szpiku – profilaktyka.

2. Kluczowe informacje i wnioski

Podstawowe informacje

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2025, poz. 1461, z późn. zm.), pismem znak PLR2.4504.188.2026.2.WM (data wpływu do AOTMiT 20.07.2026 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zmiany wskazania pozarejestacyjnego dla leków zawierających substancję czynną sulfametoksazol+trimetoprim: z „zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku–profilaktyka” na „zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie tkanek, komórek lub szpiku–profilaktyka”.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację raportu w zakresie refundowanego wskazania pozarejestacyjnego (szpik) oraz analizę *de novo* we wskazaniu wynikającym ze zlecenia (tkanki, komórki).

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi określono, że alternatywną technologię stanowią: dapson, pentamidyna i atowakon.

Analiza kliniczna

Do analizy klinicznej włączono dwa przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową, obejmujące ocenę kotrimoksazolu u pacjentów po transplantacji nerki (Konwai 2026) oraz z niedoborami odporności niezwiązanymi z zakażeniem HIV (Green 2007), badanie RCT dotyczące oceny non-inferiority stosowania skojarzenia sulfametoksazolu i trimetoprimu raz dziennie lub trzy razy w tygodniu (Chantapoh 2025) oraz badanie retrospektywne Mejia 2020, w którym oceniono skuteczność kotrimoksazolu u pacjentów po transplantacji nerki z potwierdzonym zakażeniem HIV.

W ramach przeglądu Green 2007 w ramieniu profilaktyki nie stwierdzono zakażeń PJP, natomiast w ramieniu placebo/braku interwencji stwierdzono 31 infekcji (HR=0,09 [95%CI:0,02; 0,32]). Ryzyko względne zgonu z jakiegokolwiek przyczyny nie było istotne statystycznie (RR=0,79 [95%CI:0,18; 3,46]), natomiast ryzyko zgonu z powodu zakażenia PJP, na podstawie 7 włączonych publikacji, IS zmalało w ramieniu profilaktyki (RR=0,17 [95%CI: 0,03; 0,94]). W badaniach porównujących różne schematy dawkowania kotrimoksazolu nie stwierdzono różnic w częstości występowania infekcji PJP (RR=1,05 [95%CI:0,06-17,26]). Nie raportowano śmiertelności całkowitej, a w przypadku śmiertelności związanej z infekcją PJP nie stwierdzono zgonów.

W przeglądzie Konwai 2026 oceniono późne występowanie zakażenia płuc szczepem *Pneumocystis jirovecii*. Na ok. 57 tys. biorców nerki stwierdzono u 556 chorych późne PJP. Spośród tej grupy 17% chorych z późnym PJP stosowało profilaktykę kotrimoksazolem. Stosowanie SMX+TMP wiązało się z istotnie niższą szansą wystąpienia późnego PJP (OR=0,06 [95%CI: 0,01; 0,60]). Stwierdzenie późnego PJP wiązało się z wyższą szansą utraty transplantu (OR=6,11 [95%CI:2,98; 12,55]) oraz zgonu (OR=10,48 [95%CI: 1,92; 57,16]).

W badaniu Mejia 2020, w horyzoncie 17 lat obserwacji stwierdzono 122 przypadki przeszczepienia nerek pacjentom HIV-pozytywnym. Osiemdziesiąt dziewięć procent nerek pochodziło od dawców zmarłych, natomiast wszyscy byli HIV-negatywni. W badanej próbie nie stwierdzono przypadków PJP po medianie okresu obserwacji wynoszącej prawie 3 lata po zastosowaniu odpowiedniej profilaktyki.

W badaniu Chantapoh 2025 udział wzięło 65 biorców nerki - mediana wieku 46 lat, 58% stanowili mężczyźni, 80% nerek pochodziło od zmarłych dawców, u 17% zastosowano globulinę antytymocytową jako terapię indukującą, seropozytywność CMV stwierdzono w 95%. Zgodnie z przedstawionymi wynikami – po 6 miesiącach od przeszczepu wszyscy pacjenci pozostawali wolni od infekcji *Pneumocystis jirovecii*. Nie stwierdzono IS różnic w zakresie liczby krwinek białych, hepatotoksyczności, oraz uszkodzenia nerek. Nie stwierdzono IS różnic w zakresie adherencji do terapii.

Analiza wpływu na budżet płatnika

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami, koszt profilaktyki kotrimoksazolem (sulfametoksazol i trimetoprim) ponoszony przez płatnika wyniesie 283 379,16 PLN w 1. roku (1 175 pacjentów) oraz 453 406,65 PLN w 2. roku (1 880 pacjentów), tj. łącznie ok. 737 tys. PLN w dwuletnim horyzoncie analizy. Należy mieć na uwadze, iż prawdopodobnie dużą część ww. kwoty uwzględni refundację kotrimoksazolu we wskazaniu zgodnym z Charakterystyką Produktów Leczniczych obejmujących profilaktykę PJP.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2025, poz. 1461, z późn. zm.), pismem znak PLR2.4504.188.2026.2.WM (data wpływu do AOTMiT 20.07.2026 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zmiany wskazania pozarejestryjnego dla leków zawierających substancję czynną sulfametoksazol+trimetoprim: z „*zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku–profilaktyka*” na „*zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie **tkanek, komórek lub szpiku**–profilaktyka*”.

4. Problem zdrowotny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja problemu zdrowotnego

Przeszczepienie tkanek, komórek lub szpiku - profilaktyka zakażeń grzybiczych.

Zgodnie z definicjami przedstawionymi w ustawie z dnia 1 lipca 2005 r. o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów (tj. Dz. U. 2023 poz. 1185):

Przeszczepienie (transplantacja) to proces mający na celu przywrócenie niektórych funkcji ciała ludzkiego przez przeniesienie komórki, tkanki lub narządu od dawcy do ciała biorcy.

Narząd to wyodrębniona i istotna część organizmu ludzkiego, zbudowana z różnych tkanek, zdolna do utrzymywania swojej struktury, ukrwienia i możliwości pełnienia autonomicznych funkcji fizjologicznych; przez narząd rozumie się również część narządu, jeżeli może być ona wykorzystana w organizmie ludzkim w tym samym celu co cały narząd.

Tkanka to każdy element składowy organizmu ludzkiego utworzony przez komórki.

Komórka oznacza pojedynczą komórkę lub grupę komórek niepowiązanych ze sobą substancją międzykomórkową.

Zgodnie z ww. definicjami przyjęto, że analiza dotyczy także transplantacji narządów – co wynika również z opinii Konsultanta Krajowego przedłożonej do zlecenia Ministerstwa Zdrowia (profilaktyka zakażeń po przeszczepieniu płuc).

Typy przeszczepów:

- autogeniczne – polegają na przeniesieniu własnej tkanki lub narządu biorcy z jednego miejsca na drugie np. przeszczep skóry;
- allogeniczne – polegają na przeniesieniu tkanki lub narządu między osobnikami różniącymi się genetycznie, ale w obrębie tego samego gatunku (np. człowiek → człowiek);
- ksenogeniczne – przeszczepy międzygatunkowe (np. świnia → człowiek);
- izogeniczne – polegają na przeniesieniu tkanki między osobnikami identycznymi genetycznie np. pomiędzy bliźniętami jednojajowymi.

Głównym problemem przy przeszczepach allogenicznych (wewnątrz tego samego gatunku) jest reakcja odrzucania przeszczepu, ze względu na reakcję immunologiczną. Wymaga to stosowania leczenia immunosupresyjnego. Leczenie takie podwyższa jednakże ryzyko wystąpienia infekcji oportunistycznych (tj. u chorych o obniżonej odporności), co związane jest z prowadzeniem odpowiedniej profilaktyki i leczenia takich infekcji.

Źródło: AOTM-RK-434-7/2013

Wśród patogenów grzybiczych najczęściej raportuje się zakażenia szczepami:

- *Candida*
- *Aspergillus*
- *Pneumocystis* (w tym *Pneumocystis jirovecii*)
- *Cryptococcus*
- *Mucormycosis* (pleśniawki)

Wpływ na ryzyko wystąpienia zakażenia mają: czynniki kliniczne i biologiczne u danego pacjenta, stosowane leczenie immunosupresyjne, warunki środowiskowe a także możliwość transmisji zakażenia od dawcy. Do grup pacjentów wysokiego ryzyka wystąpienia IFI zalicza się chorych:

- po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych od dawcy niespokrewnionego lub nie w pełni zgodnego;
- z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi;
- po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych i intensywnym kondycjonowaniu;
- po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych i opóźnioną regeneracją hematopoezy;
- po intensywnym leczeniu z powodu ostrej białaczki szpikowej, zespołu mielodysplastycznego, ostrej białaczki limfoblastycznej z neutropenią $< 0,1\text{--}0,2 \text{ } \mu\text{g/l}$ trwającą > 21 dni;

- neutropenia $< 0,2 \times G/l$ i leczenie glikokortykosteroidami w dawce $> 30 \text{ mg/d.}$;
- po leczeniu wysokimi dawkami cytarabiny;
- przebyte zakażenie grzybami pleśniowymi w poprzednim okresie neutropenii
- kolonizacja drożdżakami
- po leczeniu lekami uszkadzającym śluzówkę przewodu pokarmowego.

Źródło: Biliński 2008

Diagnostyka

Obraz kliniczny układowych zakażeń grzybiczych jest mało charakterystyczny, podobny do zakażeń o etiologii wirusowej lub bakteryjnej. Dlatego też w każdym przypadku prawdopodobnej infekcji grzybiczej istnieje konieczność przeprowadzenia dodatkowych badań w celu ustalenia czynnika etiologicznego, a następnie lekowrażliwości oraz monitorowania skuteczności leczenia. U chorych w stanie immunosupresji rozpoznanie zakażeń przysparza zwykle dużo trudności. Przebieg kliniczny jest skąpoobjawowy, w fazie początkowej często ograniczony tylko do gorączki, możliwości przeprowadzenia badań diagnostycznych ze względu na ciężki stan kliniczny i hematologiczny są ograniczone, a wyniki te stów laboratoryjnych fałszywie ujemne.

Do najczęstszych objawów klinicznych zakażenia należy gorączka. Utrzymywanie się stanów gorączkowych u chorego z neutropenią, długotrwałe leczonego antybiotykami, powinno nasuwać podejrzenie grzybicy. W około 10% przypadków zakażenia grzybicze przebiegają bez gorączki, a u około 10% chorych rozwija się wstrząs septyczny. Objawy ze strony zajętego narządu nie są specyficzne. W przypadkach aspergilozy płucnej częstym wczesnym objawem jest oprócz gorączki suchy kaszel, bóle opłucnowe, krwioplucie. Przy podejrzeniu zakażenia grzybiczego pomocne są badania obrazowe klatki piersiowej, w tym RTG płuc oraz tomografia komputerowa. Najczulszą metodą wśród badań obrazowych jest tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości, która wykazuje obecność zmian miąższowych typowych dla grzybicy, mimo prawidłowego obrazu radiologicznego u około 50% badanych.

