



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Amoksycylina,  
amoksycylina + kwas klawulanowy**  
**we wskazaniu:** zakażenia u pacjentów z niedoborami  
odporności – profilaktyka

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

Opracowanie nr: OT.4221.45.2022  
(Aneks do opracowań nr: OT.4321.40.2019  
OT.434.57.2016)

Data ukończenia: 14 września 2022 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) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę 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) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

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

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

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

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>5</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>9</b>
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	9
3.1.1. Opis badań włączonych do analizy.....	9
3.1.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	10
3.2. Podsumowanie .....	11
<b>4. Źródła.....</b>	<b>12</b>
<b>5. Załączniki.....</b>	<b>13</b>
5.1. Wykaz leków zawierających amoksyicylinę i amoksyicylinę + kwas klawulanowy finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania.....	13
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji .....	17

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 25.08.2022 r., znak PLR.07.23.2022.1.JKB (data wpływu do AOTMiT 25.08.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił wydanie ponownej opinii, w tym opracowania materiałów analitycznych na podstawie art. 31 n pkt. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1285, z późn. zm.).

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowań nr OT.4321.40.2019 oraz OT.434.57.2016. Na podstawie ww. opracowań wydano 4 pozytywne Opinie Rady Przejrzystości nr 340/2019 oraz nr 341/2019 (nr w BIP 340/2019 i 341/2019 - wykaz opinii nt. substancji czynnych we wskazaniach pozarejestrowanych<sup>1</sup>), a także 335/2016 i 336/2019 (nr w BIP 210/2016<sup>2</sup>) w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne amoksyycilinę i amoksyycilinę + kwas klawulanowy we wskazaniu innym niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka. Ponadto zidentyfikowano również opracowanie dotyczące amoksyycyliny oraz amoksyycyliny + kwas klawulanowy z 2014 r. (AOTM-OT-434-16/2014), na podstawie którego wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 330/2014 (nr w BIP 242/2014<sup>3</sup>).

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r., na Wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, obecnie znajduje się wiele produktów leczniczych zawierających amoksyycilinę i amoksyycilinę + kwas klawulanowy (szczegółowa lista produktów znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu).

Preparaty zawierające amoksyycilinę i amoksyycilinę + kwas klawulanowy znajdują się w 4 grupach limitowych:

- 88.1, Penicyliny półsyntetyczne doustne - stałe postacie farmaceutyczne;
- 88.2, Penicyliny półsyntetyczne doustne - płynne postacie farmaceutyczne;
- 89.1, Penicyliny doustne z inhibitorami betalaktamaz - stałe postacie farmaceutyczne;
- 89.2, Penicyliny doustne z inhibitorami betalaktamaz - płynne postacie farmaceutyczne

i są finansowane ze środków publicznych we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, a także we wskazaniach pozarejestrowanych, tj. w zakażeniach u pacjentów z niedoborami odporności - profilaktyka. Leki refundowane w ramach grupy limitowej 88.1 Penicyliny półsyntetyczne doustne - stałe postacie farmaceutyczne są dostępne dla pacjentów za odpłatnością ryczałtową. Produkty refundowane w ramach pozostałych grup limitowych dostępne są dla pacjentów za odpłatnością 50%.

*Źródło: Obwieszczenie MZ*

Szczegółowe informacje dotyczące leków zawierających oceniane substancje finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

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

<sup>1</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/rada-przejrzystosci/5084-wykaz-obowiazujacych-opinii>

<sup>2</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4789-210-2016-zlc>

<sup>3</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=3542>

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 30.08.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych opisanych w raporcie AOTMiT z 2019 roku nr OT.4321.40.2019.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych po wrześniu 2019 roku przeszukano następujące źródła:

- NICE (*The National Institute for Health and Care Excellence*),
- NHMRC (*National Health and Medical Research Council*),
- KCE (*Belgian Health Care Knowledge Centre*),
- GIN (*Guidelines International Network*),
- NGC (*National Guideline Clearinghouse*),
- SIGN (*The Scottish Intercollegiate Guidelines Network*),
- AHRQ (*Agency for Health Research and Quality*),
- Trip Data Base
- CPS (*Canadian Paediatric Society*)
- DGHO (*German Society for Hematology and Medical Oncology*)
- IDSA (*Infectious Diseases Society of America*).

Podczas wyszukiwania wykorzystano również wyszukiwarkę google.com, a także bazę Medline via Pubmed.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 dokumenty wytycznych: 2 polskie – Styczyński 2021, dotyczący profilaktyki przeciwko infekcjom u pacjentów poddawanych przeszczepieniu komórek macierzystych oraz zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2020 r. dotyczące profilaktyki przeciw infekcjom u pacjentów z nowotworami, oraz zalecenia Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) z 2022 r. dotyczące profilaktyki infekcji u pacjentów nowotworowych, a także amerykańskie wytyczne panelu ekspertów Lehrnbecher z 2020 r. dotyczące profilaktyki antybakteryjnej u pediatrycznych pacjentów onkologicznych, u których przeprowadzono transplantację.

Żadne z odnalezionych wytycznych nie odnoszą się do zastosowania amoksylicyny czy też amoksylicyny + kwasu klawulanowego. Wytyczne polskie wskazują, że profilaktyczne zastosowanie antybiotyków powinno zostać poprzedzone indywidualną oceną pacjenta w zakresie chorób i ryzyka wystąpienia infekcji (Styczyński 2021, PTOK 2020). Wszystkie wytyczne (Styczyński 2021, PTOK 2020, SEOM 2022, Lehrnbecher 2020) zalecają profilaktyczne zastosowanie fluorochinolonu u dorosłych pacjentów z nowotworami, jak i u pacjentów poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (zarówno allo-, jak i auto-HCT), obarczonych wysokim ryzykiem wystąpienia infekcji. Dodatkowo wytyczne Styczyński 2021 wskazują, że można stosować inne czynniki w celu profilaktyki infekcji zgodnie z lokalnymi wzorcami oporności na antybiotyki. Wytyczne PTOK 2020 zalecają, aby u chorych poddanych allogenicznemu przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych i przyjmujących długotrwale duże dawki glikokortykosteroidów w przebiegu choroby przeszczep przeciw gospodarzowi stosować intensywniejszą profilaktykę przeciwbakteryjną ze skojarzeniem kilku antybiotyków. Nie zaleca się rutynowego stosowania profilaktyki antybakteryjnej u dzieci, gdyż zgodnie z wynikami badań ich zastosowanie nie ma wpływu na spadek śmiertelności związanej z infekcjami (SEOM 2022, Lehrnbecher 2020), przy czym wytyczne Lehrnbecher 2020 precyzują, iż profilaktyka u dzieci powinna być ograniczona do pacjentów o dużym ryzyku wystąpienia ciężkiej neutropenii. Co więcej, hiszpańskie wytyczne nie zalecają rutynowego zastosowania antybiotyków w profilaktyce infekcji u pacjentów z guzami litymi (SEOM 2022). Szczegółowe informacje przedstawia poniższa tabela.

W raporcie z 2019 r. odnaleziono dwa dokumenty wytycznych klinicznych: niemieckie z 2016 r. (DGHO 2016, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie) dotyczące profilaktyki chorób infekcyjnych u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych oraz amerykańskie z 2016 r. (IDSA 2016, Infectious Diseases Society of America) dotyczące stosowania leków przeciwdrobnoustrojowych u pacjentów z neutropenią chorych na nowotwór. Zalecenia przedstawione w raporcie z 2019 r. są spójne z informacjami przedstawionymi w zaktualizowanym dokumencie.

