



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum

we wskazaniu pozarejestacyjnym:

**zakażenia u pacjentów po przeszczepie szpiku –
profilaktyka**

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

Raport nr: OT.422.1.2.2025

(Aneks do opracowania nr: OT.4321.10.2019)

Data ukończenia: 11 marca 2025 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 (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 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 (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 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 (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 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) 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).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AGIHO	Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology
allo-HCT	allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (ang. allogeneic HCT)
auto-HCT	autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ang. autologous HCT)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
DGHO	ang. German Society of Hematology and Medical Oncology
ECIL	ang. European Conference on Infections in Leukemia
GVHD	choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease)
HCT / HSCT	przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. hematopoietic cell transplantation/ hematopoietic stem cell transplantation)
IDSA	Amerykańskie Towarzystwo Chorób Zakaźnych (ang. Infectious Diseases Society of America)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
PjP/PJP	Pneumocystis jiroveci
PTHiT	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TMP/SMX	Trimetoprim + sulfametoksazol
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	5
2. Rekomendacje kliniczne	6
3. Wskazanie dowodów naukowych	8
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	8
3.1.1. Opis badań włączonych do analizy.....	8
3.1.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	8
3.2. Podsumowanie	9
4. Źródła.....	11
5. Załączniki.....	12
5.1. Wykaz leków zawierających sulfamethoxazolum+trimethoprimum finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania tj. zakażenia u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka	12
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	13
5.3. Pozostałe załączniki	15

1. Przedmiot i historia zlecenia

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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania OT.4321.10.2019. Na podstawie ww. opracowania wydano:

- pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 104/2019¹ z dnia 15 kwietnia 2019 roku w sprawie substancji czynnych sulfamethoxazolum+trimethoprimum we wskazaniach pozarejestacyjnych: zakażenia u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka; zakażenie *Pneumocystis jirovecii* u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka.

W zleceniu Ministra Zdrowia ujęto jedno z powyższych wskazań tj. zakażenia u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka, a niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

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

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

1

https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/ORP/u_15_133_190415_o_104_sulfamethoxazolum_trimethoprimum_off_label_cykl.pdf [dostęp 13.02.2025]

2. Rekomendacje kliniczne

W dni 18.02.2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2019 roku.