W diagnostyce zakażeń grzybiczych stosuje się badania mikroskopowe, metody mikrobiologiczne, serologiczne (wykrywanie antygenów i przeciwciał) oraz metody genetyczne. Materiał do badań mikologicznych powinno się pobierać w zależności od objawów klinicznych i lokalizacji zakażenia. W większości grzybic inwazyjnych należy pobrać do badania krew, płwocinę, mocz, wymazy z odpowiednich okolic ciała, wycinki tkanek, popłuczyny pęcherzykowo-oskrzelikowe, płyn mózgowo-rdzeniowy lub inny materiał. Próbkę do badań należy pobierać w jałowych warunkach, aby nie dopuścić do przypadkowej kontaminacji materiału. U chorych ze znacznego stopnia małopłytkowością pobranie właściwego materiału do badania często nie jest możliwe.

Źródło: Biliński 2008

Leczenie

Ze względu na wysoką częstość i śmiertelność inwazyjnych zakażeń grzybiczych stosowane są różne strategie terapeutyczne:

- leczenie profilaktyczne – w populacji bezobjawowej z grupy wysokiego ryzyka
- leczenie empiryczne – u chorych z klinicznymi objawami niewykluczającymi zakażenia grzybiczego (u chorych gorączkujących mimo antybiotykoterapii w stanie immunosupresji, przede wszystkim z neutropenią z innymi objawami zakażenia lub beznich, bez udowodnionej etiologii grzybiczej)
- leczenie wyprzedzające – u chorych z klinicznymi objawami i/lub wynikami badań dodatkowych sugerującymi obecność zakażenia grzybiczego, w tym tomografii komputerowej, obecności antygenów grzybiczych w surowicy lub w badaniach PCR
- leczenie celowane – ukierunkowane na konkretne zakażenie.

Epidemiologia i rokowanie

Układowe zakażenia grzybicze wśród chorych po transplantacji narządów występują stosunkowo często – u ok. 1 na 10 pacjentów poddanych przeszczepowi narządu litego. Stanowią one równocześnie jedno z najgroźniejszych powikłań prowadzących do zgonów i utraty transplantu – roczne ryzyko zgonu szacuje się na 27%-48% chorych, natomiast, ryzyko utratę narządu u 15-25% chorych w zależności od charakterystyki pacjenta, przeszczepianego organu, rodzaju zakażenia.

Źródło: Hosseini-Mohaddam 2020

W Polsce, zgodnie z danymi raportowanymi przez Poltransplant, liczba przeszczepień narządów, tkanek i komórek systematycznie rośnie – w roku 2020 biorcami narządów litych zostało 1 236 chorych, natomiast w roku

2025 – 2 254 chorych. W przypadku transplantacji komórek krwiotwórczych w 2024 roku przeprowadzono 1233 auto-HSCT, 864 allo-HSCT. W roku 2025 przeprowadzono 1 694 transplantacji tkanek oka.¹

Źródło: Poltransplant 2025

4.2. Liczebność populacji objętej wskazaniem

Przekazane wraz ze zleceniem MZ dane nt. liczby chorych w populacji polskiej wskazane przez eksperta klinicznego (prof. dr hab. n. med. Michał Grąt) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Dane epidemiologiczne przedstawione w stanowisku ekspertów klinicznych

Populacja	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją
prof. dr hab. n. med. Michał Grąt – Konsultant Krajowy w dziedzinie transplantologii klinicznej			
Liczba chorych z przeszczepieniem narządów litych	Ok. 2 300-2 400	bd	bd

W ramach opinii wskazano, że nie każdy pacjent będzie korzystał z refundacji przez cały rok, a czas trwania zależy od rodzaju przeszczepionego narządu, przebiegu klinicznego, epizodów leczenia odrzucania i indywidualnej oceny ryzyka zakażeń oportunistycznych. Nie wskazano również na liczbę chorych poddawanych HSCT i równocześnie wymagających profilaktyki infekcji oportunistycznych.

¹ <https://poltransplant.org.pl/statystyka-2026/statystyka-2025/> [dostęp: 23.07.2026 t.]

5. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

5.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Obecnie ze środków publicznych w Polsce refundowane są cztery leki zawierające kotrimazol:

- produkty Bactrim (syrop) i Bactrim Forte (tabletki);
- produkt Biseptol (zawiesina doustna);
- produkty Biseptol 120/480/960 (tabletki).

Zgodnie z analizą Charakterystyk Produktów Leczniczych dla ww. leków stwierdzono rozbieżność w zarejestrowanych wskazaniach – produkt Biseptol (zawiesina doustna) nie obejmuje wskazaniem leczenia i profilaktyki zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii*, tj. populacji której dotyczy niniejsze opracowanie.

Tabela 2. Charakterystyka refundowanych produktów leczniczych zawierających substancję czynną sulfametoksazol+trimetoprim na przykładzie produktu leczniczego Bactrim Forte

Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwważakowe do stosowania ogólnego o właściwościach bakteriośójczych, sulfonamidy z trimetoprimem, kod ATC: J 01 EE 01
Substancja czynna	Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum
Droga podania	Podanie doustne
Wskazania zarejestrowane	Produkt leczniczy Bactrim Forte można zastosować po rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka, sprawdzeniu danych epidemiologicznych i oporności bakterii. Wskazania lecznicze są ograniczone do zakażeń wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na kotrimoksazol (patrz – Mechanizm działania). Podejmując decyzję o leczeniu produktem Bactrim Forte należy uwzględnić oficjalne zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych. Produkt Bactrim Forte należy stosować w celu leczenia lub zapobiegania zakażeniom, wyłącznie w przypadkach, w których potwierdzono lub istnieje uzasadnione podejrzenie, że zostały wywołane przez bakterie lub inne drobnoustroje wrażliwe na kotrimoksazol. W przypadku braku takich danych, w procesie empirycznego wyboru właściwej antybiotykoterapii należy uwzględnić lokalne uwarunkowania epidemiologiczne i dotyczące lekowrażliwości drobnoustrojów. Produkt Bactrim Forte jest wskazany w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat. Wskazania do stosowania: - zakażenie dróg oddechowych - w przypadku zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli - zapalenie ucha środkowego; - zakażenie przewodu pokarmowego, w tym dur brzuszny i biegunki podróżnych; - leczenie i profilaktyka (pierwotna i wtórna) zapalenia płuc wywołanego przez <i>Pneumocystis jirovecii</i> u dorosłych i młodzieży, w szczególności u osób z ciężkimi zaburzeniami odporności - zakażenie układu moczowego i wrzód miękkiej.
Zakres wskazań objętych refundacją	• We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji • We wskazaniach pozarejestrowanych: ○ zakażenia u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka; ○ zakażenia u pacjentów leczonych cyklofosfamidem – profilaktyka
Wnioskowane wskazania	zakażenia u pacjentów po przeszczepie tkanek, komórek i szpiku – profilaktyka;
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Bactrim Forte zawiera kotrimoksazol: dwie substancje czynne - sulfametoksazol i trimetoprim - działające synergicznie poprzez sekwencyjne blokowanie dwóch enzymów bakteryjnych, które katalizują kolejne etapy biosyntezy kwasu folinowego drobnoustrojów. Zwykle powoduje to działanie bakteriośójcze <i>in vitro</i> w stężeniach, w których pojedyncze substancje działają jedynie bakteriostatycznie. Dodatkowo kotrimoksazol działa często skutecznie na bakterie oporne na jedną z dwóch składających się na niego substancji. Kotrimoksazol działał przeciwbakteryjnie w badaniach <i>in vitro</i> na szerokie spektrum Gram-dodatnich i Gram-ujemnych szczepów chorobotwórczych, chociaż ich wrażliwość może zależeć od rejonu geograficznego. Drobnoustroje zwykle wrażliwe (MIC <80 mg/l)* ziarniaki: <i>Moraxella catarrhalis</i> paleczki Gram-ujemne: <i>Haemophilus influenzae</i> (β-laktamazo-dodatnie, β-laktamazo-ujemne), <i>Haemophilus parainfluenzae</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Citrobacter freundii</i>, inne <i>Citrobacter</i> spp., <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Klebsiella oxytoca</i>, inne <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter cloacae</i>, <i>Enterobacter aerogenes</i>, <i>Hafnia alvei</i>, <i>Serratia marcescens</i>, <i>Serratia liquefaciens</i>, inne <i>Serratia</i> spp., <i>Proteus mirabilis</i>, <i>Proteus vulgaris</i>, <i>Morganella morganii</i>, <i>Shigella</i> spp., <i>Yersinia enterocolitica</i>, inne <i>Yersinia</i> spp., <i>Vibrio cholerae</i>

	różne pałeczki Gram-ujemne: <i>Edwardsiella tarda</i>, <i>Alcaligenes faecalis</i>, <i>Pseudomonas cepacia</i>, <i>Burkholderia (Pseudomonas) pseudomallei</i> W oparciu o kliniczne doświadczenie następujące drobnoustroje uznawane są za wrażliwe: <i>Brucella</i>, <i>Listeria monocytogenes</i>, <i>Nocardia asteroides</i>, <i>Pneumocystis jirovecii</i>, <i>Cyclospora cayetanensis</i>. Częściowo wrażliwe drobnoustroje (MIC = 80-160 mg/l)* ziarniaki: <i>Staphylococcus aureus</i> (metacyliny-wrażliwy i metacyliny-oporny), <i>Staphylococcus</i> spp. (koagulazowo-ujemny), <i>Streptococcus pneumoniae</i> (penicyliny-wrażliwy, penicyliny-oporny) pałeczki Gram-ujemne: <i>Haemophilus ducreyi</i>, <i>Providencia rettgeri</i>, inne <i>Providencia</i> spp., <i>Salmonella typhi</i>, <i>Salmonella enteritidis</i>, <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (dawniej <i>Xanthomonas maltophilia</i>) różne pałeczki Gram-ujemne: <i>Acinetobacter lwoffii</i>, <i>Acinetobacter anitratus</i> (głównie <i>A. baumannii</i>), <i>Aeromonas hydrophila</i> Drobnoustroje odporne (MIC >160 mg/l)* <i>Mycoplasma</i> spp., <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, <i>Treponema pallidum</i> * równoważnik sulfametoksazolu Jeśli podejmowane jest leczenie empiryczne kotrimoksazolem, należy ustalić czy szczepy bakterii z zasady na niego wrażliwe nie wykazują na danym obszarze oporności na lek. W celu wykluczenia oporności, szczególnie w przypadku zakażeń, które mogą być wywołane przez częściowo wrażliwe patogeny, należy zbadać pod względem wrażliwości wyizolowane drobnoustroje.
Dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 sierpnia 1994 r.[^] Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 lutego 2014 [^] Pierwsze dopuszczenie produktu leczniczego Bisptol 480 miało miejsce 26 stycznia 1972 r.