Tabela 1. Wytyczne praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Wytyczne polskie</b>	
<p><b>Styczyński 2021</b> <b>(polskie)</b></p> <p><i>Konflikt interesów:</i> autorzy zgłosili potencjalne konflikty interesów</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> nie otrzymano wsparcia finansowego</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą profilaktyki przeciwdrobnoustrojowej u pacjentów dorosłych i dzieci poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. Wytyczne nie wskazują na zastosowanie amoksylicyny czy też amoksylicyny + kwas klawulanowy.</b></p> <p><u>Profilaktyka infekcji bakteryjnych u dorosłych pacjentów</u></p> <p>Ryzyko infekcji u pacjentów w okresie przed przeszczepieniem powinno być indywidualnie ocenione u każdego pacjenta, uwzględniając czynniki związane z pacjentem, chorobą i leczeniem.</p> <p>W okresie przed przeszczepieniem, kluczowymi czynnikami ryzyka rozwoju infekcji są zaawansowanie oraz czas trwania neutropenii, jak również uszkodzenia błony śluzowej. W późniejszym okresie po przeszczepieniu, u pacjentów zwiększa się ryzyko zakażeń bakteriami otoczkowymi (takimi jak: <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Haemophilus influenzae</i>) z powodu hipogammaglobulinemii i hipersplenizmu, wynikających z choroby przeszczep przeciw gospodarzowi i jej leczenia.</p> <p><u>Profilaktyka infekcji bakteryjnych w okresie przed przeszczepieniem</u></p> <p>Profilaktyka z zastosowaniem fluorochinolonu jest rekomendowana u pacjentów transplantacyjnych, którzy mają wysokie ryzyko infekcji bakteryjnej z powodu spodziewanej neutropenii (definiowanej jako &lt;100 neutrofilii / mL przez ≥7 dni). Powyższe zalecenie dotyczy głównie pacjentów poddanych allo-HCT z kondycjonowaniem mieloablacyjnym (MAC) (AII). U pacjentów poddanych allo-HCT z kondycjonowaniem niemieloablacyjnym (NMA) (BIII) lub u pacjentów poddanych auto-HCT (CII) ryzyko neutropenii, a w konsekwencji ryzyko infekcji bakteryjnych jest niższe. Dlatego u tych pacjentów możliwe korzyści z zastosowania fluorochinolonu powinny być zważone potencjalnym ryzykiem związanym z negatywnym wpływem fluorochinolonów na mikrobiom jelitowy, oraz zwiększonym ryzykiem infekcji <i>Clostridium difficile</i> a także kolonizacją/zakażeniami szczepami opornymi na fluorochinolony lub szczepami wielolekoopornymi.</p> <p><u>Profilaktyka infekcji bakteryjnych w późnym okresie po przeszczepieniu (&gt;100 dni po HCT)</u></p> <p>Profilaktyka doustną penicyliną jest zalecana w czasie leczenia immunosupresyjnego choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi lub hipogammaglobulinemii w obszarach gdzie występuje niska odporność na pneumokoki (BIII dla pacjentów allo-HCT MAC,NMA/ CIII dla pacjentów auto-HCT jeśli napromieniowanie całego ciała było zastosowane w kondycjonowaniu). Można stosować inne czynniki w celu profilaktyki infekcji zgodnie z lokalnymi wzorcami oporności na antybiotyki. Odpowiednie makrolidy mogą być zastąpione w zależności od lokalnej praktyki (CIII).</p> <p>Odpowiednie szczepienia zgodnie z harmonogramem szczepień po przeszczepieniu z zastosowaniem szczepionek przeciw pneumokokom (BI) oraz <i>Haemophilus influenzae</i> (BII) odgrywają kluczową rolę i powinny być wykonywane u wszystkich biorców komórek krwiotwórczych.</p> <p>Suplementacja dożylnymi immunoglobulinami jest użyteczna u pacjentów z ciężką hipogammaglobulinemią (poziom IgG w surowicy &lt;4g/L z towarzyszącymi chorobami (CIII)).</p> <p><u>Profilaktyka infekcji bakteryjnych u dzieci</u></p> <p>Wytyczne nie zalecają profilaktycznego rutynowego zastosowania systemowych czynników antibakteryjnych u pediatrycznych pacjentów poddawanych allo- lub auto-HCT w czasie wystąpienia neutropenii przed przeszczepieniem lub otrzymujących systemową terapię immunosupresyjną w leczeniu choroby przeszczep kontra gospodarz (DIII). Rekomendacja została wydana w oparciu o dowody wskazujące na to, że profilaktyczne zastosowanie antybiotyków nie zmniejsza śmiertelności biorców HCT, natomiast może mieć wpływ na odporność izolatów bakterii.</p> <p><u>Siła rekomendacji</u></p> <p>A – silne poparcie rekomendacji dot. zastosowania B – umiarkowane poparcie rekomendacji dot. zastosowania C – marginalne poparcie rekomendacji dot. zastosowania</p> <p><u>Jakość dowodów</u></p> <p>I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych (zorientowanych na pierwszorzędowe punkty końcowe)</p> <p>II – dowody pochodzące z dobrze zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych (włączając drugorzędowe punkty końcowe), bez randomizacji; z badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych (preferowane z &gt;1 centrum, opisy serii przypadków, wyniki z niekontrolowanych badań)</p> <p>III – dowody pochodzące z opinii ekspertów, oparte na doświadczeniu klinicznym, opisy przypadków, konsensusy eksperckie</p>
<p><b>PTOK 2020</b> <b>(polskie)</b></p> <p><i>Konflikt interesów:</i> brak informacji</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> brak informacji</p>	<p><b>Rekomendacje dotyczące leczenia wspomagającego, profilaktyki i leczenia zakażeń u pacjentów z nowotworami. Wytyczne nie wskazują na zastosowanie amoksylicyny czy też amoksylicyny + kwas klawulanowy.</b></p> <p>Wskazania do zastosowania profilaktyki zakażeń bakteryjnych zależą od oceny ryzyka wystąpienia infekcji. U większości chorych otrzymujących chemioterapię z powodu nowotworów narządowych nie ma wskazań do rutynowego stosowania profilaktyki przeciwbakteryjnej (I, A).</p> <p>Podczas wystąpienia bezobjawowej neutropenii w trakcie leczenia przeciwnowotworowego zastosowanie profilaktyki przeciwbakteryjnej można rozważyć u chorych (IV, A):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poddanych przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych;</li> </ul>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Wytyczne polskie</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• otrzymujących alemtuzumab;</li> <li>• otrzymujących analogi puryn;</li> <li>• z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej;</li> <li>• z neutropenią co najmniej 3. stopnia według skali CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) trwającą powyżej 7 dni;</li> <li>• leczonych z powodu chłoniaka, szpiczaka mnogiego lub przewlekłej białaczki limfatycznej (ze względu na heterogenny przebieg choroby wskazania powinny być rozważane indywidualnie) (IV, C).