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

- Trip Database, <https://www.tripdatabase.com/>.
- Medline (Pubmed), <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis wytycznych klinicznych
<p>PTHiT 2021 Polska</p>	<p>Dokument opisuje rekomendacje dotyczące profilaktyki przeciwdrobnoustrojowej u dorosłych i dzieci poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. Oceniana interwencja tj. TMP/SMX (trimetoprim/sulfametoksazol) została wskazana w odniesieniu do profilaktyki toksoplazmozy oraz zakażeń <i>Pneumocystis jiroveci</i>.</p> <p><u>Profilaktyka toksoplazmozy</u></p> <p>Toksoplazmoza jest chorobą zagrażającą życiu. Obserwuje się ją głównie po allo-HCT, ale opublikowano również przypadki po auto-HCT. Główne czynniki ryzyka rozwoju choroby obejmują seropozytywność pacjenta, allo-HCT i GVHD.</p> <p>Zalecenia dotyczące zapobiegania toksoplazmozie obejmują m.in. pierwotną i wtórną chemioprophylaktykę. Chemioprophylaktyka jest oparta na TMP/SMX przyjmowanym co najmniej trzy razy w tygodniu przez ≥ 6 miesięcy: 80/400 mg dziennie, 160/800 mg, trzy dni w tygodniu. Alternatywna chemioprophylaktyka obejmuje: pirymetaminę i sulfadoksynę (fancidar): 2-3 tabletki tygodniowo; atowakwon: 1500 mg dziennie; dapsone: 100 mg dziennie.</p> <p><u>Profilaktyka zakażeń <i>Pneumocystis jiroveci</i></u></p> <p><i>Pneumocystis jiroveci</i> (PJP, wcześniej znany jako PcP) powoduje zagrażające życiu zapalenie płuc u pacjentów z obniżoną odpornością. Zgodnie z wytycznymi ECIL, profilaktyka pierwotna powinna być oferowana wszystkim biorcom po allo-HCT.</p> <p>Lekiem z wyboru jest TMP/SMX w dawce 80/400 mg dziennie lub 160/800 mg, trzy razy w tygodniu od momentu przeszczepienia przez co najmniej sześć miesięcy lub dłużej w przypadku trwającej immunosupresji.</p> <p>Alternatywy drugiego rzutu obejmują: pentamidynę w aerozolu (300 mg na miesiąc) lub dożylnie, lub atowakwon (1500 mg dziennie) lub dapson (2 × 50 mg dziennie).</p>
<p>DGHO 2020 Niemcy</p>	<p>Dokument opisuje zalecenia dotyczące profilaktyki, diagnostyki i leczenia powikłań infekcyjnych po wysokich dawkach chemioterapii (HDC, ang. high-dose chemotherapy) i autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych (ASCT, ang. autologous stem cell transplantation).</p> <p>AGIHO umiarkowanie popiera zalecenie podawania TMP/SMX w celu zapobiegania PJP po HDC/ASCT. Jeśli podanie TMP/SMX nie jest możliwe, alternatywą jest atowakwon lub pentamidyna podawana wziewnie lub dożylnie. Alternatywy te nie były badane w warunkach HDC/ASCT, a zalecenia zostały przeniesione z innych populacji. Czas trwania profilaktyki ukierunkowanej na <i>P. jirovecii</i> powinien wynosić co najmniej 3 miesiące, najlepiej do momentu, gdy liczba komórek T CD4+ stabilnie przekroczy 200/μl.</p>
<p>IDSA 2020 Ameryka</p>	<p>Dokument opisuje zalecenia dla populacji pediatrycznej dotyczące profilaktyki przeciwbakteryjnej w leczeniu nowotworów i po przeszczepianiu krwiotwórczych komórek macierzystych. Wytyczne sformułowane w oparciu o przegląd systematyczny literatury [Komentarz Agencji: wyniki przeglądu w odniesieniu do ocenianej interwencji TMP/SMX są tożsame z wynikami zaprezentowanymi w publikacji Egan 2019, której wyniki przedstawiono w niniejszym opracowaniu].</p> <p>Sugeruje się, aby ogólnoustrojowa profilaktyka przeciwbakteryjna nie była stosowana rutynowo u dzieci poddawanych autologicznemu HSCT [Słabe zalecenie, umiarkowana jakość dowodów]. Panel doszedł do wniosku, że korzyść kliniczna ze stosowania profilaktyki została zrównoważona przez jej wpływ na oporność.</p> <p>Sugerujemy, aby ogólnoustrojowa profilaktyka nie była stosowana rutynowo u dzieci poddawanych allogenicznemu HSCT [Słabe zalecenie, umiarkowana jakość dowodów]. Panel wskazał że dostępne</p>

dane nie pozwalają na sformułowanie odmiennych zaleceń dla biorców allogenicznego HSCT w porównaniu z biorcami autologicznego HSCT.

Jeśli planowana jest profilaktyka przeciwbakteryjna preferowanym lekiem jest lewofloksacyna [Silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów]. Jeśli profilaktyka jest stosowana, powinna być ukierunkowana na patogeny, które są odpowiedzialne za ciężkie lub trudne do leczenia infekcje. Zdecydowane zalecenie stosowania lewofloksacyny, jeśli planowana jest profilaktyka przeciwbakteryjna, oparto o wyniki ostatnich badań, dane bezpośrednie oraz mikrobiologiczne spektrum działania. Chociaż fluorochinolony, trimetoprim-sulfametoksazol i cefalosporyny były skuteczne w zmniejszaniu bakteriemii, ostatnie badania koncentrowały się na fluorochinolonach. **Trimetoprim-sulfametoksazol nie był rekomendowany** ponieważ może on potencjalnie zwiększać oporność, wiąże się z ryzykiem mielosupresji wywołanej lekiem i badania były obarczone wyższym ryzykiem błędu systematycznego. Jeśli nie można zastosować lewofloksacyny, alternatywą jest ciprofloksacyna, chociaż zmniejszona aktywność względem lewofloksacyny wobec bakterii Gram-dodatnich, może zmniejszyć korzyści płynące z profilaktyki. Zrozumienie lokalnej epidemiologii dotyczącej oporności jest kluczowe do podjęcia decyzji, czy wdrożyć profilaktykę fluorochinolonami.