Źródło: ChPL Bactrim Forte

5.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Opinie Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Treść
Opinia Rady Przejrzystości nr 47/2025 z dnia 17 marca 2025 roku	Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancje czynne sulfamethoxazolum + trimethoprimum we wskazaniu pozarejestacyjnym: zakażenia u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka. <u>Uzasadnienie</u> Substancje czynne sulfamethoxazolum + trimethoprim mają ugruntowaną pozycję kliniczną i stosowane są od lat w profilaktyce zakażeń u pacjentów po przeszczepie szpiku, zwłaszcza profilaktyce toksoplazmozy oraz zakażeń <i>Pneumocystis jirovecii</i>. Potwierdzają to wytyczne wielu lekarskich towarzystw naukowych, w tym rekomendacje Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów z 2021 r.(...)
Opinia Rady Przejrzystości nr 104/2019 z dnia 15 kwietnia 2019 roku	Rada Przejrzystości uważa za zasadną dalszą refundację leków zawierających substancję czynnych sulfamethoxazolum+trimethoprimum we wskazaniach pozarejestacyjnych: zakażenia u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka; zakażenie <i>Pneumocystis jirovecii</i> u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka. <u>Uzasadnienie</u> Wprawdzie nie ma nowych badań oryginalnych, ale wcześniej opublikowane prace dowodzą skuteczności i racjonalności stosowania Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum (SMX-TMP) w przedmiotowych wskazaniach. Wyniki badań pierwotnych i wtórnych odnalezionych w ramach przeglądu Huang 2017 wskazują na skuteczność SMX-TMP w tym zakresie, a także sugerują jego przewagę nad innymi terapiami.
Opinia Rady Przejrzystości nr 150/2016 z dnia 16 maja 2016 roku	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną sulfamethoxazolum + trimethoprimum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego we wskazaniach: -zakażenia u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka; zakażenie <i>Pneumocystis jirovecii</i> u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka. <u>Uzasadnienie:</u> (...) Podsumowując – badania kliniczne oraz rekomendacje i opinie ekspertów, doświadczenie kliniczne wskazuje, że jest to lek przynoszący korzyści w profilaktyce zakażeń grzybiczych u pacjentów po przeszczepie szpiku oraz w profilaktyce zakażeń <i>Pneumocystis jirovecii</i> u pacjentów z niedoborami odporności. Tym samym Rada Przejrzystości podtrzymuje stanowisko dotyczące powyższej technologii wyrażone w opinii nr 124/2024 z 5 maja 2014 r. oraz w opinii nr 110/2012 z 18 czerwca 2012 r., pod warunkiem ich stosowania w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych (...).

5.3. **Alternatywne technologie medyczne**

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi (szczegóły rozdz. 7. niniejszego opracowania) określono, że alternatywną technologię stanowią: dapson, pentamidyna i atowakon, aczkolwiek dostępność ww. technologii jest w Polsce znacznie ograniczona.

6. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac nad niniejszym opracowaniem wystąpiono o stanowisko do czterech ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nie otrzymano opinii w przedmiotowej sprawie.

7. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

W dniach 3.08.2026 oraz 10.08.2026 r. przeprowadzono wyszukiwania, w celu zidentyfikowania wytycznych praktyki klinicznej dot. profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów po przeszczepieniu tkanek, komórek lub szpiku, przeszukano następujące źródła

- polskie: Polskie Towarzystwo Transplantacyjne (PTT, <https://p-t.org/zalecenia-ptt>)
- ogólnoeuropejskie: The European Society for Organ Transplantation (ESOT, <https://esot.org/esot-guidelines/>), European Conference on Infections in Leukemia (ECIL, <https://ecil-leukaemia.com/en/resources/resources-ecil>);
- inne: Infectious Diseases Society of America (IDSA, <https://www.idsociety.org/practice-guideline/all-practice-guidelines/>), American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD <https://www.aasld.org/practice-guidelines>) Pubmed (www.pubmed.gov), Google (www.google.pl).

Włączono 4 dokumenty wytycznych dotyczące zaleceń terapeutycznych w profilaktyce u pacjentów po przeszczepieniu tkanek, komórek lub szpiku (komórek krwiotwórczych): Proudfoot 2017 dotyczące profilaktyki PJP u dzieci chorych na różne nowotwory, Maertens 2016 (wytyczne ECIL) dotyczące prewencji PJP u pacjentów z nowotworami hematologicznymi i biorców krwiotwórczych komórek macierzystych, Christopheit 2021 (wytyczne DGHO) dotyczące profilaktyki infekcji u pacjentów poddawanych chemioterapii wysokodawkowej i auto-HSCT oraz PTT 2025 o immunosupresji i profilaktyce przeciwgrzybiczej u chorych po transplantacji narządów unaczynionych.

We wszystkich odnalezionych wytycznych kotrimoksazol jest zalecanym lekiem pierwszego wyboru w profilaktyce PJP. W zależności od choroby podstawowej i formy terapii wymagającej immunosupresji czas trwania profilaktyki jest zmienny – na czas leczenia immunosupresyjnego, do 6 miesięcy od zakończenia terapii (HSCT) a nawet dożywotnio – w przypadku pacjentów immunoniekompetentnych.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli i schematach poniżej.

Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
Proudfoot 2017 Konflikt interesów: nie wskazano Źródło finansowania: nie zadeklarowano	Wytyczne odnoszą się do pacjentów pediatrycznych z nowotworami litymi. 1. Sugeruje się profilaktykę PJP u wszystkich dzieci z nowotworami litymi poddawanych leczeniu, które może spowodować limfopenię, o ile nie występują przeciwwskazania (konsensus) 2. Pierwszą linię leczenia profilaktycznego powinien być kotrimoksazol (silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów) 3. Profilaktyka kotrimoksazolem powinna być stosowana dwa razy w tygodniu w dawkach zależnych od powierzchni ciała (silna rekomendacja, niska jakość dowodów); 4. W przypadku przeciwwskazań do kotrimoksazolu wybór alternatywnej profilaktyki jest utrudniony. Decyzję alternatywnym postępowaniu należy podjąć przy współudziale pacjenta i zgodnie z doświadczeniem lekarza. (słaba rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów) Dzieci, u których nie powinno stosować się profilaktyki PJP kotrimoksazolem: 5. Pacjenci poddawani leczeniu metotreksatem w wysokich dawkach (słaba rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów) 6. Dzieci z potwierdzoną alergią na kotrimoksazol (silna rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów) 7. Dzieci immunoniekompetentne w związku z leczeniem nowotworu łitego powinny otrzymać profilaktykę PJP od chwili rozpoczęcia leczenia (słaba rekomendacja, niska jakość dowodów) 8. U których czas stosowania profilaktyki jest niepewny (brak konsensusu, bardzo niska jakość dowodów) Dzieci ze wskazaniem do auto-HSCT 9. O ile nie jest to wskazane wprost w protokole badania, nie należy przerywać profilaktyki kotrimoksazolem, chyba że występują opóźnienia we wszczepieniu komórek (słaba rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów) 10. Jeżeli profilaktyka kotrimoksazolem została wstrzymana należy ją wznowić po powrocie neutrofili do poziomu powyżej 1×10^9 (konsensus) Siła rekomendacji i jakość dowodów: zgodnie z GRADE; konsensus metodą delficką
Maertens 2016 (ECIL) Konflikt interesów: wskazano u jednego autora	Wytyczne odnoszą się do pacjentów dorosłych i pediatrycznych z nowotworami hematologicznymi, a także będących biorcami transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Dorośli: Wskazania do stosowania oraz czas trwania profilaktyki PJP: • Ostra białaczka limfoblastyczna – od indukcji do zakończenia terapii podtrzymującej • Allo-HSCT – od wszczepienia komórek do ≥ 6 miesięcy, równoległe z leczeniem immunosupresyjnym;