</li> </ul> <p><i>U chorych kwalifikowanych do profilaktyki zakażeń bakteryjnych rekomenduje się zastosowanie fluorochinolonów (preferowane jest podanie lewofloksacyny) (I, B). W przypadku przeciwwskazań lub złej tolerancji fluorochinolonów można stosować trimetoprim/sulfametoksazol lub doustnie cefalosporynę III generacji.</i></p> <p><i>U chorych poddanych allogenicznemu przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT, allogenic hematopoietic stem cell transplantation) i przyjmujących długotrwale duże dawki glikokortykosteroidów (&gt; 20 mg prednizonu dziennie) w przebiegu choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD, graft-versus-host disease) można stosować intensywniejszą profilaktykę przeciwbakteryjną ze skojarzeniem kilku antybiotyków (IV,B).</i></p> <p><u>Jakość naukowych dowodów:</u></p> <p><i>I – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</i></p> <p><i>IV – Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p><i>A – Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><i>B – Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><i>C – Wskazania określone indywidualnie</i></p>
<b>Wytyczne zagraniczne</b>	
<p><b>SEOM 2022</b> (hiszpańskie)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą profilaktyki infekcji u pacjentów z nowotworami. Wytyczne nie wskazują na zastosowanie amoksylicyny czy też amoksylicyny + kwas klawulanowy.</b></p> <p>W zaleceniach wskazano, że profilaktyka z zastosowaniem antybiotyków i środków przeciwgrzybiczych w zapobieganiu gorączce neutropenicznej nie jest rutynowo zalecana u pacjentów z guzami litymi (II-A).</p> <p>Wykazano, że profilaktyka antybakteryjna jest efektywna i bezpieczna w zapobieganiu gorączce neutropenicznej i infekcjom bakteryjnym, istotnie redukując śmiertelność związaną z infekcjami i częstość bakteriemii. Profilaktykę z zastosowaniem fluorochinolonów takich jak cyprofloksacyna oraz lewofloksacyna, należy rozważyć u pacjentów z dużym ryzykiem zachorowania (I-B). Skojarzenie fluorochinolonów z aktywnymi czynnikami przeciwko infekcjom wywołanym bakteriami Gram-ujemnymi jest zwykle niezalecana.</p> <p>Profilaktyka z zastosowaniem antybiotyków nie jest rutynowo zalecana u pacjentów z nowotworami litymi (II-D).</p> <p><u>Jakość dowodów</u></p> <p><i>I – dowody oparte na wynikach co najmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną (małe ryzyko błędu) lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych badań klinicznych o jednorodnych grupach chorych</i></p> <p><i>II – Dowody oparte na wynikach badań klinicznych z randomizacją małej liczby chorych lub dużych badań klinicznych, co do których istnieje podejrzenie złej metodologii (bias) lub metaanalizie takich badań klinicznych lub badań z heterogennymi grupami chorych.</i></p> <p><u>Sila zaleceń</u></p> <p><i>A – Silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej, zdecydowanie uzasadniające postępowanie.</i></p> <p><i>B – Silne lub pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, uzasadniające postępowanie.</i></p> <p><i>D – Dowody naukowe pośredniej jakości przemawiające przeciw postępowaniu z uwagi na jego nieskuteczność lub powikłania.</i></p>
<p><b>Lehrnbecher 2020</b> (amerykańskie)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> wytyczne zostały sfinansowane przez Grupę Pediatrii Onkologicznej</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą stosowania profilaktyki antybakteryjnej u pediatrycznych pacjentów onkologicznych i transplantacyjnych. Wytyczne nie wskazują na zastosowanie amoksylicyny czy też amoksylicyny + kwas klawulanowy.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy rozważyć zastosowanie systemowej profilaktyki antybakteryjnej u dzieci z ostrą białaczką szpiczkową oraz u dzieci z nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną otrzymujących intensywną chemioterapię, oprócz pacjentów cierpiących na neutropenię (całkowita liczba neutrofilii &lt;500 <math>\mu</math>L) przez co najmniej 7 dni (słaba rekomendacja, wysokiej jakości dowody);</li> <li>• Sugeruje się, aby systemowa profilaktyka antybakteryjna nie była stosowana rutynowo u dzieci poddawanych chemioterapii indukcyjnej nowo zdiagnozowanych z ostrą białaczką limfoblastyczną. (słaba rekomendacja, niskiej jakości dowody);</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Wytyczne polskie</b>	
<p>w Ontario L.S., które jest finansowane przez Kanadyjską Katedrę Badawczą ds. Terapii Wspomagającej w Pediatrii Onkologicznej</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie należy stosować systemowej profilaktyki antybakteryjnej u dzieci o niskim ryzyku wystąpienia ciężkiej neutropenii (całkowita liczba neutrofilii &lt;500 <math>\mu</math>L) przez co najmniej 7 dni (silna rekomendacja, umiarkowanej jakości dowody);</li> <li>• Sugeruje się, aby systemowa profilaktyka antybakteryjna nie była stosowana rutynowo u dzieci poddawanych autologicznemu przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (słaba rekomendacja; umiarkowanej jakości dowody);</li> <li>• Sugeruje się, aby systemowa profilaktyka antybakteryjna nie była stosowana rutynowo u dzieci poddawanych allogenicznemu przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (słaba rekomendacja, umiarkowanej jakości dowody)</li> <li>• Lewofloksacylna jest preferowaną opcją w profilaktyce antybakteryjnej, jeśli jest planowana (silna rekomendacja, umiarkowanej jakości dowody)</li> <li>• Jeśli profilaktyka przeciwbakteryjna jest planowana, podawanie antybiotyku powinno być ograniczone do oczekiwanego czasu trwania ciężkiej neutropenii (całkowita liczba neutrofilii &lt;500 <math>\mu</math>L) (słaba rekomendacja, niskiej jakości dowody)</li> </ul> <p><u>Siła rekomendacji (klasyfikacja wg GRADE)</u></p> <p><i>Silna – panel ekspertów jest pewien, że korzyści z wdrożonego zalecenia przeważają nad ryzykiem</i></p> <p><i>Słaba – panel ekspertów opracowujących zalecenie nie jest pewien przewagi korzyści danego zalecenia nad potencjalnym ryzykiem</i></p> <p><u>Jakość dowodów</u></p> <p><i>Wysoka – panel ekspertów opracowujących zalecenia jest pewien, że prawdziwy efekt jest bliski efektowi określonego w zaleceniach.</i></p> <p><i>Umiarkowana – panel jest umiarkowanie pewny ustalonego efektu. Prawdopodobnie prawdziwy efekt jest bliski ustalonemu efektowi, ale istnieje prawdopodobieństwo, że w dalszych badaniach uzyskane zostaną inne wyniki</i></p> <p><i>Niska – panel ekspertów ma ograniczone zaufanie do ustalonego efektu. Prawdziwy efekt może być znacząco różny od efektu ustalonego</i></p>

