



# **Agencja Oceny Technologii Medycznych**

## **Wydział Oceny Technologii Medycznych**

### **Amoksylicyna, amoksylicyna + kwas klawulanowy** **we wskazaniu innym niż ujęte w Charakterystyce** **Produktu Leczniczego tj. zakażenia u pacjentów** **z niedoborami odporności – profilaktyka.**

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości  
w sprawie oceny zasadność finansowania ze środków  
publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte  
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: AOTM-OT-434-16/2014

Data ukończenia: 13.11.2014 r.

## Wykaz skrótów

<b>Agencja/AOTM</b> - Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>AHA</b> - (ang. <i>American Heart Association</i> )
<b>AlaT</b> - (ang. <i>alanine transaminase</i> ), aminotransferaza alaninowa
<b>allo-HCT</b> - (ang. <i>allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation</i> ) allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych
<b>ANC</b> - (ang. <i>absolute granulocyte count</i> ), bezwzględna liczba <i>granulocytów</i>
<b>ARA</b> - (ang. <i>Autosomal Recessive Agammaglobulinemia</i> ) autosomalna recesywna agammaglobulinemia
<b>ASBMT</b> - (ang. <i>American Society for Blood and Marrow Transplantation</i> )
<b>A-T</b> - (ang. <i>ataxia-telangiectasia</i> , ataksja-teleangiektazja)
<b>ATC</b> - (ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i> ), system klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej
<b>BCSH</b> - (ang. <i>British Committee for Standards in Haematology</i> )
<b>BHIVA</b> - (ang. <i>British HIV Association</i> )
<b>BP</b> - Biuro Prezesa
<b>CADTH IFN-gamma</b> - interferon gamma (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>CD</b> - cena detaliczna
<b>CGD</b> - (ang. <i>Chronic Granulomatous Disease</i> ), przewlekła choroba ziarniniakowa
<b>ChPL</b> - Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CMCC</b> - (ang. <i>chronic mucocutaneous candidiasis</i> ) przewlekła kandydoza skórno-śluzówkowa
<b>CPS</b> - (ang. <i>Canadian Paediatric Society</i> ), Kanadyjskie Towarzystwo Pediatryczne
<b>CVID</b> - (ang. <i>Common Variable Immunodeficiency</i> ) pospolity zmienny niedobór odporności
<b>CZN</b> - cena zbytu netto
<b>DGHO</b> - (niem. <i>Deutsche Gesellschaft für Hamtologie und Medizinische Onkologie</i> ), Niemieckie Towarzystwo Hematologii oraz Onkologii
<b>FN</b> - (ang. <i>Febrile neutropenia</i> ), gorączka neutropeniczna
<b>G-CSF</b> - (ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i> ), czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
<b>GvHD</b> - (ang. <i>Graft Versus Host Disease</i> ), choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi
<b>HAS</b> - (franc. <i>Haute Autorité de Santé</i> )
<b>HCT</b> - przeszczep komórek krwiotwórczych
<b>HIES</b> - (ang. <i>Hiper-IgE Syndrome</i> ), Zespół Joba
<b>HIM</b> - (ang. <i>hiper-IgM syndrome</i> ), zespół hiper-IgM
<b>HIV</b> - (ang. <i>Human Immunodeficiency Syndrome</i> ), ludzki wirus niedoboru odporności
<b>HSCT</b> - (ang. <i>Hematopoietic Stem Cell Transplant</i> ), przeszczepianie komórek macierzystych hemopoetycznych
<b>HSV</b> - (ang. <i>herpes simplex virus</i> ), wirus opryszczki pospolitej
<b>ICD4L</b> - (ang. <i>idiopathic CD4+ lymphocytopenia</i> ), idiopatyczna limfocytopenia CD4+
<b>IDSA</b> - (ang. <i>Infectious Diseases Society of America</i> )
<b>IDSA</b> - (ang. <i>Infectious Diseases Society of America</i> )
<b>IFN-gamma</b> - interferon gamma
<b>IgA, IgE, IgG, IgM</b> - immunoglobulina typu A, E, G, M
<b>IL-12</b> - interleukina 12
<b>IMCI</b> - (ang. <i>Integrated management of Childhood Diseases</i> )
<b>IRAK-4</b> - (ang. <i>IL-1 receptor-associated kinase-4</i> ), kinaza 4 związana z receptorem interleukiny 1
<b>ITT</b> - (ang. <i>intention-to-treat</i> )
<b>LAD</b> - (ang. <i>Leucocyte Adhesion Sundrome</i> ), zespół zaburzonego przylegania leukocytów
<b>Lek</b> - produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
<b>Limit</b> - wysokość limitu finansowania
<b>MRSA</b> - (ang. <i>methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i> )
<b>MZ</b> - Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b> - (ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> )
<b>NICE</b> - (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
<b>NK</b> - (ang. <i>Natural Killer</i> ), komórki cytotoksyczne natural
<b>Obwieszczenie MZ z dn. 22.10.2014 r.</b> - Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.71)
<b>PBAC</b> - (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )
<b>Penicylina V</b> - (łac. <i>Phenoxymethylpenicillinum</i> ), fenoksymetylopenicylina
<b>Penicylina VK</b> - (ang. <i>Penicillin V potassium</i> ), fenoksymetylopenicylina w postaci soli potasowej
<b>PTAC</b> - (ang. <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i> )
<b>RCT</b> - Randomizowane badanie kliniczne
<b>RK</b> - Rada Konsultacyjna
<b>RP</b> - Rada Przejrzystości
<b>SAD</b> - (ang. <i>specific antibody deficiency</i> ), niedobór przeciwciał swoistych z prawidłowym stężeniem immunoglobulin
<b>SCID</b> - (ang. <i>severe combined immunodeficiency</i> ), ciężkie złożone niedobory odporności
<b>SIGAD</b> - (ang. <i>selective immunoglobulin A deficiency</i> ) izolowany niedobór IgA
<b>Technologia</b> - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>THI</b> - (ang. <i>transient hypogammaglobulinemia of infancy</i> ), przejściowa hipogammaglobulinemia niemowląt
<b>UCZ</b> - urzędowa cena zbytu

**Ustawa o świadczeniach** - Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

**Wytuczne** - „Wytuczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

**XLA** - (ang. *X-linked agammaglobulinemia*), agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>6</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>10</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	10
2.1.1. Zaburzenia odporności.....	10
2.2. Interwencja oceniana i komparatory .....	15
2.2.1. Interwencja oceniana .....	15
2.2.1.1. Wskazania zarejestrowane.....	16
2.2.1.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	22
2.2.2. Komparatory .....	22
2.2.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu .....	22
2.2.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję.....	23
2.2.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	23
2.2.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce.....	23
2.2.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce.....	23
2.2.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną .....	23
2.2.3. Liczebność populacji .....	23
<b>3. Opinie ekspertów</b> .....	<b>24</b>
<b>4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej</b> .....	<b>24</b>
4.1. Rekomendacje kliniczne .....	24
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	28
<b>5. Finansowanie ze środków publicznych</b> .....	<b>28</b>
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	28
5.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce .....	30
<b>6. Wskazanie dowodów naukowych</b> .....	<b>31</b>
6.1. Analiza kliniczna.....	31
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej.....	31
6.1.2. Wyniki analizy klinicznej .....	31
<b>7. Podsumowanie</b> .....	<b>41</b>
7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	41
7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich .....	43
<b>8. Załączniki</b> .....	<b>44</b>