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych																														
Źródło finansowania: Astellas Pharma, Gilead Sciences, Merck, and Pfizer	- Stosowanie alemtuzumabu, fludarabiny, cyklofosfamidu lub rytuksymabu - ≥6 mies. od zakończenia leczenia Dzieci: Wskazania do stosowania oraz czas trwania profilaktyki PJP: - Ostra białaczka limfoblastyczna - od indukcji do zakończenia terapii podtrzymującej - Allo-HSCT - od wszczepienia komórek do ≥6 miesięcy, równoległe z leczeniem immunosupresyjnym; - SCID, zespół Wiskotta-Aldricha, niedobór odporności HLA-II – dożywotnio lub do czasu wyleczenia choroby podstawowej - Ostra białaczka szpikowa – przez czas trwania chemioterapii - Nowotwory łite – przez czas trwania chemioterapii Trimetoprim/sulfametoksazol jest lekiem preferowanym w pierwotnej profilaktyce PJP u dorosłych (A-II), oraz u dzieci (A-I). Rekomendowana dawka wynosi u dorosłych: 80/400 mg raz dziennie lub podwójna dawka (160/800 mg) 3 razy w tygodniu (B-II) natomiast u dzieci 150/750 mg/m²/dzień w jednej lub dwóch dawkach dziennie lub w tej samej dawce 2-3 razy na tydzień (A-I) lub 150/750 mg/m²/dzień raz w tygodniu (B-II) W drugiej linii profilaktyki można zastosować: dapson (u dorosłych A-II, u dzieci C-II), atowakon (B-II), pentamidynę w aerozolu (u dorosłych A-II, u dzieci B-II) lub dożylną (u dorosłych brak danych, u dzieci C-II)																														
	Siła rekomendacji i jakość dowodów: zgodnie z IDSA-US (zbliżona do GRADE)																														
Christopeit 2021 (DGHO/AGIHO)) Konflikt interesów: Zadeklarowano liczne konflikty interesów Źródło finansowania: Nie wskazano	Wytyczne dotyczą pacjentów poddawanych transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych i poddawanych chemioterapii wysokodawkowej. Profilaktyka przeciwgrzybicza: Nie zaleca się rutynowego, profilaktycznego leczenia przeciwgrzybiczego w celu zapobiegania inwazyjnej chorobie grzybiczej (IFD) (D-II). Profilaktykę można zastosować u indywidualnych pacjentów w przypadku spodziewanej ciężkiej i długotrwałej immunosupresji. Zaleca się stosowanie trimetoprimu z sulfametoksazolem w profilaktyce PJP (B-IIr) Siła rekomendacji i jakość dowodów: na podstawie kryteriów European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases Siła: A – silna pozytywna rekomendacja, B – umiarkowana pozytywna rekomendacja, C – słaba pozytywna rekomendacja, D – negatywna rekomendacja. Jakość dowodów: I – dowody z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego randomizowanego badania z grupą kontrolną, II – dowody z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania bez randomizacji, badania kohortowego lub kliniczno-kontrolnego, IIr – metaanaliza lub przegląd systematyczny badań RCT; IIr – przeniesienie wnioskowania z innej populacji, IIh – porównanie z historyczną grupą kontrolną; IIu – badanie bez grupy kontrolnej; IIa – publikacja wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego; III – opinie eksperckie																														
PTT 2025 (Polskie Towarzystwo Transplantacyjne) (Polskie) Konflikt interesów: nie wskazano Źródło finansowania: nie zadeklarowano	Wytyczne odnoszą się do zasad immunosupresji u pacjentów po przeszczepieniu narządów unaczynionych. W części dotyczącej leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu serca wskazano na konieczność profilaktyki infekcji oportunistycznych (Pneumocystis jirovecii) – wskazano na zasadność stosowania sulfametoksazolu z trimetoprimem 3x w tygodniu przez pół roku do 2 lat. W przypadku pacjentów wysokiego ryzyka preferuje się leczenie profilaktyczne względem terapii wyprzedzającej i zasadność postępowania zgodnie z wytycznymi Singh 2000, - w dokumencie wskazano na możliwość leczenia profilaktycznego zakażenia szczepem Aspergillus z zastosowaniem itraconazolu (patrz poniżej) Table 3. Suggested approach to antifungal prophylaxis for organ transplant recipients. <table><tr><th>Type of transplant</th><th>Fungal pathogen targeted</th><th>High-risk characteristic(s)</th><th>Antifungal agent(s)</th><th>Suggested duration of prophylaxis</th></tr><tr><td>Liver</td><td><i>Aspergillus</i></td><td>Poor allograft function, particularly primary nonfunction of the allograft; pretransplantation fulminant hepatic failure; retransplantation; dialysis</td><td>Liposomal AmB</td><td>4 w</td></tr><tr><td>Liver</td><td><i>Candida</i></td><td>Repeated operation; higher intraoperative transfusion requirement; longer operation time; renal failure</td><td>Fluconazole</td><td>4 w</td></tr><tr><td>Lung</td><td><i>Aspergillus</i></td><td>Airway specimen cultures positive for <i>Aspergillus</i>, particularly for patients with rejection, increased immunosuppression, CMV infection, and obliterative bronchiolitis</td><td>Itraconazole ± aerosolized AmB</td><td>4-6 mo</td></tr><tr><td>Pancreas</td><td><i>Candida</i></td><td>Enteric drainage procedure; pancreas transplantation after kidney transplantation; preoperative peritoneal dialysis; pancreatitis after reperfusion; pancreatic retransplantation</td><td>Fluconazole</td><td>4 w</td></tr><tr><td>All organs</td><td><i>Coccidioides immitis</i>^a</td><td>History of coccidioidal pulmonary infection or reactive coccidioidal serology before transplantation</td><td>Triazole antifungals</td><td>Prolonged or perhaps indefinite</td></tr></table> NOTE. AmB, amphotericin B; CMV, cytomegalovirus; ±, with or without. ^a According to the recommendations of Hall et al. [63]. Dodatkowo, jako powszechną praktykę wskazano stosowanie neomycyny w profilaktyce infekcji grzybiczych. Siła rekomendacji i jakość dowodów: nie podano opisu	Type of transplant	Fungal pathogen targeted	High-risk characteristic(s)	Antifungal agent(s)	Suggested duration of prophylaxis	Liver	<i>Aspergillus</i>	Poor allograft function, particularly primary nonfunction of the allograft; pretransplantation fulminant hepatic failure; retransplantation; dialysis	Liposomal AmB	4 w	Liver	<i>Candida</i>	Repeated operation; higher intraoperative transfusion requirement; longer operation time; renal failure	Fluconazole	4 w	Lung	<i>Aspergillus</i>	Airway specimen cultures positive for <i>Aspergillus</i> , particularly for patients with rejection, increased immunosuppression, CMV infection, and obliterative bronchiolitis	Itraconazole ± aerosolized AmB	4-6 mo	Pancreas	<i>Candida</i>	Enteric drainage procedure; pancreas transplantation after kidney transplantation; preoperative peritoneal dialysis; pancreatitis after reperfusion; pancreatic retransplantation	Fluconazole	4 w	All organs	<i>Coccidioides immitis</i> ^a	History of coccidioidal pulmonary infection or reactive coccidioidal serology before transplantation	Triazole antifungals	Prolonged or perhaps indefinite
Type of transplant	Fungal pathogen targeted	High-risk characteristic(s)	Antifungal agent(s)	Suggested duration of prophylaxis																											
Liver	<i>Aspergillus</i>	Poor allograft function, particularly primary nonfunction of the allograft; pretransplantation fulminant hepatic failure; retransplantation; dialysis	Liposomal AmB	4 w																											
Liver	<i>Candida</i>	Repeated operation; higher intraoperative transfusion requirement; longer operation time; renal failure	Fluconazole	4 w																											
Lung	<i>Aspergillus</i>	Airway specimen cultures positive for <i>Aspergillus</i> , particularly for patients with rejection, increased immunosuppression, CMV infection, and obliterative bronchiolitis	Itraconazole ± aerosolized AmB	4-6 mo																											
Pancreas	<i>Candida</i>	Enteric drainage procedure; pancreas transplantation after kidney transplantation; preoperative peritoneal dialysis; pancreatitis after reperfusion; pancreatic retransplantation	Fluconazole	4 w																											
All organs	<i>Coccidioides immitis</i> ^a	History of coccidioidal pulmonary infection or reactive coccidioidal serology before transplantation	Triazole antifungals	Prolonged or perhaps indefinite																											

8. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających kotrimoksazol profilaktyce przeciwgrzybiczej u pacjentów po przeszczepieniu tkanek komórek lub szpiku, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <https://awttc.nhs.wales/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>

Podczas wyszukiwania zastosowano słowo kluczowe: *cotrimoxazol**, *sulfametoxazol**, *trimethoprim*

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w dniu 10.08.2025 r. nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania kotrimoksazolu w profilaktyce przeciwgrzybiczej u pacjentów po przeszczepieniu tkanek, komórek lub szpiku.

9. Wskazanie dowodów naukowych

9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania skojarzenia sulfametoksazolu i trimetoprimu we wnioskowanym wskazaniu, analitycy Agencji przeprowadzili w dniu 3.08.2026 r. wyszukiwanie w bazach medycznych: MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Ovid) oraz CENTRAL (via Cochrane Library).

W przeglądzie zastosowano kryteria selekcji opisane zgodnie ze schematem PICOS przedstawionym w tabeli poniżej.

Tabela 5. Schemat PICOS

Domena	Kryterium włączenia	Kryterium wykluczenia
Populacja	Pacjenci z przeszczepem komórek, tkanek (w tym rogówki oka) oraz komórek krwiotwórczych (w tym szpiku) wymagający profilaktyki przeciwgrzybiczej.	Inne niż określone w kryterium włączenia
Interwencja	Kotrimoksazol (sulfametoksazol+trimetoprim)	Inne niż określone w kryterium włączenia
Komparatory	Dowolny	Inne niż określone w kryterium włączenia
Punkty końcowe*	Związane z efektem klinicznym, tj: • Odpowiedź na leczenie • Przeżycie całkowite • Przeżycie wolne od zdarzeń (np. odrzucenie przeszczepu) • Ryzyko pozaplanowej hospitalizacji • Ocena jakości życia Ocena bezpieczeństwa, w tym SAE, AE prowadzących do zgonu.	Farmakokinetyka, farmakodynamika, lekooporność, epidemiologia
Typ badań	Dowody z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji według wytycznych HTA.	Opisy przypadków i serie przypadków (mniej niż 10 osób), Przeglądy literatury Listy do redakcji Badania in vitro i na zwierzętach
Inne	Publikacje w języku polskim lub angielskim Publikacje pełnotekstowe (abstrakty włączane wyłącznie w sytuacji, kiedy zawierają dodatkowe wyniki w stosunku do publikacji pełnotekstowej) Publikacje dotyczące leczenia pacjentów pochodzenia europejskiego* Dla wskazania pacjenci z przeszczepem szpiku przegląd ograniczono do poprzedniej opinii RP (17.03.2025 r.)** Wyłącznie baza EMBASE – źródła opublikowane po roku 2015	Publikacje opublikowane w innych językach niż polski i lub angielski. Badanie opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu / posteru
*dobór pacjentów pochodzenia europejskiego wynika z ograniczenia stosowania leku do populacji zbliżonej do polskiej i do warunków środowiskowych/sanitarnych, w tym występowania określonych szczepów grzybiczych ² . **przeglądu nie ograniczono do chorych z przeszczepieniem innych komórek krwiotwórczych		

Zastosowaną strategię wyszukiwania oraz schemat PRISMA przedstawiono w Rozdziale 12. niniejszego opracowania.

9.2. Analiza publikacji włączonych do oceny klinicznej

W wyniku przeprowadzonego przeglądu do analizy włączono. następujące opracowania:

- 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą – Green 2007 oraz Konwai 2026;
- 1 badanie z randomizacją (RCT): Chantapoh 2025;
- 1 badanie obserwacyjne Mejia 2020.

² [Prospective multicentre study on azole resistance in Aspergillus isolates from surveillance cultures in haematological patients in Italy - ScienceDirect](#) [dostęp: 04.08.2026 r.]

9.2.1. Charakterystyka publikacji włączonych do przeglądu

Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Metodyka
Green 2007 Źródło finansowania: Brak informacji Konflikt interesów: Nie zadeklarowano	<u>Cel pracy</u> Ocena skuteczności profilaktyki PJP u pacjentów z niedoborem odporności niezwiązanym z zakażeniem HIV. <u>Strategia wyszukiwania</u> Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach Cochrane Central Register of Controlled Trials, PubMed, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature z data odcięcia sierpień 2006. Przeszukano dodatkowo referencje do odnalezionych publikacji. <u>Kryteria włączenia</u> Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną w których oceniano jakiegokolwiek antybiotyku ze znaną aktywnością wobec P jirovecii, stosowany doustnie lub dożylnie, względem braku leczenia, placebo lub z antybiotykiem ze znaną nieskutecznością wobec P jirovecii, a także badania z różnym dawkowaniem leków stosowanych w profilaktyce PJP. Włączano chorych z nowotworami, chorobami autoimmunologicznymi wymagającymi immunosupresji, a także pacjentów po transplantacji organów lub szpiku. <u>Kryteria wykluczenia</u> Brak szczegółowych kryteriów wykluczenia. <u>Ekstrakcja danych</u> Głównym punktem końcowym było udokumentowane PJP. Drugorzędowe PK – śmiertelność ogółem, śmiertelność związana z zakażeniem P jirovecii, infekcje inne niż PJP, zdarzenia niepożądane, oporność na leczenie. Ekstrakcja danych z populacji ITT. <u>Metoda syntezy danych</u> Ocena ryzyka względnego, liczby NNT/NNH. <u>Ocena jakości przeglądu</u> Niska.
Konwai 2026 Źródło finansowania: brak Konflikt interesów: Zadeklarowano brak konfliktu	<u>Cel pracy</u> Określenie częstości występowania późnego PJP u chorych po transplantacji nerki, określenie czynników modyfikujących ryzyko wystąpienia infekcji oraz ocena przeżycia transplantu i pacjenta. <u>Strategia wyszukiwania</u> Wyszukiwanie przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA a protokół został zarejestrowany w bazie PROSPERO. Przeszukiwano bazy MEDLINE, Scopus, Cochrane Central Register of Controlled Trials w celu odnalezienia publikacji w języku angielskim opublikowanych przed 1 maja 2025 r. <u>Kryteria włączenia</u> Epidemiologia późnego PJP u chorych po przeszczepie nerki, czynniki ryzyka wystąpienia późnego PJP. Badania prospektywne i retrospektywne, randomizowane badania kliniczne, kohortowe lub kliniczno-kontrolne. <u>Kryteria wykluczenia</u> Pacjenci pediatryczni, z transplantacją kilku organów jednocześnie, publikacje raportujące dane zarówno wczesnego jak i późnego PJP. <u>Ekstrakcja danych</u> Z publikacji pozyskiwano m.in. dane bibliograficzne, czas do wystąpienia PJP, rodzaj i czas stosowania profilaktyki PJP, czas między transplantacją a infekcją, charakterystykę pacjentów. <u>Metoda syntezy danych</u> Meta-analiza z efektami losowymi. <u>Ocena jakości przeglądu</u> Niska.