Skróty: allo-HCT – allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. allogeneic hematopoietic cell transplantation), auto-HCT – autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych, CTCAE – *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, GRADE – *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*, GVHD – choroba przeszczep przeciwko gospodarz (ang. graft-versus-host disease), HCT – przeszczepienie komórek macierzystych, MAC – kondycjonowanie mieloablacyjne (ang. myeloablative conditioning), NMA – kondycjonowanie niemieloablacyjne, PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, SEOM – *The Spanish Society of Medical Oncology*



### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2019 roku w ramach opracowania AOTMiT OT.4321.40.2019 w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających amoksyicylinę lub amoksyicylinę + kwas klawulanowy we wskazaniu: zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 29 sierpnia 2022 r. w bazach medycznych: MEDLINE (via Pubmed), Cochrane Library oraz EMBASE. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 9.10.2019 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.40.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Interwencja i populacja:** amoksyicylina lub amoksyicylina + kwas klawulanowy: zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka.

**Komparator:** bez ograniczeń.

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianych leków w analizowanych populacjach pacjentów.

**Typ badań:** opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy).

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku 5.2 do niniejszego opracowania.

##### 3.1.1. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia, tak samo jak w przypadku poprzednich raportów Agencji: OT.4321.40.2019 i OT.434.57.2016.

Natomiast w raporcie AOTM-OT-434-16/2014 przedstawiono wyniki z:

- 1 przeglądu systematycznego z metaanalizą Alcoba 2013 – dotyczącego stosowania profilaktyki antybiotykowej (amoksyicyliny) u dzieci z niepowikłanym, poważnym, ostrym niedożywieniem;
- 4 przeglądów niesystematycznych:
  - Cecinati 2014 – dotyczącego oceny oraz podsumowania dostępnych dowodów naukowych odnośnie zastosowania antybiotyków (amoksyicyliny i kwasu klawulanowego) w profilaktyce zakażeń u dzieci chorych na nowotwory;
  - Kuruvilla 2013 – podsumowującego możliwości zastosowania poszczególnych antybiotyków, w tym amoksyicyliny w profilaktyce zakażeń;
  - Gaducci 2010 – dotyczącego profilaktyki antybiotykowej (amoksyicylina i kwas klawulanowy) zakażeń układu rozrodczego u kobiet w okresie pooperacyjnym po operacjach ginekologicznych;
  - Moorhead 2009 - dotyczącego stosowania profilaktyki antybiotykowej (amoksyicyliny) u osób z niedoborami odporności w chirurgii skórnej w tym: w zapaleniu wsierdza, zapaleniu stawów po endoprotezoplastyce, profilaktyki zakażeń ran oraz profilaktyki MRSA (ang. methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*);
- 3 randomizowanych badań, w których stosowano amoksyicylinę + kwas klawulanowy (Lalami 2004 i Castagnola 2003) i amoksyicylinę (Lopes 2011);
- innych dowodów naukowych, w tym: 2 opisów przypadków: Dilley 2013 (amoksyicylina), DeSimone 2011 (amoksyicylina i kwas klawulanowy), badań kwestionariuszowych: Yong 2010 (amoksyicylina), Thavenot 2012 (amoksyicylina i kwas klawulanowy) oraz 2 badań retrospektywnych dotyczących stosowania amoksyicyliny: Bayrakci 2005 i Kersun 2005.

### 3.1.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Poniżej przedstawiono kluczowe informacje z przeglądów oraz badań randomizowanych przedstawionych w raporcie AOTM-OT-434-16/2014.

#### **Alcoba 2013**

W przeglądzie przedstawiono m.in. wyniki trzech badań odnoszących się do ocenianej technologii medycznej (amoksyacyliny), przy czym zaznaczono, że metaanaliza tych badań ze względu na wysoką heterogeniczność była niemożliwa. Na podstawie powyższych badań stwierdzono, że: 1) programy z profilaktyką antybiotykową nie są bardziej skuteczne niż bez profilaktyki (przy czym jako ograniczenie wskazano fakt, iż wnioskowanie oparto o wyniki badania retrospektywnego, a badane grupy były prowadzone w dwóch różnych ośrodkach); 2) cefalosporyna jest bardziej skuteczna niż amoksyacylina, natomiast amoksyacylina jest bardziej skuteczna niż brak profilaktyki oraz 3) ceftriakson nie jest bardziej skuteczny niż amoksyacylina.

#### **Cecinati 2014**

Według autorów przeglądu najbardziej znaczące i wiarygodne badania wskazują, iż w przypadku długotrwałej neutropenii jako profilaktykę zakażeń należy stosować fluorochinolony (głównie cyprofloksacynę), natomiast amoksyacylina + kwas klawulanowy może być potencjalnie wartościową alternatywą dla cyprofloksacyny.

#### **Kuruvilla 2013**

Według autorów przeglądu, zasadność stosowania terapii antybiotykowej, mimo jednoczesnego podawania immunoglobulin lub innego rodzaju leczenia, jest uzależniona od rodzaju schorzenia oraz jego zaawansowania. Amoksyacylina została wymieniona jako antybiotyk zalecany do zastosowania w profilaktyce przy przejściowej hipoglobulinemii występującej u dzieci oraz selektywnym niedoborze podklas IgG (podawany sezonowo lub stale). Autorzy badania zwracają również uwagę na problem zwiększonego ryzyka powstawania opornych szczepów bakterii.

#### **Gaducci 2010**

Autorzy publikacji wskazują, że pooperacyjne zakażenia, szczególnie spowodowane przez oporne na antybiotyki bakterie są główną przyczyną rozważenia włączenia profilaktyki antybiotykowej. Na podstawie wyników jednego z badań, podkreślono, że zastosowanie śródoperacyjnej profilaktycznej antybiotykoterapii zredukowało liczbę pooperacyjnych interwencji chirurgicznych z 4% do 2%. Wskazano, że w profilaktyce antybiotykowej operacji chirurgicznych układu rozrodczego stosowana jest m.in. amoksyacylina z kwasem klawulanowym.

#### **Moorhead 2009**

W przeglądzie stwierdzono, że na podstawie rewizji wytycznych American Heart Association dotyczących prewencji zapalenia wsierdza u pacjentów z obniżoną odpornością można stwierdzić, iż w zapobieganiu zapalenia wsierdza profilaktyka antybiotykowa zmniejsza ciężkość i czas trwania bakteriemii po procedurach stomatologicznych, ale nie eliminuje jej całkowicie. Nie odnaleziono żadnego badania, które wskazałoby, czy profilaktyka antybiotykowa zmniejsza ryzyko wystąpienia zapalenia wsierdza. Autorzy po analizie wytycznych American Academy of Orthopedic Surgeons i American Dental Association wskazali, że profilaktyka antybiotykowa powinna być rozważona u pacjentów z obniżoną odpornością, współistniejącymi chorobami (cukrzyca, HIV, niedożywienie), do 2 lat po operacji przed wykonywaniem zabiegów stomatologicznych oraz przed zabiegami urologicznymi wysokiego ryzyka. Wymieniono m.in. możliwość stosowania amoksyacyliny. Podkreślono także możliwość zastosowania profilaktyki antybiotykowej (m.in. amoksyacyliny) w III i IV klasie ran wg Centers for Disease Control and Prevention Classification of Wounds (tj. rany skażone i zainfekowane).

#### **Castagnola 2013**

W badaniu wykazano znaczące klinicznie efekty stosowania profilaktyki antybiotykowej składającej się z amoksyacyliny + kwas klawulanowy w redukcji wystąpienia gorączki oraz infekcji u dzieci z neutropenią spowodowaną leczeniem nowotworu (zwłaszcza u tych z ostrą białaczką oraz nieprzyjmujących hematopoetycznych czynników wzrostu).

#### **Lopes 2011**

Autorzy badania podkreślili, że stosowanie profilaktyki antybiotykowej (w tym amoksyacyliny) u pacjentów z obniżoną odpornością wskutek chemioterapii w procedurach dentystycznych jest tematem dyskusyjnym.

#### **Lalami 2004**

Według autorów badania dodanie antybiotyków (ciprofloksacyny + amoksyacyliny/kwas klawulanowy) do G-CSF (ang. granulocyte colony-stimulating factor, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów) nie wpływa na zmianę skuteczności profilaktyki u pacjentów z obniżoną odpornością na skutek choroby nowotworowej leczonej za pomocą chemioterapii.