---

8.1. Strategie wyszukiwania publikacji amoxicillinum oraz amoxicillinum + acidum clavulanicum we wskazaniu pozarejestacyjnym: zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka.....	44
8.2. Diagram metodologii włączania badań amoxicillinum oraz amoxicillinum + acidum clavulanicum we wskazaniu pozarejestacyjnym: zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka.....	47
8.3. Wykaz publikacji włączonych i wyłączonych z analizy .....	48
9. Piśmiennictwo .....	51

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD)  
i znak pisma zlecającego

2014-10-31  
MZ-PLA-4610-276/ISU/14

### Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece na receptę, stosowane we wskazaniach odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.):

### amoksylicyna, amoksylicyna + kwas klawulanowy, we wskazaniu zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

### Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

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

### Wnioskowana technologia medyczna:

Produkty lecznicze zawierające substancje czynne: amoksylicyna oraz amoksylicyna + kwas klawulanowy, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją o której mowa w ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zestawiono w tabeli 1 (poniżej):

Tabela 1. Zestawienie leków zawierających amoksylicynę lub amoksylicynę + kwas klawulanowy na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia z dnia 22 października 2014 r.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
Amoksylicyna	Amotaks, tabl. 1 g	16 tabl. (2 blist.po 8 szt.)	5909990691319
	Amotaks, kaps. twarde 500 mg	16 kaps. (2 blist.po 8 szt.)	5909990691517
	Amotaks, granulát do sporządzania zawiesiny doustnej 500 mg/5 ml	60 ml (39,2 g)	5909990794379
	Amotaks, tabl. 1 g	20 tabl.	5909991089153
	Amotaks, kaps. twarde 500 mg	20 kaps.	5909991089108
	Amotaks DIS, tabl. 500 mg	16 tabl.	5909991043520
	Amotaks DIS, tabl. 750 mg	16 tabl. (2 blist.po 8 szt.)	5909991043629
	Amotaks DIS, tabl. 1 g	16 tabl. (2 blist.po 8 szt.)	5909991043728
	Amotaks Dis, tabl. 1 g	20 tabl.	5909991089146
	Amotaks Dis, tabl. 500 mg	20 tabl.	5909991089122
	Amotaks Dis, tabl. 750 mg	20 tabl.	5909991089139
	Duomox, tabl. 250 mg	20 tabl. (4 blist.po 5 szt.)	5909990063215
	Duomox, tabl. 500 mg	20 tabl. (4 blist.po 5 szt.)	5909990063314
	Duomox, tabl. 1000 mg	20 tabl.	5909990063413
	Duomox, tabl. 375 mg	20 tabl. (4 blist.po 5 szt.)	5909990328314
	Duomox, tabl. 750 mg	20 tabl. (4 blist.po 5 szt.)	5909990328413
	Hiconcil, kaps. twarde 250 mg	16 kaps.	5909990066018
	Hiconcil, kaps. twarde 500 mg	16 kaps.	5909990066117
	Hiconcil, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 250 mg/5 ml	100 ml	5909990083619
	Ospamox, tabl. powl. 0,5 g	16 tabl.	5909990293124
Ospamox, tabl. powl. 0,75 g	16 tabl.	5909990293223	
Ospamox, tabl. powl. 1 g	16 tabl.	5909990293322	

	Ospamox 1000 mg, tabl. 1000 mg	20 tabl.	5909990778041
	Ospamox 500 mg, tabl. powl. 500 mg	20 tabl.	5909990788453
	Ospamox 750 mg, tabl. powl. 750 mg	20 tabl.	5909990788477
Amoksylicyna+ kwas klawulanowy	Amoks klav tabl. powl. 0,5+0,125 g	14 tabl. (blis.)	5909990081912
	Amoks klav tabl. powl. 0,875+0,125 g	14 tabl. (2 blis.po 7 szt.)	5909990411115
	Amoks klav proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 0,4+0,057 g/5 ml	35 ml (8,75 g)	5909990894819
	Amoks klav proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 0,4+0,057 g/5 ml	70 ml (17,5 g)	5909990894826
	Amoks klav proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 0,4+0,057 g/5 ml	140 ml (35 g)	5909990894833
	Amoks klav tabl. powl. 875+125 mg	20 szt.	5909991012960
	Amoks klav QUICKTAB 1000 mg tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej /tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej 0,875+0,125 g	14 tabl. (2 blis.po 7 szt.)	5909990649747
	Amoks klav QUICKTAB 625 mg tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej /tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej 0,5+0,125 g	14 tabl. (2 blis.po 7 szt.)	5909990646906
	Auglavin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 400+57 mg/5 ml	35 ml (but.)	5909991050443
	Auglavin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 400+57 mg/5 ml	70 ml (but.)	5909991050467
	Auglavin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 400+57 mg/5 ml	140 ml (but.)	5909991050665
	Auglavin tabl. powl. 500+125 mg	14 tabl.	5909990815623
	Auglavin tabl. powl. 875+125 mg	14 tabl.	5909990815883
	Augmentin tabl. powl. 250+125 mg	21 tabl. (3 blis.po 7 szt.)	5909990064120
	Augmentin tabl. powl. 500+125 mg	14 tabl. (2 blis.po 7 szt.)	5909990368235
	Augmentin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 400+57 mg/5 ml	35 ml (5,3 g)	5909990419319
	Augmentin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 400+57 mg/ml	70 ml (10,6 g)	5909990419326
	Augmentin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 400+57 mg/ml	140 ml (21 g)	5909990419333
	Augmentin tabl. powl. 875+125 mg	14 tabl. (2 blis.po 7 szt.)	5909990717521
	Augmentin tabl. powl. 500+125 mg	14 tabl.	5909997199702
	Augmentin tabl. powl. 875+125 mg	14 tabl.	5909997198385
	Augmentin tabl. powl. 0,5+0,125 g	14 tabl.	5909997219684
	Augmentin tabl. powl. 0,875+0,125 g	14 szt.	5909997217345
	Augmentin tabl. powl. 875+125 mg	14 szt.	5909997230740
	Augmentin tabl. powl. 875+125 mg	14 tabl.	5909997233642
	Augmentin ES proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 600+42,9 mg/5 ml	50 ml (but.)	5909990614288
	Augmentin ES proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 600+42,9 mg/5 ml	100 ml (but.)	5909990614318
	Augmentin SR tabl. o przedłużonym uwalnianiu 1000+62,5 mg	28 tabl. (7 blis.po 4 szt.)	5909990041985
	Forcid 1000 tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej 875+125 mg	14 tabl. (2 blis.po 7 szt.)	5909990219087
	Forcid 312 tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej 250+62,5 mg	20 tabl. (5 blis.po 4 szt.)	5909990968015
	Forcid 625 tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej 500+125 mg	14 tabl. (2 blis.po 7 szt.)	5909990968114
	Ramoclav tabl. powl. 875+125 mg	14 tabl.	5909991042073
	Taromentin tabl. powl. 0,5+0,125 g	21 tabl.	5909990430611
	Taromentin tabl. powl. 0,5+0,125 g	14 tabl.	5909990430628
	Taromentin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 0,4+0,057 g/5 ml	140 ml (25,2 g)	5909990793587
	Taromentin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 0,4+0,057 g/5 ml	35 ml (6,3 g)	5909990793594
	Taromentin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 0,4+0,057 g/5 ml	70 ml (12,6 g)	5909990793600
	Taromentin tabl. powl. 0,875+0,125 g	14 tabl. (2 blis.po 7 szt.)	5909991087715