Tabela 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Kryteria włączenia	Punkty końcowe
Chantapoh 2025 Źródło finansowania: Nie wskazano	Badanie randomizowane, otwarte, z grupą kontrolną Metodyka badania: potencjalni biorcy nerek przydzieleni losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej kotrimoksazol raz dziennie i 3 razy w tygodniu Okres obserwacji: 12.miesiący Interwencje: Kotrimoksazol 80/400 lub Kotrimoksazol 160/800 Ponadto uczestnicy badania mogli otrzymywać:	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek 15l lat i więcej. - biorca nerki zgoda na udział w badaniu <u>Kryteria wyłączenia (wybrane):</u> - pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania kotrimoksazolu <u>Liczebność grup (N=65):</u> dawka 80/400 N=32 dawka 160/800: N=33	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> - częstość wystąpienia PJP po 6 mies. od transplantacji <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> - wystąpienie alergii - Wystąpienie neutropenii - Wystąpienie zapalenia wątroby; - Wyniki funkcji wątroby;

	Globulinę antytymocytową, bazyliksymab, takrolimus, cyklosporynę, mykofenolan mofetylu, metyloprednizolon, prednizolon Liczba ośrodków: 1 Hipoteza: <i>non-inferiority</i>		
Mejia 2020 Źródło finansowania: Nie wskazano	Retrospektywne badanie kohortowe Interwencja: TMP/SMX w dawce 80/400 mg Pacjenci mogli równocześnie stosować: walgancyklowir, niastynę i profilaktykę przeciw kandydozie Okres obserwacji: między 2001 a 2017 Liczba ośrodków: 1	Kryteria włączenia: - Potwierdzenie zakażenia HIV, - Biorca nerki - Liczba komórek CD4 >200 komórek/uL - Stabilna dawka leków antyretrowirusowych Kryteria wykluczenia: - Biorca przeszczepu innego niż nerka - Diagnoza mięsaka Kaposiego w historii pacjenta - PLM - Chłoniak w OUN Liczebność kohorty: 122	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> Wystąpienie lub podejrzenie PJP <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u> Nie zdefiniowano.

9.2.2. Analiza skuteczności klinicznej

Badanie RCT Chantapoh 2025

Do badania włączono 65 biorców nerki – mediana wieku 46 lat, 58% stanowili mężczyźni, 80% nerek pochodziło od zmarłych dawców, u 17% zastosowano globulinę antytymocytową jako terapię indukującą, seropozytywność CMV stwierdzono w 95%.

Zgodnie z przedstawionymi wynikami – po 6 miesiącach od przeszczepu wszyscy pacjenci pozostawali wolni od infekcji *Pneumocystis jirovecii*. Nie stwierdzono IS różnic w zakresie liczby krwinek białych, hepatotoksyczności, oraz uszkodzenia nerek. Nie stwierdzono także IS różnic w zakresie adherencji do terapii.

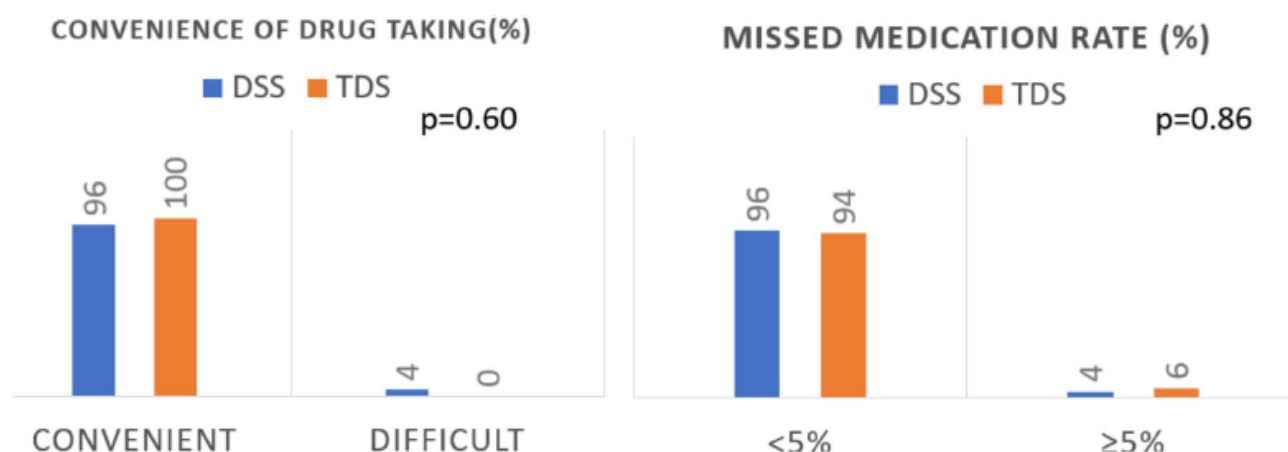


Fig. 2 Convenience and missed medication rate according to intention-to-treat analysis. Abbreviations: DSS – daily single strength, TDS – thrice weekly double strength

Wnioski końcowe: oba schematy profilaktyki związane są z podobnym profilem bezpieczeństwa i porównywalną efektywnością. Nie można było potwierdzić wyniku *non-inferiority* ze względu na brak zdarzeń PJP.

Badanie obserwacyjne Mejia 2020

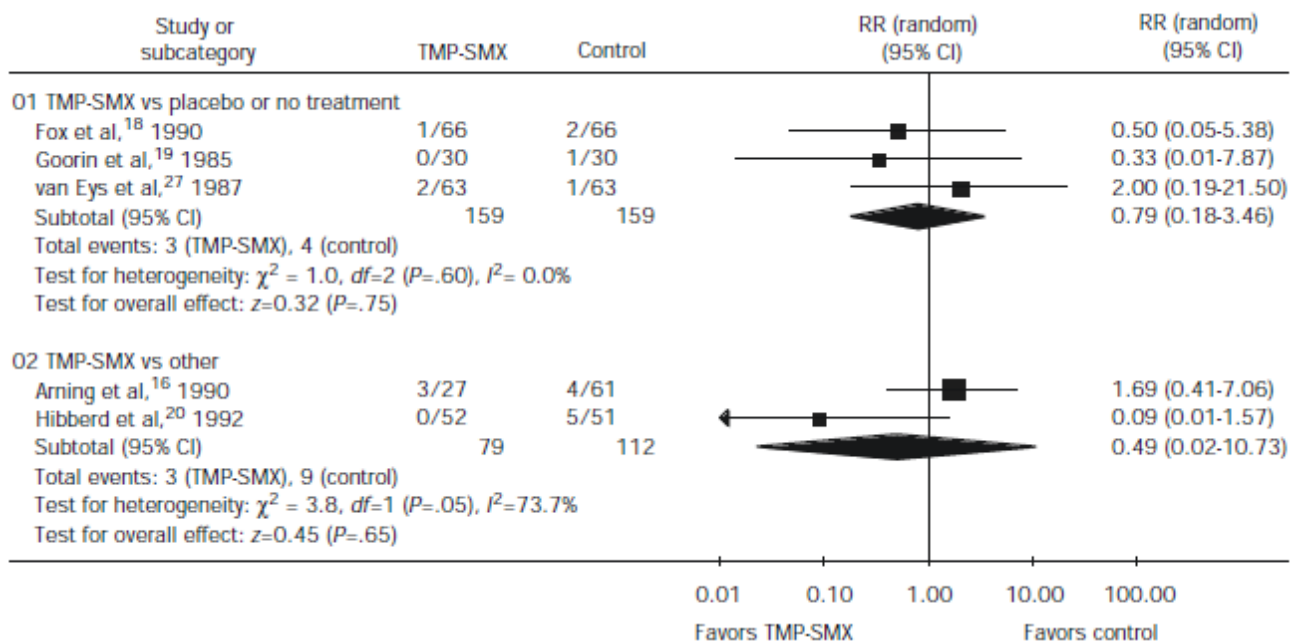
W horyzoncie 17 lat obserwacji stwierdzono 122 przypadki przeszczepienia nerek pacjentom HIV-pozytywnym. Osiemdziesiąt dziewięć procent nerek pochodziło od dawców zmarłych, natomiast wszyscy byli HIV-negatywni. W badanej próbie nie stwierdzono przypadków PJP po medianie okresu obserwacji wynoszącej prawie 3 lata po zastosowaniu odpowiedniej profilaktyki..

9.2.3. Wyniki przeglądów włączonych do analizy

Green 2007

Do przeglądu włączono 12 badań z okresu 1974-1998, w których udział wzięło łącznie 1245 chorych, w tym 610 dzieci. W 5 badaniach kotrimoksazol porównano z placebo/brakiem interwencji, w 3 badaniach zastosowano antybiotyk nieskuteczny wobec PJP.

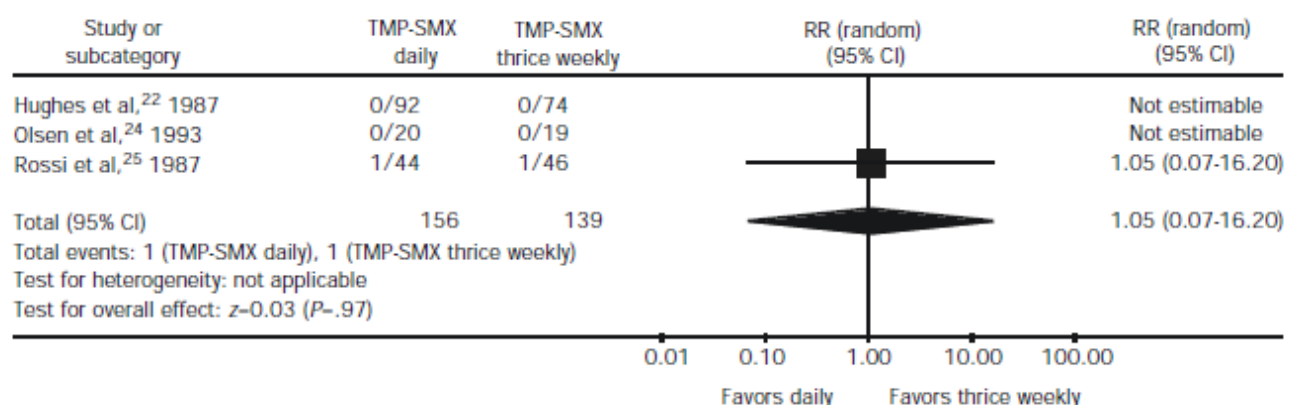
W ramieniu profilaktyki nie stwierdzono zakażeń PJP, natomiast w ramieniu placebo/braku interwencji stwierdzono 31 infekcji (HR=0,09 [95%CI:0,02; 0,32]). Ryzyko względne zgonu z jakiegokolwiek przyczyny nie było istotne statystycznie (RR=0,79 [95%CI:0,18; 3,46]), natomiast ryzyko zgonu z powodu zakażenia PJP, na podstawie 7 włączonych publikacji, IS zmalało w ramieniu profilaktyki (RR=0,17 [95%CI: 0,03; 0,94]). Poniżej przedstawiono graficznie metaanalizę wyników badań.