### 3.2. Podsumowanie

Ograniczenie niniejszej analizy stanowi brak odnalezienia nowych przeglądów dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania amoksyliny lub amoksyliny + kwas klawulanowy we wskazaniu: zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka. W poprzednich raportach Agencji: OT.4321.40.2019 i OT.434.57.2016 również nie odnaleziono opracowań wtórych, spełniających kryteria włączenia do analiz. Informacje przedstawione w publikacjach uwzględnionych w raporcie AOTM-OT-434-16/2014 są zależne od wskazania i wskazują m.in., że programy z profilaktyką antybiotykową nie są bardziej skuteczne niż te bez profilaktyki (Alcoba 2013). Z kolei według Cecinati 2014 zastosowanie amoksyliny + kwasu klawulanowego może być potencjalnie wartościową alternatywą dla cyprofloksacyny w neutropenii. Również w publikacji Castagnola 2013 podkreślono, że amoksycylina + kwas klawulanowy może być stosowana profilaktycznie w redukcji wystąpienia gorączki oraz infekcji u dzieci z neutropenią spowodowaną leczeniem nowotworu. Natomiast amoksycylina jest zalecana do zastosowania w profilaktyce przy przejściowej hipoglobulinemii występującej u dzieci oraz selektywnym niedoborze podklas IgG (Kuruvilla 2013). Według Moorhead 2009 amoksycylina może być stosowana profilaktycznie przy ranach skażonych i zainfekowanych natomiast amoksycylina + kwas klawulanowy w profilaktyce antybiotykowej operacji chirurgicznych układu rozrodczego (Gaducci 2010). Natomiast w badaniu Lopes 2011 wskazano, że stosowanie profilaktyki antybiotykowej (w tym amoksyliny) u pacjentów z obniżoną odpornością wskutek chemioterapii w procedurach dentystrycznych jest tematem dyskusyjnym. Także w Lalami 2004 stwierdzono, że amoksycylina/kwas klawulanowy stosowane jako dodatek do G-CSF nie wpływa na zmianę skuteczności profilaktyki u pacjentów z obniżoną odpornością na skutek choroby nowotworowej leczonej za pomocą chemioterapii.

## 4. Źródła

Rekomendacje kliniczne	
<b>Lehrnbecher 2020</b>	Lehrnbecher T, Fisher B. T., Phillips B, et al., Guideline for Antibacterial Prophylaxis Administration in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation, <i>Clinical Infectious Diseases</i> ® 2020;71(1):226–36. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7312235/pdf/ciz1082.pdf">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7312235/pdf/ciz1082.pdf</a> (data dostępu 02.09.2022 r.)
<b>PTOK 2020</b>	Czyżykowski R, Płuźański A. Supportive care. Prophylaxis and treatment of infections. <i>Oncol Clin Pract</i> 2020; 16. <a href="https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/view/67636/51717">https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/view/67636/51717</a> (data dostępu 02.09.2022 r.)
<b>SEOM 2022</b>	Echavarria I, Galindo J.R.C., Corral J, et al., SEOM clinical guidelines for the prophylaxis of infectious diseases in cancer patients (2021), <i>Clinical Guides in Oncology, Clinical and Translational Oncology</i> , 2022. <a href="https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s12094-022-02800-3.pdf">https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s12094-022-02800-3.pdf</a> (data dostępu 02.09.2022 r.)
<b>Styczyński 2021</b>	Styczyński J, Piekarska A, Zaucha-Prażmo A, i in., Antimicrobial prophylaxis in adults and children undergoing hematopoietic cell transplantation: 2021 Polish recommendations, <i>Acta Haematologica Polonica</i> 2021, vol. 52, no. 6. <a href="https://journals.viamedica.pl/acta_haematologica_polonica/article/view/AHP.a2021.0097/65115">https://journals.viamedica.pl/acta_haematologica_polonica/article/view/AHP.a2021.0097/65115</a> (data dostępu 02.09.2022 r.)
Pozostałe publikacje	
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r. <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-sierpnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2022-r">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-sierpnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2022-r</a> (data dostępu 31.08.2022 r.)
<b>Raport OT.4321.40.2019</b>	Amiloryd + Hydrochlorotiazyd we wskazaniu: zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/RPT/ot.4321.40.2019_amoxicillinum_off_label.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/RPT/ot.4321.40.2019_amoxicillinum_off_label.pdf</a> (data dostępu: 31.08.2022 r.)
<b>Raport OT.434.57.2016</b>	Amiloryd + Hydrochlorotiazyd we wskazaniu: zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/210/RPT/OT.434.57.2016_Amoxicillinum_amoxicillinum+A.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/210/RPT/OT.434.57.2016_Amoxicillinum_amoxicillinum+A.pdf</a> (data dostępu: 31.08.2022 r.)
<b>Raport AOTM-OT-434-16/2014</b>	Amiloryd + Hydrochlorotiazyd we wskazaniu pozarejestrycyjnym: zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/241/RPT/AOTM_OT_434_16_Amoksyacylina.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/241/RPT/AOTM_OT_434_16_Amoksyacylina.pdf</a> (data dostępu: 31.08.2022 r.)
<b>Opinia Rady Przejrzystości nr 340/2019</b>	Opinia Rady Przejrzystości nr 340/2019 z dnia 21 października 2019 roku w sprawie substancji czynnej amoxicillinum we wskazaniu pozarejestrycyjnym: zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/ORP/u_42_438_191021_o_340_amoxicillinum_off_label_cykl_z_acz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/ORP/u_42_438_191021_o_340_amoxicillinum_off_label_cykl_z_acz.pdf</a> (data dostępu: 31.08.2022 r.)
<b>Opinia Rady Przejrzystości nr 341/2019</b>	Opinia Rady Przejrzystości nr 341/2019 z dnia 21 października 2019 roku w sprawie substancji czynnych amoxicillinum + acidum clavulanicum we wskazaniu pozarejestrycyjnym: zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/ORP/u_42_439_191021_o_341_amoxicillinum+acidum_clavulanicum_off_label_cykl_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/ORP/u_42_439_191021_o_341_amoxicillinum+acidum_clavulanicum_off_label_cykl_zacz.pdf</a> (data dostępu: 31.08.2022 r.)
<b>Opinia Rady Przejrzystości nr 335/2016</b>	Opinia Rady Przejrzystości nr 335/2016 z dnia 21 listopada 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną amoxicillinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/210/ORP/U_41_450_20161121_opinia_335_amoxicillinum_off_label.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/210/ORP/U_41_450_20161121_opinia_335_amoxicillinum_off_label.pdf</a> (data dostępu 31.08.2022 r.)
<b>Opinia Rady Przejrzystości nr 336/2016</b>	Opinia Rady Przejrzystości nr 336/2016 z dnia 21 listopada 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną amoxicillinum + acidum clavulanicum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/210/ORP/U_41_451_20161121_opinia_336_amoxicillinum_acidum_clavulanicum_off_label.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/210/ORP/U_41_451_20161121_opinia_336_amoxicillinum_acidum_clavulanicum_off_label.pdf</a> (data dostępu 31.08.2022 r.)
<b>Opinia Rady Przejrzystości nr 330/2014</b>	Opinia Rady Przejrzystości nr 330/2014 z dnia 14 listopada 2014 r. w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne amoxicillinum + acidum clavulanicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/242/ORP/U_39_638_141114_opinia_330_amoxicillinum_acidum_clavulanicum_off_label.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/242/ORP/U_39_638_141114_opinia_330_amoxicillinum_acidum_clavulanicum_off_label.pdf</a> (data dostępu: 05.09.2022 r.)