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

Zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności - profilaktyka

Podmioty odpowiedzialne dla ocenianych technologii

Tabela 2. Podmioty odpowiedzialne dla ocenianych technologii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania	Kod EAN	Podmiot odpowiedzialny/importer równoległy	
Amoksylicyna	Amotaks, tabl. 1 g, 16 tabl. (2 blist.po 8 szt.)	5909990691319	Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A.	
	Amotaks, kaps. twarde 500 mg, 16 kaps. (2 blist.po 8 szt.)	5909990691517		
	Amotaks, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej 500 mg/5 ml, 60 ml (39,2 g)	5909990794379		
	Amotaks, tabl. 1 g, 20 tabl.	5909991089153		
	Amotaks, kaps. twarde 500 mg, 20 kaps.	5909991089108		
	Amotaks DIS, tabl. 500 mg, 16 tabl.	5909991043520		
	Amotaks DIS, tabl. 750 mg, 16 tabl. (2 blist.po 8 szt.)	5909991043629		
	Amotaks DIS, tabl. 1 g, 16 tabl. (2 blist.po 8 szt.)	5909991043728		
	Amotaks Dis, tabl. 1 g, 20 tabl.	5909991089146		
	Amotaks Dis, tabl. 500 mg, 20 tabl.	5909991089122		
	Amotaks Dis, tabl. 750 mg, 20 tabl.	5909991089139	Astellas Pharma Sp. z o.o.	
	Duomox, tabl. 250 mg, 20 tabl. (4 blist.po 5 szt.)	5909990063215		
	Duomox, tabl. 500 mg, 20 tabl. (4 blist.po 5 szt.)	5909990063314		
	Duomox, tabl. 1000 mg, 20 tabl.	5909990063413		
	Duomox, tabl. 375 mg, 20 tabl. (4 blist.po 5 szt.)	5909990328314		
	Duomox, tabl. 750 mg, 20 tabl. (4 blist.po 5 szt.)	5909990328413		
	Amoksylicyna+kwas klawulanowy	Hiconcil, kaps. twarde 250 mg, 16 kaps.	5909990066018	Krka, d.d., Novo mesto
		Hiconcil, kaps. twarde 500 mg, 16 kaps.	5909990066117	
		Hiconcil, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 250 mg/5 ml, 100 ml	5909990083619	
		Ospamox, tabl. powl. 0,5 g, 16 tabl.	5909990293124	Sandoz GmbH
Ospamox, tabl. powl. 0,75 g, 16 tabl.		5909990293223		
Ospamox, tabl. powl. 1 g, 16 tabl.		5909990293322		
Ospamox 1000 mg, tabl. 1000 mg, 20 tabl.		5909990778041		
Ospamox 500 mg, tabl. powl. 500 mg, 20 tabl.		5909990788453		
Ospamox 750 mg, tabl. powl. 750 mg, 20 tabl.		5909990788477		
Amoksiklav tabl. powl. 0,5+0,125 g, 14 tabl. (blist.)		5909990081912		
Amoksiklav tabl. powl. 0,875+0,125 g, 14 tabl. (2 blist.po 7 szt.)	5909990411115	Lek Pharmaceuticals d.d.		
Amoksiklav proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 0,4+0,057 g/5 ml, 35 ml (8,75 g)	5909990894819			
Amoksiklav proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 0,4+0,057 g/5 ml, 70 ml (17,5 g)	5909990894826	Sandoz GmbH		
Amoksiklav proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 0,4+0,057 g/5 ml, 140 ml (35 g)	5909990894833			
Amoksiklav tabl. powl. 875+125 mg, 20 szt.	5909991012960	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.		
Amoksiklav QUICKTAB 1000 mg tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej /tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej 0,875+0,125 g, 14 tabl. (2 blist.po 7 szt.)	5909990649747			
Amoksiklav QUICKTAB 625 mg tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej /tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej 0,5+0,125 g, 14 tabl. (2 blist.po 7 szt.)	5909990646906	GlaxoSmithKline Export Ltd		
Auglavin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 400+57 mg/5 ml, 35 ml (but.)	5909991050443			
Auglavin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 400+57 mg/5 ml, 70 ml (but.)	5909991050467	GlaxoSmithKline Export Ltd		
Auglavin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 400+57 mg/5 ml, 140 ml (but.)	5909991050665			
Auglavin tabl. powl. 500+125 mg, 14 tabl.	5909990815623	GlaxoSmithKline Export Ltd		
Auglavin tabl. powl. 875+125 mg, 14 tabl.	5909990815883			
Augmentin tabl. powl. 250+125 mg, 21 tabl. (3 blist.po 7 szt.)	5909990064120			
Augmentin tabl. powl. 500+125 mg, 14 tabl. (2 blist.po 7 szt.)	5909990368235			
Augmentin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 400+57 mg/5 ml, 35 ml (5,3 g)	5909990419319			
Augmentin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 400+57 mg/ml, 70 ml (10,6 g)	5909990419326			
Augmentin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 400+57 mg/ml, 140 ml (21 g)	5909990419333			
Augmentin tabl. powl. 875+125 mg, 14 tabl. (2 blist.po 7	5909990717521			