Rysunek 1. Śmiertelność związana z PJP po profilaktyce z zastosowaniem kotrimoksazolu (Green 2007)

Dodatkowo – w analizie w ramieniu kotrimoksazolu stwierdzono IS częściej występujące zakażenia inne niż PJP - względem quinoli a także oporności na TMP-SMX.

W badaniach porównujących różne schematy dawkowania kotrimoksazolu nie stwierdzono różnic w częstości występowania infekcji PJP (RR=1,05 [95%CI:0,06-17,26]). Nie raportowano śmiertelności całkowitej, a w przypadku śmiertelności związanej z infekcją PJP nie stwierdzono zgonów.



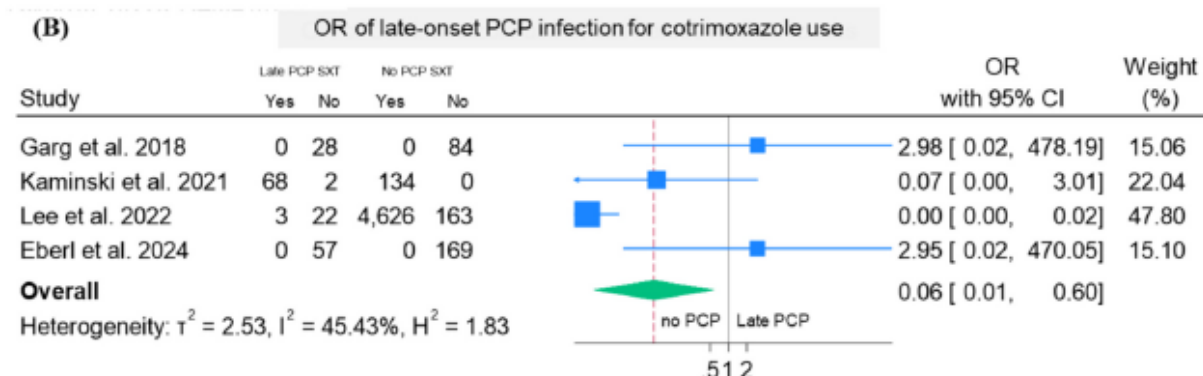
Rysunek 2. Częstość występowania infekcji PJP w zależności od schematu dawkowania (Green 2007)

Wnioski końcowe: Profilaktyka z zastosowaniem TMP-SMX wiąże się z istotną redukcją infekcji PJP oraz śmiertelności związanej z PJP u chorych z niedoborami odporności niezwiązanymi z HIV. Profilaktyka PJP

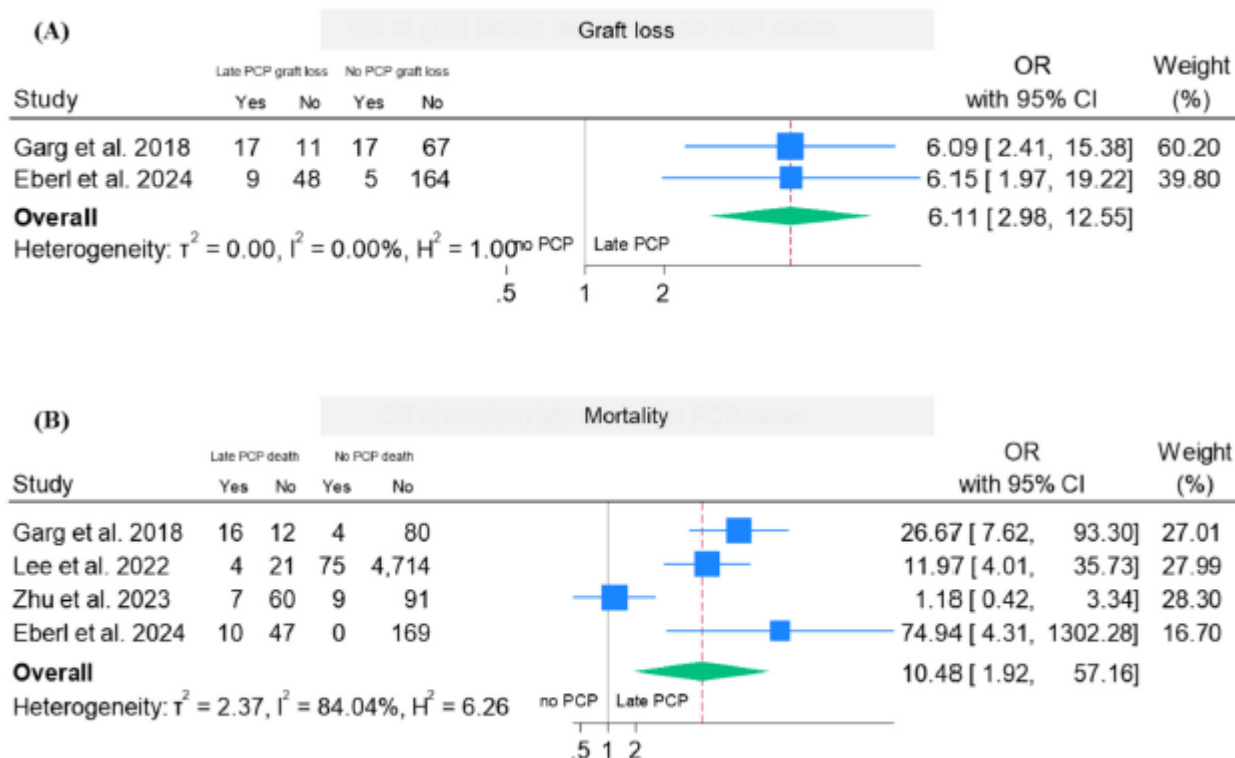
jest wskazana u dorosłych z ryzykiem PJP >3,5% i więcej przez cały okres niedoboru odporności. Działania niepożądane nie występują często u dzieci, stosowanie profilaktyki może obniżyć częstość zakażeń PJP.

Konwai 2026

Do przeglądu włączono 24 publikacje, w tym badania retrospektywne i kohortowe, kumulując ok. 57 tys. biorców nerki, z tego 556 chorych określono jako chorych z późnym PJP (ok. 1%). Spośród tej grupy 17% chorych z późnym PJP stosowało profilaktykę kotrimoksazolem. Stosowanie SMX+TMP wiązało się z istotnie niższą szansą wystąpienia późnego PJP (OR=0,06 [95%CI: 0,01; 0,60]). Stwierdzenie późnego PJP wiązało się z wyższą szansą utraty transplantu (OR=6,11 [95%CI: 2,98; 12,55]) oraz zgonu (OR=10,48 [95%CI: 1,92; 57,16]). Odpowiednie wyniki przedstawiono na wykresach poniżej.



Rysunek 3. Ryzyko wystąpienia późnego PJP względem stosowania długoterminowej profilaktyki PJP (Konwai 2026)



Rysunek 4. Ryzyko (A) utraty transplantu, (B) zgonu w zależności od wystąpienia późnego PJP (Konwai 2026)

Wnioski końcowe: Późne PJP stanowi istotny problem u biorców nerki. Pacjenci niestosujący profilaktyki kotrimoksazolem, z limfopenią, doświadczający infekcji cytomegalowirusem, otrzymujący intensywną immunoterapię mają zwiększone ryzyko późnej infekcji PJP, a co za tym idzie – wyższe ryzyko utraty transplantu i zgonu. Wydłużenie lub zindywidualizowanie profilaktyki powinno być rozważone w populacji chorych wysokiego ryzyka.

9.2.4. Analiza bezpieczeństwa

Badania pierwotne

Nie raportowano osobnych wyników bezpieczeństwa.

Przeglądy systematyczne

Green 2007

Nie stwierdzono IS różnic w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ($RR=1,01$ [95%CI: 0,82; 1,24]), zdarzeń niepożądanych wymagających przerwania leczenia ($RR=0,82$ [95%CI: 0,36; 1,87]) czy też poważnych zdarzeń niepożądanych ($RR=0,28$ [95%CI: 0,05; 1,70]). Wszystkie zdarzenia niepożądane minęły po odstawieniu leczenia.

W przypadku porównania różnych schematów dawkowania rezultaty wskazywały na niższe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych przy dawkowaniu rzadszym niż raz dziennie, jednakże różnice nie były istotne statystycznie.

9.2.5. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL

Według ChPL Bactrim Forte jest z reguły dobrze tolerowany. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są wysypki skórne i zaburzenia żołądkowe.

Opis wybranych zdarzeń niepożądanych

Wstrząs krążeniowy

W związku ze stosowaniem sulfametoksazolu z trimetoprymem — zwłaszcza u pacjentów z osłabioną odpornością — występowały przypadki wstrząsu krążeniowego, często z jednoczesną gorączką, niereagującego na standardowe leczenie nadwrażliwości. Większość obserwowanych zmian hematologicznych przebiegała łagodnie, bezobjawowo i ustępowała po odstawieniu leku.

Jak w przypadku każdego leku, u pacjentów z nadwrażliwością na składniki leku mogą wystąpić reakcje alergiczne. Najczęstsze reakcje skórne obserwowane podczas stosowania produktu Bactrim Forte wykazywały na ogół niewielkie nasilenie i szybko ustępowały po odstawieniu leku.

Nacieki płucne obserwowane w związku z eozynofilowym lub alergicznym zapaleniem pęcherzyków płucnych mogą objawiać się kaszlem i dusznością.

Duże dawki TMP, jakie stosuje się w leczeniu zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii*, indukują u znacznej liczby pacjentów postępujące, ale odwracalne zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Nawet po zastosowaniu w standardowych dawkach, TMP może spowodować hiperkaliemię u pacjentów z zaburzeniami metabolizmu potasu, z niewydolnością nerek lub przyjmujących produkty lecznicze zwiększające stężenie potasu.

Notowano przypadki hipoglikemii u osób niechorujących na cukrzycę leczonych TMP-SMZ, występującej zwykle po kilku dniach leczenia (patrz punkt 4.5). Na szczególne ryzyko narażeni są pacjenci z zaburzoną czynnością nerek, chorobami wątroby, niedożywieni lub otrzymujący duże dawki TMP-SMZ.

U niektórych pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki występowały ciężkie choroby, w tym AIDS.

U pacjentów leczonych kotrimoksazolem zgłaszano przypadki kamicy moczowej. Opisywano kamienie nerkowe powstałe przez 100% lub częściową agregację kryształów N-acetylosulfametoksazolu. Określono związek przyczynowy dla kamicy moczowej spowodowanej w 100% lub częściowo przez metabolity produktu leczniczego Bactrim, gdy u pacjenta spełnione są określone czynniki ryzyka.

Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów zakażonych HIV

Rodzaje działań niepożądanych w tej grupie pacjentów są podobne do występujących w ogólnej populacji pacjentów leczonych produktem leczniczym Bactrim Forte. Niektóre działania niepożądane mogą występować jednak częściej i mieć inny obraz kliniczny. Różnice te dotyczą następujących układów i narządów:

- Zaburzenia krwi i układu chłonnego: bardzo często raportowano leukopenię, granulocytopenię i trombocytopenię;
- Zaburzenia żołądka i jelit: bardzo często raportowano jadłowstręt, mdłości, wymioty, biegunkę;
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: bardzo często raportowano gorączkę, zwykle z pojawieniem się wysypki plamisto-grudkowej;

- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: bardzo często raportowano podwyższony poziom aminotransferaz;
- Badania diagnostyczne: bardzo często raportowana hiperkaliemia, niezbyt często hiponatremia
- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: niezbyt często raportowano hipoglikemię;
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: bardzo często raportowano wysypkę plamisto-grudkową oraz świąd.