## 5. Załączniki

### 5.1. Wykaz leków zawierających amoksylicynę i amoksylicynę + kwas klawulanowy finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 2. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>88.1, Penicyliny półsyntetyczne doustne - stałe postacie farmaceutyczne</b>								
Amotaks, tabl., 1 g	16 szt.	05909990691319	12,74	13,38	16,99	13,84	ryczałt	6,35
Amotaks, tabl., 1 g	20 szt.	05909991089153	13,93	14,63	18,76	17,30	ryczałt	4,66
Amotaks, kaps. twarde, 500 mg	16 szt.	05909990691517	7,70	8,09	10,17	6,92	ryczałt	6,45
Amotaks, kaps. twarde, 500 mg	20 szt.	05909991089108	8,64	9,07	11,54	8,65	ryczałt	6,09
Amotaks DIS, tabl., 1 g	16 szt.	05909991043728	12,74	13,38	16,99	13,84	ryczałt	6,35
Amotaks Dis, tabl., 1 g	20 szt.	05909991089146	13,93	14,63	18,76	17,30	ryczałt	4,66
Amotaks DIS, tabl., 500 mg	16 szt.	05909991043520	7,70	8,09	10,17	6,92	ryczałt	6,45
Amotaks Dis, tabl., 500 mg	20 szt.	05909991089122	8,64	9,07	11,54	8,65	ryczałt	6,09
Amotaks DIS, tabl., 750 mg	16 szt.	05909991043629	8,53	8,96	11,83	10,38	ryczałt	4,65
Amotaks Dis, tabl., 750 mg	20 szt.	05909991089139	10,15	10,66	14,12	12,98	ryczałt	4,34
Amoxicillin Aurovitas, tabl. do sporz. zaw. doustnej, 1000 mg	16 szt.	05909991373139	10,00	10,50	14,11	13,84	ryczałt	3,47
Amoxicillin Aurovitas, tabl. do sporz. zaw. doustnej, 750 mg	16 szt.	05909991373061	7,50	7,88	10,75	10,38	ryczałt	3,57
Hiconcil, kaps. twarde, 500 mg	16 szt.	05909990066117	5,72	6,01	8,08	6,92	ryczałt	4,36
Ospamox, tabl. powl., 1000 mg	16 szt.	05909990293322	9,72	10,21	13,82	13,82	ryczałt	3,20
Ospamox, tabl. powl., 500 mg	16 szt.	05909990293124	5,27	5,53	7,61	6,92	ryczałt	3,89
Ospamox, tabl. powl., 750 mg	16 szt.	05909990293223	7,72	8,11	10,98	10,38	ryczałt	3,80
Ospamox 1000 mg, tabl. powl., 1000 mg	20 szt.	05909990778041	12,53	13,16	17,30	17,30	ryczałt	3,20
Ospamox 500 mg, tabl. powl., 500 mg	20 szt.	05909990788453	6,48	6,80	9,27	8,65	ryczałt	3,82
Ospamox 750 mg, tabl. powl., 750 mg	20 szt.	05909990788477	9,72	10,21	13,67	12,98	ryczałt	3,89

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>88.2, Penicyliny półsyntetyczne doustne - płynne postacie farmaceutyczne</b>								
Amotaks, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg/5 ml	1 but.po 100 ml	05909991298258	21,38	22,45	27,95	25,50	ryczałt	5,65
Amotaks, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg/5 ml	60 ml	05909990794379	14,04	14,74	18,64	15,30	ryczałt	6,54
Hiconcil, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg/5 ml	100 ml	05909990083619	8,64	9,07	12,57	12,57	ryczałt	3,20
Ospamox, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg/5 ml	1 but. 60 ml	05907626702361	11,61	12,19	16,09	15,30	ryczałt	3,99
Ospamox, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg/5 ml	1 but.po 100 ml	05909990781874	19,05	20,00	25,50	25,50	ryczałt	3,20
<b>89.1, Penicyliny doustne z inhibitorami betalaktamaz - stałe postacie farmaceutyczne</b>								
Amoksiklav, tabl. powl., 500+125 mg	14 szt.	05909990081912	13,14	13,80	17,74	15,44	50%	10,02
Amoksiklav, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	05909991322939	17,28	18,14	23,84	23,84	50%	11,92
Amoksiklav, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	05909991250324	18,78	19,72	25,42	25,42	50%	12,71
Amoksiklav, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	05909991243319	19,33	20,30	26,00	26,00	50%	13,00
Amoksiklav, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	05909990411115	23,00	24,15	29,85	27,02	50%	16,34
Amoksiklav, tabl. powl., 875+125 mg	20 szt.	05909991449544	27,76	29,15	36,22	36,22	50%	18,11
Amoksiklav, tabl. powl., 875+125 mg	20 szt.	05909991417871	28,19	29,60	36,67	36,67	50%	18,34
Amoksiklav, tabl. powl., 875+125 mg	20 szt.	05909991012960	32,40	34,02	41,09	38,60	50%	21,79
Amylan, tabl. powl., 500+125 mg	14 szt.	05909991284220	10,91	11,46	15,40	15,40	50%	7,70
Amylan, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	05909991284237	17,23	18,09	23,79	23,79	50%	11,90
Auglavin PPH, tabl. powl., 500+125 mg	14 szt.	05903060615922	11,65	12,23	16,17	15,44	50%	8,45
Auglavin PPH, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	05903060615953	20,40	21,42	27,12	27,02	50%	13,61
Augmentin, tabl. powl., 250+125 mg	21 szt.	05909990064120	9,85	10,34	13,58	11,58	50%	7,79
Augmentin, tabl. powl., 500+125 mg	14 szt.	05909991424084	10,58	11,11	15,05	15,05	50%	7,53
Augmentin, tabl. powl., 500+125 mg	14 szt.	05909997199702	12,80	13,44	17,38	15,44	50%	9,66
Augmentin, tabl. powl., 500+125 mg	14 szt.	05909990368235	12,99	13,64	17,58	15,44	50%	9,86
Augmentin, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	05909997198385	20,90	21,95	27,65	27,02	50%	14,14
Augmentin, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	05909991209483	20,95	22,00	27,70	27,02	50%	14,19
Augmentin, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	05909997230542	20,95	22,00	27,70	27,02	50%	14,19
Augmentin, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	05909997217345	21,01	22,06	27,76	27,02	50%	14,25
Augmentin, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	05909991248949	21,01	22,06	27,76	27,02	50%	14,25



Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Augmentin, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	05909990717521	23,98	25,18	30,87	27,02	50%	17,36
Augmentin, tabl. powl., 875+125 mg	20 szt.	05909991093990	28,99	30,44	37,52	37,52	50%	18,76
Co-amoxiclav Bluefish, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	05909990744848	19,17	20,13	25,83	25,83	50%	12,92
Hiconcil combi, tabl. powl., 500+125 mg	14 szt.	05909991233525	11,88	12,47	16,41	15,44	50%	8,69
Hiconcil combi, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	05909991233624	20,79	21,83	27,53	27,02	50%	14,02
Penlac, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	05909991441517	19,17	20,13	25,83	25,83	50%	12,92
Penlac, tabl. powl., 875+125 mg	20 szt.	05909991444440	26,73	28,07	35,14	35,14	50%	17,57
Polamoklav, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	05909991392772	19,66	20,64	26,34	26,34	50%	13,17
Ramoclav, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	05909991423513	18,04	18,94	24,64	24,64	50%	12,32
Ramoclav, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	05909991042073	20,30	21,32	27,02	27,02	50%	13,51
Ramoclav, tabl. powl., 875+125 mg	21 szt.	05909991423520	27,05	28,40	35,70	35,70	50%	17,85
Ramoclav, tabl. powl., 875+125 mg	21 szt.	05909991042080	30,46	31,98	39,28	39,28	50%	19,64
Taromentin, tabl. powl., 500+125 mg	14 szt.	05909990430628	13,34	14,01	17,95	15,44	50%	10,23
Taromentin, tabl. powl., 500+125 mg	21 szt.	05909990430611	19,87	20,86	26,00	23,16	50%	14,42
Taromentin, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	05909991087715	23,00	24,15	29,85	27,02	50%	16,34
Taromentin, tabl. powl., 875+125 mg	21 szt.	05904016012444	30,60	32,13	39,43	39,43	50%	19,72
Amoxicillin + Clavulanic Acid Aurovitas, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	05909991395759	17,23	18,09	23,79	23,79	50%	11,90
Unasyn, tabl. powl., 375 mg	12 szt.	05909990065110	25,25	26,51	28,57	6,62	50%	25,26
<b>89.2, Penicyliny doustne z inhibitorami betalaktamaz - płynne postacie farmaceutyczne</b>								
Amoksiklav, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml	140 ml (35 g)	05909990894833	22,68	23,81	29,40	25,96	50%	16,42
Amoksiklav, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml	35 ml (8,75 g)	05909990894819	8,37	8,79	10,83	6,49	50%	7,59
Amoksiklav, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml	70 ml (17,5 g)	05909990894826	15,12	15,88	19,44	12,98	50%	12,95
Amoksiklav ES, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 600+42,9 mg/5 ml	1 but a 50 ml	07613421046941	10,50	11,03	14,73	13,91	50%	7,78
Amoksiklav ES, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 600+42,9 mg/5 ml	1 but. a 100 ml	07613421046934	21,00	22,05	27,86	27,81	50%	13,96
Amoksiklav QUICKTAB 1000 mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej/tab. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 875+125 mg	14 szt.	05909990649747	21,44	22,51	28,39	28,39	50%	14,20
Amoksiklav QUICKTAB 625 mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej/tab. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 500+125 mg	14 szt.	05909990646906	12,26	12,87	16,94	16,22	50%	8,83
Auglavin PPH, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml	140 ml (but.)	05909991343262	19,59	20,57	26,16	25,96	50%	13,18

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Auglavin PPH, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml	70 ml (but.)	05909991343255	9,80	10,29	13,85	12,98	50%	7,36
Auglavin PPH, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 875+125 mg	14 sasz.	05903060615908	21,31	22,38	28,26	28,26	50%	14,13
Auglavin PPH Extra, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 600+42,9 mg/5 ml	1 but. a 100 ml	05909991343279	20,98	22,03	27,84	27,81	50%	13,94
Augmentin ES, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 600+42,9 mg/5 ml	1 but. a 100 ml	05909990614318	30,19	31,70	37,51	27,81	50%	23,61
Augmentin ES, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 600+42,9 mg/5 ml	50 ml	05909990614288	18,73	19,67	23,37	13,91	50%	16,42
Hiconcil combi, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml	70 ml (14 g)	05909991233846	9,77	10,26	13,82	12,98	50%	7,33
Taromentin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400 + 57 mg/5 ml	1 but. 140 ml	05909990793587	22,66	23,79	29,38	25,96	50%	16,40
Taromentin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400 + 57 mg/5 ml	1 but. 70 ml	05909990793600	15,11	15,87	19,43	12,98	50%	12,94
Taromentin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400 + 57 mg/5 ml	35 ml	05909990793594	8,01	8,41	10,45	6,49	50%	7,21

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

## 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 29.08.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	((("Infection"[Mesh]) OR Infection*[Title/Abstract]) OR "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh]) OR ((Immunolog*[Title/Abstract]) AND Deficien*[Title/Abstract]))	1 885 544
#2	((("prevention and control" [Subheading])) OR ((prevent*[Title/Abstract]) OR prophyla*[Title/Abstract]) OR contro*[Title/Abstract]))	6 686 527
#3	((("Amoxicillin"[Mesh]) OR (((((((((((Amoxicillin[Title/Abstract]) OR Amoxycillin[Title/Abstract]) OR Amoxicillin[Title/Abstract]) OR Hydroxyampicillin[Title/Abstract]) OR Amoxicilline[Title/Abstract]) OR Clamoxyl[Title/Abstract]) OR Penamox[Title/Abstract]) OR Polymox[Title/Abstract]) OR Trimox[Title/Abstract]) OR Wymox[Title/Abstract]) OR Actimoxi[Title/Abstract]) OR Amoxil[Title/Abstract]))	24 184
#4	((("Infection"[Mesh]) OR Infection*[Title/Abstract]) OR "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh]) OR ((Immunolog*[Title/Abstract]) AND Deficien*[Title/Abstract])) AND ((("prevention and control" [Subheading])) OR ((prevent*[Title/Abstract]) OR prophyla*[Title/Abstract]) OR contro*[Title/Abstract]))	628 992
#5	((("Amoxicillin"[Mesh]) OR (((((((((((Amoxicillin[Title/Abstract]) OR Amoxycillin[Title/Abstract]) OR Amoxicillin[Title/Abstract]) OR Hydroxyampicillin[Title/Abstract]) OR Amoxicilline[Title/Abstract]) OR Clamoxyl[Title/Abstract]) OR Penamox[Title/Abstract]) OR Polymox[Title/Abstract]) OR Trimox[Title/Abstract]) OR Wymox[Title/Abstract]) OR Actimoxi[Title/Abstract]) OR Amoxil[Title/Abstract])) AND (((("Infection"[Mesh]) OR Infection*[Title/Abstract]) OR "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh]) OR ((Immunolog*[Title/Abstract]) AND Deficien*[Title/Abstract])) AND ((("prevention and control" [Subheading])) OR ((prevent*[Title/Abstract]) OR prophyla*[Title/Abstract]) OR contro*[Title/Abstract]))))	2 697
#6	(((((systematic[Title]) AND ((Review[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])))	203 965
#7	(((((metaanalysis[Title/Abstract]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type]))	241 946
#8	((("Amoxicillin"[Mesh]) OR (((((((((((Amoxicillin[Title/Abstract]) OR Amoxycillin[Title/Abstract]) OR Amoxicillin[Title/Abstract]) OR Hydroxyampicillin[Title/Abstract]) OR Amoxicilline[Title/Abstract]) OR Clamoxyl[Title/Abstract]) OR Penamox[Title/Abstract]) OR Polymox[Title/Abstract]) OR Trimox[Title/Abstract]) OR Wymox[Title/Abstract]) OR Actimoxi[Title/Abstract]) OR Amoxil[Title/Abstract])) AND (((("Infection"[Mesh]) OR Infection*[Title/Abstract]) OR "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh]) OR ((Immunolog*[Title/Abstract]) AND Deficien*[Title/Abstract])) AND ((("prevention and control" [Subheading])) OR ((prevent*[Title/Abstract]) OR prophyla*[Title/Abstract]) OR contro*[Title/Abstract])) AND ((((((systematic[Title]) AND ((Review[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])))	62
#9	((("Amoxicillin"[Mesh]) OR (((((((((((Amoxicillin[Title/Abstract]) OR Amoxycillin[Title/Abstract]) OR Amoxicillin[Title/Abstract]) OR Hydroxyampicillin[Title/Abstract]) OR Amoxicilline[Title/Abstract]) OR Clamoxyl[Title/Abstract]) OR Penamox[Title/Abstract]) OR Polymox[Title/Abstract]) OR Trimox[Title/Abstract]) OR Wymox[Title/Abstract]) OR Actimoxi[Title/Abstract]) OR Amoxil[Title/Abstract])) AND (((("Infection"[Mesh]) OR Infection*[Title/Abstract]) OR "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh]) OR ((Immunolog*[Title/Abstract]) AND Deficien*[Title/Abstract])) AND ((("prevention and control" [Subheading])) OR ((prevent*[Title/Abstract]) OR prophyla*[Title/Abstract]) OR contro*[Title/Abstract])) AND ((((((metaanalysis[Title/Abstract]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type]))	129
#10	(((((("Amoxicillin"[Mesh]) OR (((((((((((Amoxicillin[Title/Abstract]) OR Amoxycillin[Title/Abstract]) OR Amoxicillin[Title/Abstract]) OR Hydroxyampicillin[Title/Abstract]) OR Amoxicilline[Title/Abstract]) OR Clamoxyl[Title/Abstract]) OR Penamox[Title/Abstract]) OR Polymox[Title/Abstract]) OR Trimox[Title/Abstract]) OR Wymox[Title/Abstract]) OR Actimoxi[Title/Abstract]) OR Amoxil[Title/Abstract])) AND (((("Infection"[Mesh]) OR Infection*[Title/Abstract]) OR "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh]) OR ((Immunolog*[Title/Abstract]) AND Deficien*[Title/Abstract])) AND ((("prevention and control" [Subheading])) OR ((prevent*[Title/Abstract]) OR prophyla*[Title/Abstract]) OR contro*[Title/Abstract])) AND ((((((systematic[Title]) AND ((Review[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])) OR (((("Amoxicillin"[Mesh]) OR (((((((((((Amoxicillin[Title/Abstract]) OR Amoxycillin[Title/Abstract]) OR Amoxicillin[Title/Abstract]) OR Hydroxyampicillin[Title/Abstract]) OR Amoxicilline[Title/Abstract]) OR Clamoxyl[Title/Abstract]) OR Penamox[Title/Abstract]) OR Polymox[Title/Abstract]) OR Trimox[Title/Abstract]) OR Wymox[Title/Abstract]) OR Actimoxi[Title/Abstract]) OR Amoxil[Title/Abstract])) AND (((("Infection"[Mesh]) OR Infection*[Title/Abstract]) OR "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh]) OR ((Immunolog*[Title/Abstract]) AND	129