	szt.)		
	Augmentin tabl. powl. 500+125 mg, 14 tabl.	5909997199702	InPharm Sp. z o.o.
	Augmentin tabl. powl. 875+125 mg, 14 tabl.	5909997198385	
	Augmentin tabl. powl. 0,5+0,125 g, 14 tabl.	5909997219684	Delfarma Sp. z o.o.
	Augmentin tabl. powl. 0,875+0,125 g, 14 szt.	5909997217345	
	Augmentin tabl. powl. 875+125 mg, 14 szt.	5909997230740	FORFARM Sp. z o. o., Polska*
	Augmentin tabl. powl. 875+125 mg, 14 tabl.	5909997233642	MERCAPHARM Sp. z o. o., Polska*
	Augmentin ES proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 600+42,9 mg/5 ml, 50 ml (but.)	5909990614288	GlaxoSmithKline Export Ltd
	Augmentin ES proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 600+42,9 mg/5 ml, 100 ml (but.)	5909990614318	
	Augmentin SR tabl. o przedłużonym uwalnianiu 1000+62,5 mg, 28 tabl. (7 blist.po 4 szt.)	5909990041985	
	Forcid 1000 tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej 875+125 mg, 14 tabl. (2 blist.po 7 szt.)	5909990219087	Astellas Pharma Sp. z o.o.
	Forcid 312 tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej 250+62,5 mg, 20 tabl. (5 blist.po 4 szt.)	5909990968015	
	Forcid 625 tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej 500+125 mg, 14 tabl. (2 blist.po 7 szt.)	5909990968114	
	Ramoclav tabl. powl. 875+125 mg, 14 tabl.	5909991042073	Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.
	Taromentin tabl. powl. 0,5+0,125 g, 21 tabl.	5909990430611	Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A
	Taromentin tabl. powl. 0,5+0,125 g, 14 tabl.	5909990430628	
	Taromentin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 0,4+0,057 g/5 ml, 140 ml (25,2 g)	5909990793587	
	Taromentin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 0,4+0,057 g/5 ml, 35 ml (6,3 g)	5909990793594	
	Taromentin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 0,4+0,057 g/5 ml, 70 ml (12,6 g)	5909990793600	
	Taromentin tabl. powl. 0,875+0,125 g, 14 tabl. (2 blist.po 7 szt.)	5909991087715	

Źródło: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2014/45/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/45/akt.pdf) (dostęp: 10 i 12.11.2014 r.)

\* <http://www.bil.aptek.pl/servlet/leki/search?ofs=50> (dostęp: 12.11.2014 r.)

## 2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 31.10.2014 r. znak MZ-PLA-4610-276/ISU/14 Minister Zdrowia przekazał AOTM zlecenie dotyczące przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) w zakresie leków wymienionych w załączniku do ww. pisma, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Jednocześnie Minister Zdrowia zlecił Prezesowi AOTM przygotowanie materiałów analitycznych w przedmiotowym zakresie zgodnych z wytycznymi HTA.

Zlecenie przekazano w trybie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).

Niniejsze opracowanie dotyczy **dwóch substancji czynnych** wymienionych w załączniku do ww. pisma: **amoksylicyna, amoksylicyna + kwas klawulanowy, we wskazaniu zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka.**

Ze względu na ograniczenia czasowe oraz kadrowe Wydziału Oceny Technologii Medycznych, niniejsze opracowanie zostało ograniczone do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa z wykorzystaniem ogólnodostępnych informacji dotyczących rejestracji produktu leczniczego, ewentualnych informacji dotyczących badań pierwotnych, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz opinii ekspertów klinicznych. Z tego powodu opracowanie to nie spełnia też warunków formalnych przeglądu systematycznego.

### 2.1. Problem zdrowotny

#### 2.1.1. Zaburzenia odporności

##### Definicja

Niedobory odporności to stany chorobowe związane z niewydolnością układu immunologicznego.

Źródło: raport AOTM-RK-434-22/2013

##### Klasyfikacja

Ze względu na etiopatogenezę niedobory odporności dzieli się na:

- 1) pierwotne (wrodzone) - przyczyną jest uwarunkowany genetycznie defekt układu immunologicznego
- 2) wtórne (nabyte) - spowodowane działaniem czynników zewnętrznych lub chorobą.

Źródło: raport AOTM-RK-434-22/2013, Szczeklik 2011

##### Epidemiologia

- ❖ Pierwotne niedobory odporności

Są chorobami rzadko występującymi. Pojawiają się wśród niemowląt i dzieci ze średnią częstością 1/10 000 urodzeń. W Polsce ~50% stanowią niedobory odporności związane z zaburzoną produkcją przeciwciał, 30% - zaburzenia odpowiedzi komórkowej, 10% - zaburzenia fagocytozy, 3% - niedobory dopełniacza; pozostałe (m.in. zaburzenia struktury nabłonków, uszkodzenia skóry, upośledzenie syntezy interferonów) są bardzo rzadkie.

- ❖ Wtórne niedobory odporności

Częstość występowania zależy od choroby podstawowej.

Źródło: raport AOTM-RK-434-22/2013, Szczeklik 2011

##### Etiologia i patogenez

- ❖ Pierwotne niedobory odporności

Opisano ponad 100 różnych zaburzeń genetycznych prowadzących do niewydolności mechanizmów odpornościowych i będących przyczyną określonych jednostek chorobowych; przyczyny niektórych nie są jeszcze poznane.

- ❖ Wtórne niedobory odporności

Tabela 3 Główne przyczyny wtórnych niedoborów odporności

<b>Leczenie immunosupresyjne</b>	leczenie cytostaticzne nowotworów (w tym chemioterapia mieloablacyjna przed przeszczepieniem komórek krwiotwórczych)
	radioterapia nowotworów
	leczenie chorób z autoimmunizacji
	profilaktyka lub leczenie choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi po przeszczepie komórek krwiotwórczych
	leczenie odrzucenia przeszczepu narządu litego
<b>Zakażenia</b>	HIV
	odra
	wirusem opryszczki (HSV)
	bakteryjne (w tym prątkami) i pasożytnicze (zimnica)
<b>Nowotwory</b>	przewlekła białaczka limfocytowa
	chłoniak Hodgkina (ziarnica złośliwa)
	gammopatie monoklonalne
	nowotwory narządów litych
<b>Zaburzenia metaboliczne w przebiegu</b>	cukrzyca
	niewydolności nerek
	niewydolności wątroby
	niedożywienia
<b>Choroby z autoimmunizacji</b>	toczeń rumieniowaty układowy
	reumatoidalne zapalenie stawów
	zespół Felty'ego
<b>Oparzenia</b>	
<b>Czynniki środowiskowe</b>	promieniowanie jonizujące
	związki chemiczne
<b>Inne</b>	ciąża
	stres
	brak śledziona lub upośledzenie jej funkcji
	marskość wątroby
	starzenie się

Niedobór ma najczęściej charakter mieszany - dotyczy zarówno odpowiedzi swoistej (humoralnej i komórkowej), jak i nieswoistej (np. zaburzenia układu dopełniacza). W chorobach nowotworowych układu krwiotwórczego objawy niedoborów immunologicznych narastają na skutek:

- wypierania prawidłowych komórek układu odpornościowego przez komórki nowotworowe
- wydzielania czynników immunosupresyjnych przez komórki nowotworowe
- stosowania leczenia immunosupresyjnego (chemioterapii i radioterapii).

Źródło: raport AOTM-RK-434-22/2013, Szczeklik 2011

### Obraz kliniczny

Zmniejszona odporność objawia się klinicznie pod postacią częstych, przewlekłych i nawracających zakażeń lub rzadziej autoimmunizacji. Charakterystyczne cechy tych zakażeń:

- ciężki i długotrwały przebieg
- oporność na antybiotykoterapię
- czynnikami etiologicznymi bywają drobnoustroje, które w warunkach prawidłowej odporności rzadko wywołują zakażenie, np. *Mycobacterium avium*, *Cryptosporidium parvum*, CMV (wirus cytomegalii) czy *Candida albicans*. Często przebieg zakażenia wywołanego przez te drobnoustroje jest nietypowy, a rozpoznanie dodatkowo utrudniają fałszywie ujemne wyniki badań serologicznych.