Ciąża

Nie wykazano w sposób jednoznaczny ryzyka wystąpienia wad rozwojowych płodu u kobiet leczonych we wczesnym okresie ciąży kotrimoksazolem. Wyniki dwóch dużych badań obserwacyjnych wskazują na zwiększenie ryzyka samoistnego poronienia o 2 do 3,5 razy u kobiet, u których zastosowano trimetoprim w monoterapii lub w skojarzeniu z sulfametoksazolem w pierwszym trymestrze ciąży w porównaniu z kobietami, u których nie zastosowano antybiotyków lub zastosowano penicyliny. Badania na zwierzętach wskazują, że bardzo wysokie dawki kotrimoksazolu powodują malformacje płodu typowe dla antagonistów kwasu foliowego.

Ponieważ zarówno trimetoprim, jak i sulfametoksazol przenikają barierę łożyska i mogą wpływać na metabolizm kwasu foliowego, zastosowanie produktu Bactrim Forte w ciąży można rozważyć jedynie w przypadkach, gdy spodziewane korzyści z leczenia przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu. W takim przypadku pacjentkom w ciąży lub kobietom, które planują zajść w ciążę podczas leczenia produktem Bactrim Forte zaleca się podawanie kwasu foliowego w dawce 5 mg na dobę. W miarę możliwości należy unikać stosowania produktu Bactrim Forte w ostatnim okresie ciąży ze względu na ryzyko wystąpienia żółtaczki jąder podkorowych mózgu u noworodka.

Karmienie piersią

Zarówno trimetoprim, jak i sulfametoksazol przenikają do mleka ludzkiego.

Chociaż ilość leku przyjmowana przez dziecko karmione mlekiem leczonej kotrimoksazolem matki jest niewielka, należy rozważyć ryzyko dla dziecka (żółtaczka jąder podkorowych mózgu, nadwrażliwość) wobec oczekiwanych korzyści terapeutycznych dla matki.

10. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

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

Aktualny stan finansowania produktów leczniczych zawierających kotrimoksazol przedstawiono w rozdziale 10.2.

W ramach analizy wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców, w pierwszej kolejności określono wielkość populacji docelowej – przyjęto dane przekazane wraz ze zleceniem Ministra Zdrowia.

Założenia

- Analizę przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ);
- Liczebność chorych wymagających profilaktyki PJP z zastosowaniem kotrimoksazolu określono na podstawie opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie transplantologii klinicznej załączonej do zlecenia; Przyjęto, że liczba chorych w pierwszym roku będzie wynosiła 50% chorych ze wskazaniem do profilaktyki, a w roku 2 – 80%.
- W analizie uwzględniono wyłącznie koszt ocenianej technologii na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ, z uwzględnieniem 50% odpłatności. W oszacowaniach przyjęto wyłącznie opakowania 480 mg (80+400) zawierające 20 szt. tabletek (dawka pośrednia).
- Dawkowanie przyjęto na podstawie wytycznych ECIL- raz dziennie po 1 tabletkie 80/400 mg.
- Założono równy udział stosowanych technologii w refundacji.
- Średni czas trwania terapii określono na 12 miesięcy (365 dni).

Populacja

W poniższych tabelach przedstawiono dane o liczbie chorych poddawanych profilaktyce PJP z zastosowaniem kotrimoksazolu.

Tabela 8. Liczba pacjentów z profilaktyką PJP w związku z transplantacją narządu

Rok	2027	2028
Liczba pacjentów, n	1175	1880

Koszt terapii jednego pacjenta

Poniżej przedstawiono koszt profilaktyki PJP jednego pacjenta.

Tabela 9. Zestawienie kosztów terapii - perspektywa NFZ (opracowanie Agencji)

Wyszczególnienie	Średni koszt za 1 tabl.	Zużycie roczne [tabl.]	Czas trwania terapii (średnia) [dni]	Przeciętny koszt terapii 1 pacjenta
Profilaktyka PJP	0,66075 PLN	365	365	241,17 PLN

Ograniczeniem przeprowadzonej powyżej analizy jest brak uwzględnienia ewentualnych kosztów powikłań/zdarzeń niepożądanych stosowania poszczególnych terapii, w tym długoterminowych.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki wpływu na budżet refundacji sulfametoksazol+trimetoprim w analizowanej populacji.

Tabela 10. Zestawienie kosztów w horyzoncie analizy – perspektywa NFZ [w PLN]

Wyszczególnienie	Rok 1	Rok 2
Koszt profilaktyki kotrimoksazolem	283 379,16	453 406,65

Zgodnie z wyżej przedstawionymi oszacowaniami, koszt wynikający z refundacji kotrimoksazolu w prewencji PJP u chorych kwalifikujących się do transplantacji narządów wyniesie ok. 737 tys. PLN w dwuletnim horyzoncie analizy.

Komentarz analityczny

Przedstawiona analiza wpływu na budżet została opracowana na podstawie danych pochodzących z Obwieszczenia Ministra przeglądu literatury oraz opinii eksperta.

Zgodnie z przedstawionymi wynikami, wprowadzenie zmiany stanowiącej przedmiot wniosku spowoduje wzrost kosztów zakupu substancji czynnych ponoszonych przez płatnika (NFZ) w wysokości uzależnionej od populacji, która będzie mogła korzystać z ocenianej technologii. Oszacowana różnica wynosząca ok. 737 tys. PLN w horyzoncie dwuletnim prawdopodobnie w znacznym stopniu jest kwotą aktualnie wydatkowaną na profilaktykę PJP zgodnie ze wskazaniem zarejestrowanym dla większości preparatów zawierających kotrimoksazol.

10.2. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17.06.2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrowia 2026, poz. 46), aktualnie leki zawierające sulfametoksazol+trimetoprim są refundowane w ramach grupy limitowej 100.1, Sulfametoksazol w połączeniu z trimetoprymem do stosowania doustnego - postaci stałe oraz 100.2, Sulfametoksazol w połączeniu z trimetoprymem do stosowania doustnego - postaci płynne w poniższych wskazaniach:

- We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
- We wskazaniach pozarejestacyjnych:
 - zakażenia u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka;
 - zakażenia u pacjentów leczonych cyklofosfamidem – profilaktyka

W poniższej tabeli przedstawiono ceny oraz inne warunki refundacji ocenianych technologii lekowych.

Tabela 11. Technologie medyczne refundowane w ramach ocenianego programu lekowego oraz wskazania terapeutyczne zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	Kod EAN	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB (PLN)	CD (PLN)	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDS [PLN]
Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum	Bactrim, syrop, 200+40 mg/5 ml	1 but.po 100 ml	05909990312610	15,50	16,74	17,74	23,63	23,63	50%	11,82
	Bactrim, tabl., 400+80 mg	20 szt.	05909990276219	14,42	15,57	16,51	22,09	22,09		11,05
	Bactrim Forte, tabl., 800+160 mg	10 szt.	05909990501304	13,40	14,47	15,34	20,92	20,92		10,46
	Bactrim Forte, tabl., 800+160 mg	10 szt.	05909991530426	13,40	14,47	15,34	20,92	20,92		10,46
	Bactrim Forte, tabl., 800+160 mg	10 szt.	05909991529161	13,40	14,47	15,34	20,92	20,92		10,46
	Bactrim Forte, tabl., 800+160 mg	10 szt.	05909991562847	13,40	14,47	15,34	20,92	20,92		10,46
	Bactrim Forte, tabl., 800+160 mg	10 szt.	05909991475000	13,45	14,53	15,40	20,98	20,98		10,49
	Bactrim Forte, tabl., 800+160 mg	10 szt.	05909990312719	14,42	15,57	16,51	22,09	22,09		11,05
	Biseptol, zawiesina doustna, 200+40 mg/5 ml	1 but.po 100 ml	05909990117819	8,26	8,92	9,46	15,35	15,35		6,91
	Biseptol 120, tabl., 100+20 mg	20 szt.	05909990117529	7,88	8,51	9,05	10,94	5,52		7,36
	Biseptol 480, tabl., 400+80 mg	20 szt.	05909990117611	19,70	21,28	22,55	28,13	22,09		15,38
	Biseptol 960, tabl., 800+160 mg	10 szt.	05909990117710	19,70	21,28	22,55	28,13	22,09		15,38

Skróty: CZN – cena zbytu netto, UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

11. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Chantapoh 2025** Chantapoh W, Kantachuvesiri S, Sutharattanapong N, Bruminhent J. Daily single-strength vs. thrice-weekly double-strength trimethoprim/sulfamethoxazole for *Pneumocystis jirovecii* prophylaxis in kidney transplant recipients: a non-inferiority randomized control trial. *BMC Infect Dis.* 2025;25:1372. doi:10.1186/s12879-025-11821-6.
- Green 2007** Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis of Pneumocystic Pneumonia in Immunocompromised Non-HIV—Infected Patients: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Mayo Clinic Proceedings.* 2007;82(9):1052-9
- Konwai 2026** Konwai S, Rakpithayanon C, Wuttiputhanun T, Leelahavanichkul A, Townamchai N, Vanichanan J, et al. Late-onset pneumocystis pneumonia after kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis of prevalence, risk factors, and outcomes. *Transplant Rev (Orlando).* 2026;40:100972. doi:10.1016/j.trre.2025.100972
- Mejia 2021** Mejia C, Malat GE, Boyle SM, Ranganna K, Lee DH. Experience with a six-month regimen of *Pneumocystis* pneumonia prophylaxis in 122 HIV-positive kidney transplant recipients. *Transplant Infectious Disease.* 2021;23(3):e13511

Wytyczne kliniczne

- Christopeit 2021** Christopeit M, Schmidt-Hieber M, Sprute R, Buchheidt D, Hentrich M, Karthaus M, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of infections in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell transplantation. 2020 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2021;100(2):321-336. doi:10.1007/s00277-020-04297-8
- Maertens 2016** Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, et al. ECIL guidelines for preventing Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2016;71(9):2397-404
- Proudfoot 2017** Proudfoot R, Philips B, Wilne S. Guidelines for the Prophylaxis of Pneumocystis jirovecii Pneumonia (PJP) in Children With Solid Tumors. *Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2017;39(3):194-202
- PTT 2025** Bączkowska T, Boratyńska M, Chelmoński A, Ciszek M, Dębska-Ślizień A, et al. Zalecenia leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych 2024. Fundacja Zjednoczeni dla Transplantacji, Warszawa 2025. ISBN: 978-83-935426-1-1. <https://p-t-t.org/arttykul/zalecenia-leczenia-immunosupresyjnego-po-przeszczepieniu-narzadow-unaczynionych-2024> [dostęp: 12.08.2026]