Skróty: IDSA – ang. Infectious Diseases Society of America; DGHO – ang. German Society of Hematology and Medical Oncology; PTHiT – Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów; ECIL – ang. European Conference on Infections in Leukemia; HCT - przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. hematopoietic cell transplantation); HSCT – przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. hematopoietic stem cell transplantation); allo-HCT – allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (ang. allogeneic HCT); auto-HCT – autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ang. autologous HCT); TMP/SMX - trimetoprim/sulfametoksazol; GVHD – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease); AGIHO – Infectious Diseases Working Party of DGHO.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2019 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających sulfamethoxazolium + trimethoprimum w leczeniu zakażenia u pacjentów po przeszczepieniu szpiku – profilaktyka. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 12-13 luty 2025 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i Cochrane Library.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci po przeszczepieniu szpiku wymagający profilaktyki zakażeń.

Interwencja: sulfametoksazol w skojarzeniu z trimetoprimem (kotrimoksazol).

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sulfametoksazolu w skojarzeniu z trimetoprimem w ramach profilaktyki zakażeń w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: randomizowane badania kliniczne, przeglądy systematyczne.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

Kryteria wykluczenia obejmowały pacjentów wymagających profilaktyki zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* [Komentarz analityków Agencji: jest to populacja pacjentów objęta wskazaniem rejestracyjnym dla refundowanych produktów leczniczych takich jak: Bactrim Forte, Bactrim, Biseptol (tabletki)].

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku do niniejszego opracowania.

3.1.1. Opis badań włączonych do analizy

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego Agencji zidentyfikowano 1 przegląd systematyczny spełniających kryteria włączenia: Egan 2019.

Celem publikacji Egan 2019 było określenie skuteczności i bezpieczeństwa różnych profilaktycznych antybiotyków ogólnoustrojowych u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię lub poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT). Przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz: MEDLINE, Embase oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Kryteria kwalifikacji uwzględniały badania dla populacji pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworu lub poddawanych HSCT, a interwencją była ogólnoustrojowa profilaktyka przeciwbakteryjna. Wyniki obejmowały następujące porównania: fluorochinolon vs. brak antybiotyku/niewchłaniaalny antybiotyk; fluorochinolon vs. trimetoprim-sulfametoksazol; trimetoprim-sulfametoksazol vs. brak antybiotyku; oraz cefalosporyna vs. brak antybiotyku. Pierwszorzędowym punktem końcowym była bakteriemia.

W przeglądzie Egan 2019 uwzględniono 113 badań porównujących profilaktyczną antybiotykoterapię z grupą kontrolną, z czego 19 (17%) dotyczyło pacjentów poddawanych wyłącznie HSCT, a 21 (18%) dotyczyło pacjentów poddawanych zarówno chemioterapii jak i HSCT. Porównanie fluorochinolon vs. trimetoprim-sulfametoksazol było przedmiotem oceny w 8 badaniach, natomiast trimetoprim-sulfametoksazol vs. brak antybiotyku w 18 badaniach.

W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki jedynie dla porównań uwzględniających ocenianą substancję czynną trimetoprim-sulfametoksazol.

3.1.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Według wyników przeglądu Egan 2019 (patrz tabela poniżej), porównanie między fluorochinolonem a trimetoprimem-sulfametoksazolem nie wykazało istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do bakteriemii, gorączki, inwazyjnej choroby grzybiczej, a także śmiertelności związanej z infekcją.

Tabela 2. Wyniki dla porównania fluorochinolon vs. trimetoprim-sulfametoksazol.