Często występują reakcje alergiczne na antybiotyki i alergeny pokarmowe. Po alogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (alo-HCT) reakcje alergiczne występują prawdopodobnie wskutek zwiększonego stężenia IgE we krwi w czasie reakcji przeszczep przeciw biorcy (*graft-versus-host disease* - GvHD) w związku z niedoborem limfocytów T lub cytokin niezbędnych do zahamowania syntezy IgE. Podobnie u chorych na AIDS obserwuje się zwiększone stężenie IgE oraz IgE-zależną nadwrażliwość na leki i skłonność do reakcji alergicznych związanych z utratą funkcji limfocytów T.

Źródło: raport AOTM-RK-434-22/2013, Szczeklik 2011

**Pierwotne niedobory odporności**

Poniżej przedstawiono przykłady typowych manifestacji klinicznych pierwotnych niedoborów odporności.

**Tabela 4 Przykłady typowych manifestacji klinicznych pierwotnych niedoborów odporności**

Pierwotne niedobory odporności	Typowe objawy
<b>niedobory odporności humoralnej</b>	
CVID	nawracające zakażenia zatok przynosowych i płuc, wywołane bakteriami otoczkowymi
<b>hipogammaglobulinemia</b>	
<b>niedobory odporności komórkowej</b>	
zaburzenia osi IL-12/IFN-gamma	zakażenia prątkami nietypowymi ( <i>Mycobacterium avium</i> , <i>Mycobacterium intracellulare</i> ) i wywołane przez pałeczki <i>Salmonella</i>
przewlekła kandydoza skórno-słuzówkowa (CMCC)	kandydoza skórno-słuzówkowa z endokrynopatią z autoimmunizacji
<b>defekty złożone</b>	
SCID	upośledzenie wzrostu u dzieci, biegunka, zakażenia oportunistyczne, zacerwienie skóry
zespół Wiskotta i Aldricha	skaza krwotoczna małopłytkowa (krwawienia i podbiegnięcia krwawe), wyprysk na skórze, nawracające zakażenia wywołane bakteriami otoczkowymi
zespół ataksja-teleangiektazja	nawracające zakażenia zatok przynosowych i płuc, ataksja mózdkowa, teleangiektazje w obrębie skóry i oczu, występowanie różnych nowotworów
zespół DiGeorge'a	napady hipokalcemii spowodowane niedoczynnością przytarczyc, wady serca (najczęściej tetralogia Fallota, transpozycja aorty - odejście z prawej komory), wady rozwojowe twarzoczaszki, nawracające zakażenia
niedobór liganda CD40	nawracające, ciężkie zakażenia bakteriami ropotwórczymi (także oportunistyczne)
<b>defekty komórek fagocytujących</b>	
przewlekła choroba ziarniniakowa	zakażenia o etiologii bakteryjnej i grzybiczej przebiegające z tworzeniem ropni i ziarniaków
zespół Chediaka i Higashiego	albinizm, łatwe siniaczenie się, neutropatia obwodowa, powiększenie wątroby i śledziony, niekiedy też węzłów chłonnych, nawracające zakażenia bakteryjne i grzybicze (z tego powodu większość chorych umiera we wczesnym dzieciństwie)
niedobór cząsteczek adhezyjnych	nawracające, ciężkie zakażenia bakteryjne i grzybicze, opóźnione oddzielenie się pępowiny, upośledzone gojenie ran
zespół hiper-IgE	przewlekłe zakażenia skóry, nawracające ciężkie zakażenia płuc, łamliwość kości, upośledzenie rozwoju zębów mlecznych
zespół leniwych leukocytów	upośledzenie chemotaksji i neutropenia objawiające się nawracającymi, ciężkimi zakażeniami bakteryjnymi i grzybiczymi
<b>niedobory składników dopełniacza</b>	
niedobór składowych wczesnej fazy aktywacji drogi klasycznej	choroby z autoimmunizacji i zakażenia bakteryjne
niedobór składowych późnej fazy aktywacji drogi klasycznej	zakażenia <i>Neisseria</i>
niedobór składowej C3 i składowych regulatorowych	nawracające zakażenia wywołane bakteriami otoczkowymi
<b>CVID - pospolity zmienny niedobór odporności, SCID - ciężki złożony niedobór odporności sprzężony z chromosomem X</b>	

**Tabela 5 Podział pierwotnych niedoborów odporności**

<b>Niedobory odporności humoralnej (z zaburzeniem syntezy przeciwciał)</b>
<b>znany defekt genetyczny</b>
wrodzona agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X (agammaglobulinemia Brutona, XLA)
agammaglobulinemia autosomalna recesywna
zespół hiper-IgM autosomalny recesywny (niesprzężony z chromosomem X)
późno ujawniająca się hipogammaglobulinemia
zespół upośledzonej odporności, zaburzeń rozwoju twarzoczaszki i niestabilności centromerów (zespół ICF, ang. immunodeficiency, centromeric instability, facial anomalies)
<b>nieznany defekt genetyczny</b>
pospolity zmienny niedobór odporności (ang. common variable immunodeficiency - CVID)
niedobór IgA (ang. selective IgA deficiency - SIGAD) - defekt różnicowania - limfocytów B w komórki IgA+
niedobór podklas IgG (ang. IgG subclass deficiency - IGGSD)
niedobór przeciwciał swoistych z prawidłowym stężeniem immunoglobulin (ang. specific antibody deficiency - SAD)
przejściowa hipogammaglobulinemia niemowląt (ang. transient hypogammaglobulinemia of infancy - THI)