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	Deficien*[Title/Abstract]) AND ((("prevention and control" [Subheading])) OR ((prevent*[Title/Abstract] OR prophyla*[Title/Abstract] OR contro*[Title/Abstract]))) AND ((((((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type])))	
#11	(((("Amoxicillin"[Mesh] OR (((((((((((Amoxicillin[Title/Abstract] OR Amoxycillin[Title/Abstract] OR Amoxicillin[Title/Abstract] OR Hydroxyampicillin[Title/Abstract] OR Amoxicilline[Title/Abstract] OR Clamoxyl[Title/Abstract] OR Penamox[Title/Abstract] OR Polymox[Title/Abstract] OR Trimox[Title/Abstract] OR Wymox[Title/Abstract] OR Actimoxi[Title/Abstract] OR Amoxil[Title/Abstract]))) AND (((("Infection"[Mesh] OR Infection*[Title/Abstract] OR "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh] OR ((Immunolog*[Title/Abstract] AND Deficien*[Title/Abstract]) AND ((("prevention and control" [Subheading])) OR ((prevent*[Title/Abstract] OR prophyla*[Title/Abstract] OR contro*[Title/Abstract]))) AND (((((systematic[Title] AND ((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type]))) OR (((("Amoxicillin"[Mesh] OR (((((((((((Amoxicillin[Title/Abstract] OR Amoxycillin[Title/Abstract] OR Amoxicilline[Title/Abstract] OR Clamoxyl[Title/Abstract] OR Penamox[Title/Abstract] OR Polymox[Title/Abstract] OR Trimox[Title/Abstract] OR Wymox[Title/Abstract] OR Actimoxi[Title/Abstract] OR Amoxil[Title/Abstract]))) AND (((("Infection"[Mesh] OR Infection*[Title/Abstract] OR "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh] OR ((Immunolog*[Title/Abstract] AND Deficien*[Title/Abstract]) AND ((("prevention and control" [Subheading])) OR ((prevent*[Title/Abstract] OR prophyla*[Title/Abstract] OR contro*[Title/Abstract]))) AND ((((((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type]))) - from 2019/10/9 - 3000/12/12	33

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 29.08.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	infection/	312587
2	infection.ab,kw,ti.	1587164
3	immune deficiency/	71206
4	Immunologic Deficiency Syndromes.ab,kw,ti.	133
5	1 or 2 or 3 or 4	1773801
6	"prevent*".ab,kw,ti.	2091816
7	prophyla.ab,kw,ti.	9
8	"prevention and control"/	37236
9	6 or 7 or 8	2117190
10	amoxicillin/ or amoxicillin plus clavulanic acid/	103355
11	Amoxicillin.ab,kw,ti.	26530
12	Hydroxyampicillin.ab,kw,ti.	0
13	Amoxicilline.ab,kw,ti.	284
14	Clamoxyl.ab,kw,ti.	16
15	Penamox.ab,kw,ti.	0
16	Polymox.ab,kw,ti.	0
17	Trimox.ab,kw,ti.	3
18	Wymox.ab,kw,ti.	2
19	Actimoxi.ab,kw,ti.	0
20	Amoxil.ab,kw,ti.	55
21	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	106401
22	5 and 9	222022
23	21 and 22	3732
24	"systematic review"/	364385
25	systematic review.ab,kw,ti.	287742
26	review.ab,kw,ti.	2402832

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
27	"review"/	2707441
28	24 or 25 or 26 or 27	4123811
29	23 and 28	1370
30	meta analysis/	253801
31	metaanalysis.ab,kw,ti.	10055
32	Meta-Analysis.ab,kw,ti.	271150
33	Meta-Analysis.pt.	0
34	30 or 31 or 32 or 33	336552
35	23 and 34	132
36	29 or 35	1385
37	limit 36 to yr="2019 -Current"	186

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 29.08.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Infections] explode all trees	82477
#2	(infection):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	140171
#3	(immune deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3364
#4	MeSH descriptor: [Immunologic Deficiency Syndromes] explode all trees	14119
#5	#1 or #2 or #3 or #4	173215
#6	(prevent*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	255219
#7	(prophyla):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#8	(prevention and control):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	210751
#9	#6 or #7 or #8	255220
#10	#5 and #9	46423
#11	MeSH descriptor: [Amoxicillin] explode all trees	3006
#12	(amoxicillin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6235
#13	(amoxicillin plus clavulanic acid):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	424
#14	#11 or #12 or #13	6235
#15	#10 and #14	613
#16	(systematic review):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14913
#17	(review):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	89509
#18	#16 or #17	89509
#19	(meta analysis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21167
#20	(metaanalysis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12061
#21	(Meta-Analysis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	20471
#22	(Meta-Analysis):pt (Word variations have been searched)	575
#23	#19 or #20 or #21 or #22	21503
#24	(systematic review):pt (Word variations have been searched)	108
#25	#18 or #24	89510
#26	#15 and #25	66
#27	#15 and #23	16
#28	#26 or #27 with Publication Year from 2019 to present, with Cochrane Library publication date Between Oct 2019 and Dec 2022, in Trials	10