Punkt końcowy	Liczba badań	Liczba pacjentów	RR (95%CI)	p
Bakteriemia	7	583	0,86 (0,48 - 1,54)	0,60
Gorączka	3	291	0,65 (0,31 - 1,37)	0,26
Śmiertelność związana z infekcją	6	541	1,10 (0,50 - 2,39)	0,82
Inwazyjna choroba grzybicza	6	541	0,78 (0,35 - 1,75)	0,55

Skróty: CI - przedział ufności (ang. confidence interval); RR – ryzyko względne (ang. risk ratio), p – poziom istotności statystycznej.

Według wyników przeglądu (patrz tabela poniżej), zastosowanie trimetoprimu-sulfametoksazolu w porównaniu z brakiem antybiotyku, istotnie statystycznie zmniejsza bakteriemię (RR = 0,59, 95% CI: 0,41-0,85) i śmiertelność związaną z infekcją (RR = 0,61, 95% CI: 0,39-0,94), bez istotnego statystycznie zmniejszenia ogólnej śmiertelności (RR = 0,61, 95% CI: 0,28-1,33). Profilaktyka trimetoprimem-sulfametoksazolem zwiększyła oporność na ten lek w izolatach bakterii (RR = 2,91, 95% CI: 1,65-5,12).

Tabela 3. Wyniki dla porównania trimetoprim-sulfametoksazol vs. brak antybiotyku.

Punkt końcowy	Liczba badań	Liczba pacjentów	RR (95%CI)	p
Bakteriemia	7	735	0,59 (0,41 - 0,85)	0,005
Gorączka	5	388	0,77 (0,56 - 1,07)	0,11
Śmiertelność związana z infekcją	13	984	0,61 (0,39 - 0,94)	0,03
Śmiertelność ogółem	5	268	0,61 (0,28 - 1,33)	0,21
Inwazyjna choroba grzybicza	7	744	1,19 (0,43 - 3,27)	0,74
Oporność na antybiotyk	5	68	2,91 (1,65 - 5,12)	0,0002

Skróty: CI - przedział ufności (ang. confidence interval); RR – ryzyko względne (ang. risk ratio), p – poziom istotności statystycznej.

3.2. Podsumowanie

Niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania OT.4321.10.2019 w odniesieniu do wskazania: zakażenia u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka przy zastosowaniu produktu leczniczego zawierającego trimetoprim + sulfametoksazol.

W wyniku wyszukiwania aktualizującego Agencji odnaleziono 3 dokumenty dotyczące wytycznych praktyki klinicznej: polskie PTHiT 2021, niemieckie DGHO 2020 oraz amerykańskie IDSA 2020.

W wytycznych PTHiT 2021, dotyczących profilaktyki przeciwdrobnoustrojowej u dorosłych i dzieci poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, wskazano możliwość zastosowania trimetoprim + sulfametoksazol (TMP/SMX) w odniesieniu do profilaktyki toksoplazmozy oraz zakażeń *Pneumocystis jiroveci*.

W niemieckich wytycznych DGHO 2020, dotyczących profilaktyki, diagnostyki i leczenia powikłań infekcyjnych po wysokich dawkach chemioterapii i autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych, wskazano, iż AGIHO (Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology) umiarkowanie popiera zalecenie podawania TMP/SMX w celu zapobiegania zakażeniom *Pneumocystis jiroveci*.

W amerykańskim dokumencie IDSA 2020 opisano zalecenia dla populacji pediatrycznej dotyczące profilaktyki przeciwbakteryjnej w leczeniu nowotworów i po przeszczepianiu krwiotwórczych komórek macierzystych. Wytyczne sformułowano w oparciu o przegląd systematyczny literatury. W zaleceniach sugeruje się, aby ogólnoustrojowa profilaktyka przeciwbakteryjna nie była stosowana rutynowo u dzieci poddawanych autologicznemu oraz allogenicznemu HSCT. Oceniana interwencja TMP/SMX nie była rekomendowana jako profilaktyka przeciwbakteryjna ze względu na potencjalne zwiększanie oporności, ryzyko mielosupresji wywołanej lekiem, a ponadto wskazano iż badania dla tego leku były obciążone wyższym ryzykiem błędu systematycznego.