hipogammaglobulinemia
<b>Niedobory odporności komórkowej</b>
<b>znany defekt genetyczny</b>
zaburzenia osi IL-12/IFN-gamma (np. defekt receptora alfa lub beta IFN-gamma, defekt receptora beta1 IL-12)
przewlekła kandydoza skórno-śluzówkowa (ang. chronic mucocutaneous candidiasis - CMCC)
niedobór naturalnych komórek cytotosycycznych NK(CD16)
<b>nieznany defekt genetyczny</b>
samoistny niedobór limfocytów CD4 (ang. idiopathic CD4 lymphocytopenia - ICD4L)
przewlekła kandydoza skórno-śluzówkowa o nieznannej przyczynie
niedobór naturalnych komórek cytotosycycznych (NK) o nieznannej przyczynie
niespecyficzny niedobór odporności komórkowej
<b>Złożone niedobory odporności</b>
<b>znany defekt genetyczny</b>
ciężki złożony niedobór odporności sprzężony z chromosomem X (ang. severe combined immunodeficiency - SCID)
zespół Wiskotta i Aldricha
zespół ataksja-teleangiektazja
zespół DiGeorg'a (hipoplazja grasicy)
zespół hiper-IgM
zespół limfoproliferacyjny sprzężony z chromosomem X (ang. X-linked lymphoproliferative disease - XLP)
zespół WHIM (a)
zespół leniwych leukocytów
zaburzenia regulacji czynnika transkrypcyjnego kB (NFkB)
niedobór kaspazy 8
<b>nieznany defekt genetyczny</b>
ciężki złożony niedobór odporności o nieznannej przyczynie
<b>Defekty komórek fagocytyujących</b>
<b>znany defekt genetyczny</b>
przewlekła choroba ziarniakowa (ang. chronic granulomatous disease - CGD; upośledzenie zdolności do wewnątrzkomórkowego zabijania drobnoustrojów)
zespół Chediaka i Higashiego (zaburzenia formowania lizosomów)
zespół Griscellego
niedobór cząsteczek adhezyjnych (ang. leukocyte adhesion deficiency - LAD)
niedobór specyficznych ziarnistości neutrofilów (niedobór mieloperoksydazy w ziarnistościach pierwotnych)
zespół Kostmanna (wrodzona cykliczna lub przewlekła neutropenia - zahamowanie dojrzewania granulocytów na poziomie promielocyta)
neutropenia sprzężona z chromosomem X wywołana mutacją genu WASP (ang. Wiskott-Aldrich syndrome protein)
<b>nieznany defekt genetyczny</b>
zespół hiper-IgE (ang. hiper-IgE syndrome - HIES)
niedobory składowych dopełniacza
zespół sHwachmana
zespół Bartha
(a) - warts (brodawki), hipogammaglobulinemia, infection (zakażenia), myelokathexis (choroba dziedziczna autosomalnie dominująco, z neutropenią i limfopenią oraz towarzyszącym obrazem bogatokomórkowym szpiku)
IFN-gamma - interferon gamma; IL - interleukina; MHC - główny układ antygenów zgodności tkankowej

### Wtórne niedobory odporności

#### Wtórne niedobory odporności z przewagą niedoboru odporności humoralnej

1) nawracające zakażenia zatok przynosowych i płuc wywołane przez bakterie ropotwórcze, takie jak *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*. Eliminacja z ustroju tych żyjących pozakomórkowo bakterii zależy od immunocytozy, do której oprócz granulocytów i makrofagów potrzebne są immunoglobuliny. Tłumaczy to także częstsze zakażenia tymi bakteriami u chorych z neutropenią (brak fagocytów).

2) wielokrotne zakażenia tymi samymi wirusami, np. wirusem odry lub wirusem ospy wietrznej i półpaśca, pomimo prawidłowej odpowiedzi na zakażenia wirusowe, które przebiegają tak jak u osób zdrowych

3) częste biegunki, wywołane u dorosłych nosicielstwem *Giardia lamblia*

4) przewlekłe zapalenia ucha środkowego, rzadko występujące u zdrowych dorosłych

Przykład: szpiczak plazmocytowy. U >25% chorych występują nawracające zakażenia bakteryjne, najczęściej zapalenia płuc wywołane przez *S. pneumoniae*, *S. aureus* i *Klebsiella pneumoniae*, oraz zakażenia dróg moczowych wywołane przez *Escherichia coli* i inne pałeczki Gram-ujemne, wskutek dużej ilości białka monoklonalnego w moczu. Upośledzenie odporności, głównie humoralnej, wynika ze zmniejszonego wydzielania prawidłowych immunoglobulin poliklonalnych oraz z ich wzmożonego rozpadu (okres półtrwania IgG jest znacznie krótszy niż u osób zdrowych). Dodatkową przyczyną upośledzenia odporności jest zmniejszenie liczby limfocytów pomocniczych CD4+ i zawartości lizozymu w granulocytach.

Źródło: raport AOTM-RK-434-22/2013, Szczeklik 2011

### **Wtórne niedobory odporności z przewagą niedoboru odporności komórkowej**

Często występują nawracające zakażenia skóry, przebiegające z wytwarzaniem ropni (zaburzenia czynności granulocytów), ciężkie zakażenia o etiologii wirusowej i grzybiczej, zapalenia płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*).

Przykład: chłoniak Hodgkina. Częściej występują zakażenia wirusowe (np. półpasiec), nie stwierdzono zwiększenia częstości zakażeń oportunistycznych. Zaburzenie odporności komórkowej przejawia się anergią w testach skórnych, spowodowaną zwiększonym odsetkiem limfocytów T supresorowych CD8+ i zmniejszonym odsetkiem limfocytów T pomocniczych CD4+. Odpowiedź humoralna jest prawidłowa. Anergia na antygeny, z którymi chory miał kontakt, ustępuje po uzyskaniu remisji chłoniaka, u większości chorych pozostaje jednak anergia na nowe antygeny.

Źródło: raport AOTM-RK-434-22/2013, Szczeklik 2011

### **Wtórne defekty komórek fagocytyujących**

Stany, w których występują zaburzenia chemotaksji, fagocytozy i zabijania bakterii przez neutrofile:

- 1) reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumienowaty układowy
- 2) marskość wątroby
- 3) gammopatie monoklonalne
- 4) oparzenia
- 5) ciężkie zakażenia
- 6) zaburzenia metaboliczne - kwasica cukrzycowa, zła kontrola glikemii u chorych na cukrzycę, mocznica
- 7) zespoły mieloproliferacyjne
- 8) leki - np. glikokortykosteroidy, aminy katecholowe, prostaglandyny, tetracykliny, chloramfenikol.

Niedobór mieloperoksydazy w ziarnistościach pierwotnych neutrofilów towarzyszy ostrej białaczce szpikowej (20-60%), przewlekłej białaczce szpikowej w fazie alceleracji i przełomu blastycznego, zespołom mielodysplastycznym, chłoniakowi Hodgkina, zatruciu ołowiem, ciąży. Zaburzenie rzadko prowadzi do zakażeń bakteryjnych dzięki kompensacyjnemu zwiększeniu przemian tlenowych w neutrofilach, opisywano natomiast przypadki uogólnionej kandydozy.