Pozostałe publikacje

- ChPL Bactrim (syrop)** <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/867/characteristic> [dostęp: 12.08.2026]
- ChPL Bactrim Forte** <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/868/characteristic> [dostęp: 12.08.2026]
- ChPL Biseptol (zawiesina doustna)** <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/1082/characteristic> [dostęp: 12.08.2026]
- ChPL Biseptol 120/48/960** <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/1085/characteristic> [dostęp: 12.08.2026]
- Hosseini-Mohaddam 2020** Hosseini-Mohaddam SM, Ouédraogo A, Naylor KL, Bota SE, Husain S, Nash DM, Paterson JM. Incidence and outcomes of invasive fungal infection among solid organ transplant recipients: A population-based cohort study. *Transplant Infectious Disease.* 2020;22(2):e13250
- Biliński 2008** Biliński P, Seferińska I, Warzocha K. Diagnostyka i leczenie układowych zakażeń grzybiczych w onkohematologii *Onkol. Prak. Klin.* 2008; 4: 15–24

12. Załączniki

Załącznik 1. Strategie wyszukiwania

Tabela 12. Strategia wyszukiwania badań w bazie Pubmed, data wyszukiwania: 3.08.2026

#	Kwerenda	Liczba publikacji
#1	cell transplantation[MeSH Terms]	128512
#2	tissue transplantation[MeSH Terms]	213404
#3	corneal transplantation[MeSH Terms]	18322
#4	Vascularized Composite Allotransplantation[MeSH Terms]	1563
#5	transplantation[tiab] OR transplant*[tiab] or graft*[tiab]	929468
#6	tissue*[tiab]	2533459
#7	cell*[tiab]	7017215
#8	bone marrow transplantation[MeSH Terms]	46250
#9	hematopoietic stem cell transplantation[MeSH Terms]	65204
#10	bone marrow[tiab]	271560
#11	hematopoietic stem cell[tiab]	46223
#12	#5 and #6	130487
#13	#5 and #7	313812
#14	#5 and #10	69676
#15	#5 and #11	39560
#16	#1 or #13	355761
#17	#2 or #12	323258
#18	#8 or #14	86262
#19	#9 or #15	80192
#20	#3 or #4 or #16 or #17 or #18 or #19	582384
#21	sulfamethoxazole trimethoprim combination[MeSH Terms]	8017
#22	trimethoprim[tiab] or trimethoprim[tiab]	23313
#23	sulfamethoxazole[tiab]	20059
#24	cotrimoxazole[tiab] OR co-trimoxazole[tiab]	7417
#25	#22 and #23	15156
#26	#21 or #24 or #25	24765
#27	#20 and #26	570

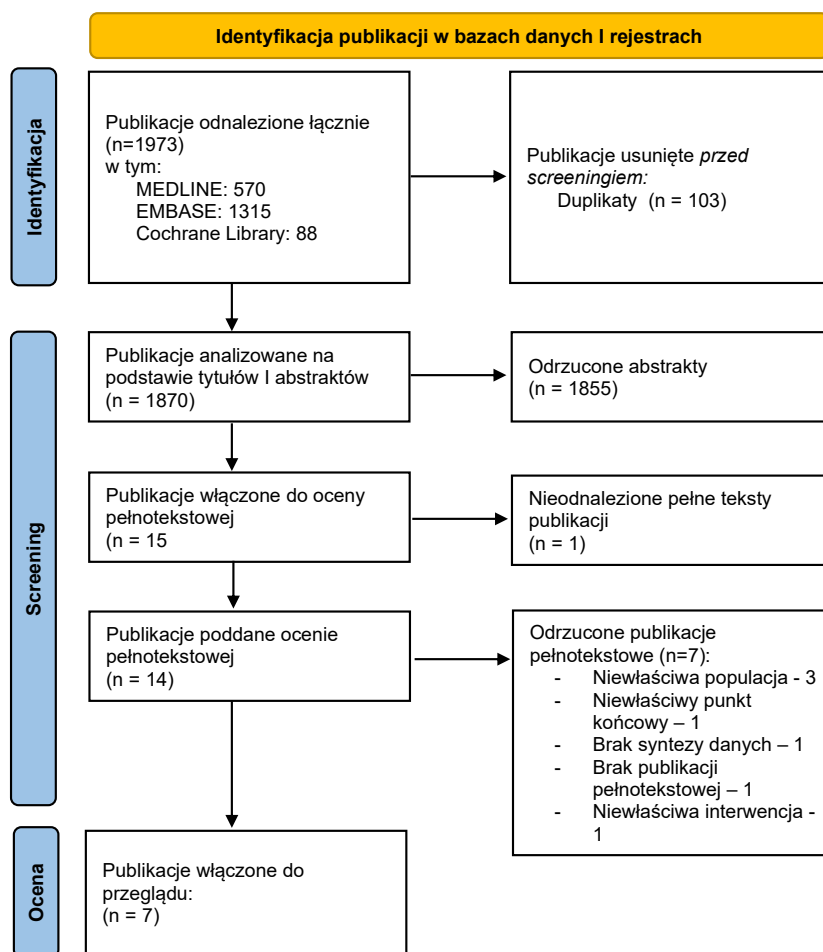
Tabela 13. Strategia wyszukiwania badań w bazie Embase (via Ovid), data wyszukiwania: 3.08.2026

#	Kwerenda	Liczba publikacji
1	exp hematopoietic stem cell transplantation/	113911
2	exp bone marrow transplantation/	77587
3	exp cell transplantation/	263164
4	exp tissue transplantation/	705205
5	exp vascularized composite allotransplantation/	2125
6	exp cornea transplantation/	14041
7	cell*.ab,kw,ti.	8862700
8	tissue*.ab,kw,ti.	3291182
9	bone marrow.ab,kw,ti.	425935
10	hematopoietic stem cell*.ab,kw,ti.	1084
11	(transplant or transplantation).mp. or graft*.ab,kw,ti. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	1564026
12	10 and 11	920
13	9 and 11	128679
14	7 and 11	571422
15	8 and 11	201066
16	1 or 12	114370
17	2 or 13	151774
18	3 or 14	609080
19	4 or 15	819232
20	5 or 6 or 16 or 17 or 18 or 19	1044231

21	exp cotrimoxazole/	111083
22	trimethoprim.ab,kw,ti.	29991
23	trimetoprim.ab,kw,ti.	283
24	sulfamethoxazole.ab,kw,ti.	25864
25	22 or 23	30249
26	24 and 25	20309
27	21 or 26	115544
28	20 and 27	6788
29	limit 28 to (human and "remove clinical trial (clinicaltrials.gov) records" and "remove medline records" and "remove preprint records")	1790
30	limit 29 to yr="2015 -Current"	1315

Tabela 14. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane Library, data wyszukiwania: 3.08.2026

#	Kwerenda	Liczba publikacji
#1	MeSH descriptor: [Cell Transplantation] explode all trees	3869
#2	MeSH descriptor: [Tissue Transplantation] explode all trees	5979
#3	MeSH descriptor: [Corneal Transplantation] explode all trees	422
#4	MeSH descriptor: [Vascularized Composite Allotransplantation] explode all trees	7
#5	(transplantation OR transplant* or graft*):ti,ab,kw	75561
#6	tissue*:ti,ab,kw	151808
#7	cell*:ti,ab,kw	202061
#8	MeSH descriptor: [Bone Marrow Transplantation] explode all trees	1667
#9	MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees	2601
#10	bone marrow:ti,ab,kw	17734
#11	hematopoietic stem cell:ti,ab,kw	6986
#12	#5 and #6	13358
#13	#5 and #7	22583
#14	#5 and #10	6855
#15	#5 and #11	6366
#16	#1 or #13	22619
#17	#2 or #12	17972
#18	#8 or #14	6855
#19	#9 or #15	6500
#20	#3 or #4 or #16 or #17 or #18 or #19	36139
#21	MeSH descriptor: [Trimethoprim, Sulfamethoxazole Drug Combination] explode all trees	992
#22	trimethoprim or trimetoprim:ti,ab,kw	2385
#23	sulfamethoxazole:ti,ab,kw	1865
#24	#22 and #23	1810
#25	cotrimoxazole or co-trimoxazole:ti,ab,kw	1271
#26	#21 or #24 or #25	2495
#27	#20 and #26	88

Załącznik 2. Diagram selekcji badań PRISMA

Opracowanie własne na podstawie: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Załącznik 3. Lista publikacji odrzuconych w ramach przeglądu pełnotekstowego

Opis bibliograficzny	Powód odrzucenia
Lim S, Liu Y, Hamad M, Ott B, Jodoin L, et al. Evaluating the Efficacy and Tolerability of PJP prophylaxis with TMP-SMX in Autologous Stem Cell Transplants for Lymphoma or Myeloma: A Retrospective Cohort Study. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 2025;25:S123-S124	Abstrakt konferencyjny (brak publikacji pełnotekstowej)
Massei MS, Capolsini I, Mastrodicasa E, Gurdo G, Cerri C, et al. SINGLE-DAY TRIMETHOPRIM-SULFAMETHOXAZOLE PROPHYLAXIS FOR PNEUMOCYSTIS PNEUMONIAE AND TOXOPLASMOSIS INFECTION IN HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION PEDIATRIC PATIENTS. 50 th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Virtual. 2024	Brak dostępu do publikacji
Drelik A, Mowrey W, Minamoto G. Infection Outcomes in Solid Organ Transplant Recipients Receiving Trimethoprim-Sulfamethoxazole as Opposed to Atovaquone for Prophylaxis. American Journal of Transplantation. 2018;18(suppl 4):887	Niewłaściwa populacja (zakażenia bakteryjne)
Gaffney KJ, Urban TA, Lucena M, Rybicki L, Majhail NS, Mossad SB. Prophylactic trimethoprim-sulfamethoxazole for allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients during the pre-engraftment period. Clin Hematol Int. 2023;5:65-70. doi:10.1007/s44228-023-00029-7.	Niewłaściwa populacja (zakażenia bakteryjne)
Kimura S, Akahoshi Y, Nakano H, Ugai T, Wada H, et al. Antibiotic prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation. A meta-analysis of randomized controlled trials. J Infect 2014;69(1):13-25, http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2014.02.013	Niewłaściwa populacja (zakażenia bakteryjne)
Kostakis ID, Sotiropoulos GC, Kouraklis G. Pneumocystis jirovecii Pneumonia in Liver Transplant Recipients: A Systematic Review. Transplantation Proceedings. 2014;46:3206-8	Brak metaanalizy danych
Torre-Cisneros J, De la Mata M, Pozo JC, Serrano P, Briceño J, et al. Randomized Trial of Weekly Sulfadoxine/Pyrimethamine vs. Daily Low-Dose Trimethoprim-Sulfamethoxazole for the Prophylaxis of Pneumocystis carinii Pneumonia After Liver Transplantation. Clinical Infectious Diseases. 1999;29:771-4	Niewłaściwa interwencja
Lipsitt A, Keerthi D, Dallas R, Ferrolino J, Sharma A, Maron G. IMPACT OF TRIMETHOPRIM/SULFAMETHOXAZOLE PROPHYLAXIS ON ENGRAFTMENT IN PEDIATRIC ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANT RECIPIENTS: A SINGLE CENTER EXPERIENCE. Pediatric Blood & Cancer. 2022;69(S2):S229	Niewłaściwy punkt końcowy (ocena sukcesu transplantacji)