W ramach przeprowadzonego aktualizującego przeglądu systematycznego Agencji zidentyfikowano 1 przegląd systematyczny Egan 2019, którego celem było określenie skuteczności i bezpieczeństwa różnych

profilaktycznych antybiotyków ogólnoustrojowych u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię lub poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT).

Według wyników przeglądu Egan 2019 porównanie między fluorochinolonem a trimetoprimem-sulfametoksazolem nie wykazało istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do bakteriemii, gorączki, inwazyjnej choroby grzybiczej, a także śmiertelności związanej z infekcją. Zastosowanie trimetoprimu-sulfametoksazolu w porównaniu z brakiem antybiotyku, istotnie statystycznie zmniejsza bakteramię (RR = 0,59, 95% CI: 0,41-0,85) i śmiertelność związaną z infekcją (RR = 0,61, 95% CI: 0,39-0,94), bez istotnego statystycznie zmniejszenia ogólnej śmiertelności (RR = 0,61, 95% CI: 0,28-1,33). Profilaktyka trimetoprimem-sulfametoksazolem zwiększyła oporność na ten lek w izolatach bakterii (RR = 2,91, 95% CI: 1,65-5,12).

4. Źródła

Rekomendacje kliniczne

- DGHO 2020** Christopeit, M., Schmidt-Hieber, M., Sprute, R. 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* 100, 321–336 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04297-8>
- IDSA 2020** Thomas Lehrnbecher, Brian T Fisher, Bob Phillips, et al, Guideline for Antibacterial Prophylaxis Administration in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 71, Issue 1, 1 July 2020, Pages 226-236, <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1082>
- PTHiT 2021** Jan Styczynski, Agnieszka Piekarska, Agnieszka Zaucha-Prażmo, et al. Antimicrobial prophylaxis in adults and children undergoing hematopoietic cell transplantation: 2021 Polish recommendations. *Acta Haematol Pol* 2021;52(6):528-542. DOI: [10.5603/AHP.a2021.0097](https://doi.org/10.5603/AHP.a2021.0097)

Badania

- Egan 2019** Egan G, Robinson PD, Martinez JPD, Alexander S, Ammann RA, Dupuis LL, Fisher BT, Lehrnbecher T, Phillips B, Cabral S, Tomlinson G, Sung L. Efficacy of antibiotic prophylaxis in patients with cancer and hematopoietic stem cell transplantation recipients: A systematic review of randomized trials. *Cancer Med*. 2019 Aug;8(10):4536-4546. doi: 10.1002/cam4.2395. Epub 2019 Jul 5.

Pozostałe

- ChPL Bactrim syrop** Charakterystyka Produktu Leczniczego Bactrim, (200 mg + 40 mg)/5 mL syrop (Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 11/2023)
- ChPL Bactrim tabletki** Charakterystyka Produktu Leczniczego Bactrim, 400 mg + 80 mg, tabletki (Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 11/2023)
- ChPL Bactrim Forte** Charakterystyka Produktu Leczniczego Bactrim Forte, 800 mg + 160 mg, tabletki (Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 11/2023)
- ChPL Biseptol zawiesina** Charakterystyka Produktu Leczniczego Biseptol, (200 mg + 40 mg)/5 ml, zawiesina doustna (Data zatwierdzenia tekstu ChPL: brak danych)
- ChPL Biseptol tabletki** Charakterystyka Produktu Leczniczego Biseptol 120, 100 mg + 20 mg tabletki; Biseptol 480, 400 mg + 80 mg tabletki; Biseptol 960, 800 mg + 160 mg tabletki (Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: brak danych)
- OT.4321.10.2019** Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego *Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum we wskazaniach: zakażenia u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka; zakażenie *Pneumocystis jirovecii* u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka*; Data ukończenia: 10 kwietnia 2019 r.