Źródło: raport AOTM-RK-434-22/2013, Szczeklik 2011

**Tabela 6 Przyczyny nabytego zmniejszenia liczby leukocytów we krwi obwodowej**

Objaw hematologiczny	Przyczyny
<b>leukopenia (&lt;4000/uł)</b>	niemal zawsze skutek neutropenii
<b>neutropenia (&lt;1500/uł)</b>	niedokrwistość aplastyczna, ostre białaczki, zespoły mielodysplastyczne (najczęściej pancytopenia)
	zakażenia - szczególnie po zakażeniach wirusowych (grypa, HIV, wirusowe zapalenie wątroby) lub po spesie bakteryjnej
	układowe choroby tkanki łącznej
	powiększenie śledziony (zespół Felty'ego)
	leki - cytostatyki, leki tyreostatyczne, przeciwpadaczkowe, psychotropowe (fenotiazyny), przeciwbakteryjne (kotrimoksazol), sole złota
	wrodzone (neutropenia cykliczna, zespoły: Kostmanna, Shwachmana i Diamonda, Oski, Chediaka i Higashiego)
<b>limfopenia (&lt;1000/uł)</b>	układowe choroby tkanki łącznej
	zakażenia wirusowe (HIV)
	niewydolność nerek, wątroby
	sarkoidoza
	zespół Cushinga
	po leczeniu glikokortykosteroidami
	wrodzone niedobory odporności (agammaglobulinemia, zespół DiGeorge'a)
<b>monocytopenia (&lt;200/uł)</b>	układowe choroby tkanki łącznej
	białaczka włochatokomórkowa
	po leczeniu kortykosteroidami, cytostatykami



Objaw hematologiczny	Przyczyny
eozyopenia (<50/uł)	stres (wysiłek fizyczny, urazy, oparzenia, zabiegi chirurgiczne) po leczeniu glikokortykosteroidami
bazocytopenia (<100/uł)	nadczynność tarczycy zespół Cushinga polekowe (po leczeniu glikokortykosteroidami i progesteronem)

### **Wtórne złożone niedobory odporności**

Charakteryzują się występowaniem nawracających lub przedłużających się zakażeń bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych i pasożytniczych.

Przykład: przewlekła białaczka limfocytowa B-komórkowa. Zaburzenia odporności humoralnej są spowodowane hipogammaglobulinemią, która pogłębia się wraz z rozwojem choroby; upośledzenie odporności komórkowej jest związane z zaburzeniami limfocytów T; występują też zaburzenia autoimmunizacyjne, będące przyczyną cytopenii.

Źródło: raport AOTM-RK-434-22/2013, Szczeklik 2011

## 2.2. Interwencja oceniana i komparatory

### 2.2.1. Interwencja oceniana

Amoksylicyna

Grupa farmakoterapeutyczna: antybiotyki beta-laktamowe; penicyliny o rozszerzonym spektrum działania.  
Kod ATC: J01CA04

Amoksylicyna jest penicyliną aminobenzylową, która wykazuje działanie bakteriobójcze w wyniku hamowania syntezy ściany komórki bakteryjnej. Bakterie mogą być odporne na amoksylicynę w wyniku: wytwarzania beta-laktamaz hydrolizujących aminopenicyliny, zmiany białek wiążących penicyliny, nieprzepuszczalności dla antybiotyku lub istnienia mechanizmów usuwających antybiotyki z komórki. Jeden lub więcej z tych mechanizmów może występować w tym samym organizmie, co prowadzi do zmiennej i nieprzewidywalnej oporności krzyżowej na inne antybiotyki beta-laktamowe oraz leki przeciwbakteryjne z innych grup. Rozpowszechnienie oporności wybranego gatunku drobnoustroju może się różnić w zależności od lokalizacji geograficznej i czasu. Do oceny oporności konieczne są dane lokalne, zwłaszcza w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, jeżeli częstość występowania oporności na danym obszarze jest tak duża, że przydatność leku (przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń) może budzić wątpliwości, należy zasięgnąć porady specjalisty.

Źródło: ChPL Amotaks

Amoksylicyna + kwas klawulanowy

Grupa farmakoterapeutyczna: połączenia penicylin z inhibitorami beta-laktamazy.

Kod ATC: J01CR02

Amoksylicyna jest półsyntetyczną penicyliną (antybiotyk beta-laktamowy, która hamuje jednego lub więcej enzymów (często zwanych białkami wiążącymi penicylinę, PBP – ang. Penicillin-binding proteins) w szlaku biosyntezy bakteryjnego peptydoglikanu, stanowiącego integralny element strukturalny ściany komórkowej bakterii. Zahamowanie syntezy peptydoglikanu prowadzi do osłabienia ściany komórki, po czym następuje zazwyczaj liza komórki i śmierć bakterii. Amoksylicyna jest podatna na rozkład beta-laktamazy wytwarzane przez odporne bakterie, dlatego zakres działania samej amoksylicyny nie obejmuje organizmów wytwarzających te enzymy. Kwas klawulanowy jest związkiem beta-laktamowym o budowie podobnej do penicylin. Unieczynnia niektóre beta-laktamazy, zapobiegając w ten sposób unieczynnieniu amoksylicyny. Sam kwas klawulanowy nie wykazuje znaczącego klinicznie działania przeciwbakteryjnego.

Źródło: ChPL Amoksiklav



## 2.2.1.1. Wskazania zarejestrowane

Tabela 7 Przyczyny nabytego zmniejszenia liczby leukocytów we krwi obwodowej

Nazwa, postać i dawka leku	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazania zarejestrowane	Wg ChPL sprawdzono pod względem merytorycznym/data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL
<b>Substancja czynna: amoksylicyna</b>			
Amotaks, tabl. 1 g	Amotaks, tabl. 1 g, 16 tabl. (2 blist.po 8 szt.), 5909990691319	<p>Zakażenia spowodowane przez drobnoustroje wrażliwe na amoksylicynę, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zakażenia górnych dróg oddechowych,</li> <li>• zakażenia dolnych dróg oddechowych,</li> <li>• zakażenia układu moczowego,</li> <li>• zakażenia skóry i tkanek miękkich,</li> <li>• zakażenia stomatologiczne,</li> <li>• ostra, niepowikłana rzeżączka,</li> <li>• zapobieganie zapaleniu wsierdza,</li> <li>• wczesna postać boreliozy,</li> <li>• eradykacja <i>Helicobacter pylori</i> – jako element złożonej terapii wielolekowej.</li> </ul> <p>Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące stosowania antybiotyków leków przeciwbakteryjnych.</p>	Sprawdzono pod względem merytorycznym: 22.11.2012 r. <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Amotaks_tabletki_1g.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Amotaks_tabletki_1g.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
Amotaks, kaps. twarde 500 mg	Amotaks, kaps. twarde 500 mg, 16 kaps. (2 blist.po 8 szt.), 5909990691517		Sprawdzono pod względem merytorycznym: 22.11.2012 r. <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Amotaks_kapstward500mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Amotaks_kapstward500mg.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
Amotaks, granulát do sporządzania zawiesiny doustnej 500 mg/5 ml	Amotaks, granulát do sporządzania zawiesiny doustnej 500 mg/5 ml, 60 ml (39,2 g), 5909990794379		Sprawdzono pod względem merytorycznym: 22.11.2012 r. <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Amotaks_granulat500mg_5ml.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Amotaks_granulat500mg_5ml.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
Amotaks, tabl. 1 g	Amotaks, tabl. 1 g, 20 tabl., 5909991089153		Sprawdzono pod względem merytorycznym: 26.09.2013 r. <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/18_Amotaks_tabl_1g.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/18_Amotaks_tabl_1g.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
Amotaks, kaps. twarde 500 mg	Amotaks, kaps. twarde 500 mg, 20 kaps., 5909991089108		Sprawdzono pod względem merytorycznym: 26.09.2013 r. <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/18_Amotaks_kaps_t500mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/18_Amotaks_kaps_t500mg.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
Amotaks DIS, tabl. 500 mg	Amotaks DIS, tabl. 500 mg, 16 tabl., 5909991043520		<p>Sprawdzono pod względem merytorycznym: 24.05.2013 r. <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/AmotaksDis_tabl_3dawki.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/AmotaksDis_tabl_3dawki.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)</p>
Amotaks DIS, tabl. 750 mg	Amotaks DIS, tabl. 750 mg, 16 tabl. (2 blist.po 8 szt.), 5909991043629		
Amotaks DIS, tabl. 1 g	Amotaks DIS, tabl. 1 g, 16 tabl. (2 blist.po 8 szt.), 5909991043728		
Amotaks Dis, tabl. 1 g	Amotaks Dis, tabl. 1 g, 20 tabl., 5909991089146		
Amotaks Dis, tabl. 500 mg	Amotaks Dis, tabl. 500 mg, 20 tabl., 5909991089122		
Amotaks Dis, tabl. 750 mg	Amotaks Dis, tabl. 750 mg, 20 tabl., 5909991089139		
Duomox, tabl. 250 mg	Duomox, tabl. 250 mg, 20 tabl. (4 blist.po 5 szt.), 5909990063215		
Duomox, tabl. 500 mg	Duomox, tabl. 500 mg, 20 tabl. (4 blist.po 5 szt.), 5909990063314		
Duomox, tabl. 1000 mg	Duomox, tabl. 1000 mg, 20 tabl., 5909990063413		
Duomox, tabl. 375 mg	Duomox, tabl. 375 mg, 20 tabl. (4 blist.po 5 szt.), 5909990328314		
Duomox, tabl. 750 mg	Duomox, tabl. 750 mg, 20 tabl. (4 blist.po 5 szt.), 5909990328413		