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających sulfamethoxazolum+trimethoprimum finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania tj. zakażenia u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka

Tabela 4. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r.² -

A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym									
Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO [zł]	WDS [zł]
Grupa limitowa: 100.1, Sulfametoksazol w połączeniu z trimetoprymem do stosowania doustnego - postacie stałe									
Bactrim Forte, tabl., 800+160 mg	10 szt.	05909990501304	13,40	14,47	15,34	20,92	20,92	50%	10,46
Bactrim Forte, tabl., 800+160 mg	10 szt.	05909991530426	13,40	14,47	15,34	20,92	20,92	50%	10,46
Bactrim Forte, tabl., 800+160 mg	10 szt.	05909991529161	13,40	14,47	15,34	20,92	20,92	50%	10,46
Bactrim Forte, tabl., 800+160 mg	10 szt.	05909991475000	13,45	14,53	15,40	20,98	20,98	50%	10,49
Bactrim Forte, tabl., 800+160 mg	10 szt.	05909990312719	14,42	15,57	16,51	22,09	22,09	50%	11,05
Bactrim, tabl., 400+80 mg	20 szt.	05909990276219	14,42	15,57	16,51	22,09	22,09	50%	11,05
Biseptol 120, tabl., 100+20 mg	20 szt.	05909990117529	7,88	8,51	9,05	10,94	5,52	50%	7,36
Biseptol 480, tabl., 400+80 mg	20 szt.	05909990117611	19,70	21,28	22,55	28,13	22,09	50%	15,38
Biseptol 960, tabl., 800+160 mg	10 szt.	05909990117710	19,70	21,28	22,55	28,13	22,09	50%	15,38
Grupa limitowa: 100.2, Sulfametoksazol w połączeniu z trimetoprymem do stosowania doustnego - postacie płynne									
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
Biseptol, zawiesina doustna, 200+40 mg/5 ml	1 but.po 100 ml	05909990117819	8,26	8,92	9,46	15,35	15,35	50%	6,91

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.

² <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> [dostęp 25.02.2025]

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 5 Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 12.02.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Sulfamethoxazole[Title/Abstract]) AND (Trimethoprim[Title/Abstract])	13 603
#2	"Trimethoprim, Sulfamethoxazole Drug Combination"[Mesh]	7 800
#3	(trimethoprim[Title/Abstract]) OR (trimetoprim[Title/Abstract])	21 425
#4	sulfamethoxazole[Title/Abstract]	17 890
#5	#3 AND #4	13 642
#6	#1 OR #2 OR #5	18 099
#7	Bone Marrow Transplantation[Title/Abstract]	28 813
#8	"Bone Marrow Transplantation"[Mesh]	45 980
#9	(Bone[Title/Abstract]) AND (Marrow[Title/Abstract])	261 884
#10	(((((Transplantation[Title/Abstract]) OR (transplant[Title/Abstract])) OR (cell transfer[Title/Abstract])) OR (graft[Title/Abstract])) OR (grafting[Title/Abstract])) OR (transfusion[Title/Abstract])	881 633
#11	#9 AND #10	64 903
#12	#7 OR #8 OR #11	82 474
#13	"Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh]	61 418
#14	(hematopoietic[Title/Abstract]) OR (haematopoietic[Title/Abstract])	134 698
#15	HSC[Title/Abstract]	15 833
#16	(stem[Title/Abstract]) AND (cell[Title/Abstract])	334 277
#17	(transplantation[Title/Abstract]) OR (therapy[Title/Abstract])	2 865 091
#18	#14 AND #16 AND #17	46 666
#19	#13 OR #15 OR #18	93 437
#20	#12 OR #19	159 224
#21	#6 AND #20	254
#22	#6 AND #20 Filters: from 2019 - 2025	63

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 13.02.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	trimethoprim.ab,kw,ti.	21202
2	trimetoprim.ab,kw,ti.	198
3	1 or 2	21383
4	sulfamethoxazole.ab,kw,ti.	19373
5	3 and 4	14907
6	cotrimoxazole.ab,kw,ti.	4796
7	exp cotrimoxazole/	81669
8	cotrimoxazole.ab,kw,ti.	4796
9	co-trimoxazole.ab,kw,ti.	3221
10	TMP SMX.ab,kw,ti.	2460
11	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	86122
12	exp hematopoietic stem cell transplantation/	95367
13	hematopoietic stem cell transplantation.ab,kw,ti.	48965
14	hematopoietic.ab,kw,ti.	178759
15	haematopoietic.ab,kw,ti.	17977
16	14 or 15	194963
17	stem.ab,kw,ti.	640029

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
18	cell.ab,kw,ti.	4665387
19	16 and 17 and 18	116748
20	HSC.ab,kw,ti.	27414
21	12 or 13 or 19 or 20	169067
22	exp bone marrow transplantation/	52467
23	bone marrow transplantation.ab,kw,ti.	26154
24	bone marrow.ab,kw,ti.	322048
25	transplantation.ab,kw,ti.	573815
26	transplant.ab,kw,ti.	364986
27	therapy.ab,kw,ti.	3073751
28	cell transfer.ab,kw,ti.	5707
29	graft.ab,kw,ti.	340167
30	grafting.ab,kw,ti.	98601
31	transfusion.ab,kw,ti.	165252
32	25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31	3961110
33	24 and 32	133917
34	21 or 22 or 23 or 33	289338
35	11 and 34	3549
36	(Randomized Controlled Trial or Controlled Clinical Trial or Pragmatic Clinical Trial or Clinical Study).ab,kw,ti.	262901
37	Random*.ab,kw,ti.	2020503
38	36 or 37	2082702
39	35 and 38	154
40	limit 39 to yr="2019 -Current"	35

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 12.02.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	("sulfamethoxazole-trimethoprim"):ti,ab,kw	106
#2	MeSH descriptor: [Trimethoprim, Sulfamethoxazole Drug Combination] explode all trees	1017
#3	(trimetoprim):ti,ab,kw	22
#4	(trimethoprim):ti,ab,kw	2239
#5	#3 OR #4	2251
#6	(sulfamethoxazole):ti,ab,kw	1882
#7	#6 AND #5	1828
#8	#1 OR #2 OR #7	1828
#9	MeSH descriptor: [Bone Marrow Transplantation] explode all trees	1696
#10	(Bone Marrow Transplantation):ti,ab,kw	6128
#11	(Bone):ti,ab,kw	72856
#12	(Marrow):ti,ab,kw	18282
#13	#11 AND #12	17076
#14	(Transplant):ti,ab,kw	48839
#15	(Transplantation):ti,ab,kw	48857
#16	(transfer):ti,ab,kw	25812
#17	(transfusion):ti,ab,kw	21987
#18	(graft):ti,ab,kw	39376
#19	(grafting):ti,ab,kw	39352

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#20	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	114154
#21	#13 AND #20	7141
#22	#9 OR #10 OR #21	7141
#23	(Hematopoietic Stem Cell Transplantation):ti,ab,kw	5853
#24	MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees	2574
#25	(hematopoietic):ti,ab,kw	8191
#26	(haematopoietic):ti,ab,kw	8191
#27	#25 OR #26	8191
#28	(HSC):ti,ab,kw	307
#29	(stem):ti,ab,kw	20948
#30	(cell):ti,ab,kw	178607
#31	#29 AND #30	17273
#32	(transplantation):ti,ab,kw	48857
#33	(therapy):ti,ab,kw	929225
#34	#32 OR #33	952325
#35	#27 AND #31 AND #34	6269
#36	#23 OR #24 OR #28 OR #35	6616
#37	#22 OR #36	12257
#38	#8 AND #37	21

5.3. Pozostałe załączniki

Raport nr: OT.4321.10.2019, Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego *Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum* we wskazaniach: *zakażenia u pacjentów po przeszczepie szpiku - profilaktyka; zakażenie *Pneumocystis jirovecii* u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka*; Data ukończenia: 10 kwietnia 2019 r.