Nazwa, postać i dawka leku	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazania zarejestrowane	Wg ChPL sprawdzono pod względem merytorycznym/data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL
Hiconcil, kaps. twarde 250 mg	Hiconcil, kaps. twarde 250 mg, 16 kaps., 5909990066018	Leczenie następujących zakażeń, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na amoksycylinę bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne:	Brak daty zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/HICONCIL_kaps.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/HICONCIL_kaps.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
Hiconcil, kaps. twarde 500 mg	Hiconcil, kaps. twarde 500 mg, 16 kaps., 5909990066117	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zakażenia górnych dróg oddechowych, w tym ostre zapalenie zatok przynosowych i bakteryjne zapalenie gardła;</li> <li>• ostre zapalenie ucha środkowego;</li> <li>• zakażenia dolnych dróg oddechowych: zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, zapalenie płuc,</li> <li>• zakażenia układu moczowo-płciowego (zapalenie cewki moczowej).</li> </ul>	
Hiconcil, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 250 mg/5 ml	Hiconcil, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 250 mg/5 ml, 100 ml, 5909990083619	Leczenie zakażeń bakteryjnych, wywołanych przez wrażliwe na amoksycylinę bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne:	Brak daty zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/HICONCIL_roztwor_250.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/HICONCIL_roztwor_250.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• zakażenia górnych dróg oddechowych, w tym ostre zapalenie zatok przynosowych, bakteryjne zapalenie gardła,</li> <li>• ostre zapalenie ucha środkowego,</li> <li>• zakażenia dolnych dróg oddechowych: zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, zapalenie płuc,</li> <li>• zakażenia układu moczowo-płciowego (zapalenie cewki moczowej).</li> </ul>	
Ospamox, tabl. powl. 0,5 g	Ospamox, tabl. powl. 0,5 g, 16 tabl., 5909990293124	Leczenie następujących zakażeń bakteryjnych wywołanych przez patogeny wrażliwe na amoksycylinę:	Sprawdzono pod względem merytorycznym: 15.01.2013 r. <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Ospamox_tablpowl_trzydawki.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Ospamox_tablpowl_trzydawki.pdf</a> (data dostępu 10.11.2014 r.)
Ospamox, tabl. powl. 0,75 g	Ospamox, tabl. powl. 0,75 g, 16 tabl., 5909990293223		
Ospamox, tabl. powl. 1 g	Ospamox, tabl. powl. 1 g, 16 tabl., 5909990293322		
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• zakażenia górnych dróg oddechowych: ostre zapalenie ucha środkowego, ostre zapalenie zatok obocznych nosa (właściwie rozpoznane) i udokumentowane zapalenie migdałków wywołane przez paciorkowce beta-hemolizujące grupy A,</li> <li>• zakażenia dolnych dróg oddechowych: zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, pozaszpitalne zapalenie płuc,</li> <li>• zakażenia dolnych dróg moczowych: zapalenie pęcherza moczowego,</li> <li>• zapobieganie zapaleniu wsierdza,</li> <li>• leczenie wczesnego stadium boreliozy z Lyme, związanej z rumieńcem wędrującym (stadium I),</li> <li>• zakażenia bakteriami <i>Helicobacter pylori</i>: w leczeniu skojarzonym z odpowiednim lekiem przeciwbakteryjnym oraz odpowiednim lekiem przeciwwrzdodowym u dorosłych pacjentów z chorobą wrzodową związaną z zakażeniem i <i>H. pylori</i>.</li> </ul> <p>Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.</p>	
Ospamox 1000 mg, tabl. 1000 mg	Ospamox 1000 mg, tabl. 1000 mg, 20 tabl., 5909990778041	Amoksycylina jest wskazana w leczeniu następujących zakażeń bakteryjnych wywołanych przez wrażliwe na amoksycylinę bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne::	Brak daty zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/17_Ospamox_1000.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/17_Ospamox_1000.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
Ospamox 500 mg, tabl. powl. 500 mg	Ospamox 500 mg, tabl. powl. 500 mg, 20 tabl.,		Brak daty zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu

Nazwa, postać i dawka leku	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazania zarejestrowane	Wg ChPL sprawdzono pod względem merytorycznym/data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL
	5909990788453		<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/15_Ospamox500mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/15_Ospamox500mg.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
Ospamox 750 mg, tabl. powl. 750 mg	Ospamox 750 mg, tabl. powl. 750 mg, 20 tabl., 5909990788477	<ul style="list-style-type: none"> <li>zakażenia górnych dróg oddechowych: ostre zapalenie ucha środkowego, ostre zapalenie zatok obocznych nosa (właściwie rozpoznane) i udokumentowane zapalenie migdałków wywołane przez paciorkowce beta-hemolizujące grupy A,</li> <li>zakażenia dolnych dróg oddechowych: zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, pozaszpitalne zapalenie płuc,</li> <li>zakażenia dolnych dróg moczowych: zapalenie pęcherza moczowego,</li> <li>zapobieganie zapaleniu wsierdza,</li> <li>leczenie wczesnego stadium boreliozy z Lyme, związanej z rumieńcem wędrującym (stadium 1),</li> <li>zakażenia bakteriami <i>Helicobacter pylori</i>: w leczeniu skojarzonym z odpowiednim lekiem przeciwbakteryjnym oraz odpowiednim lekiem przeciwwrzdodowym u dorosłych pacjentów z chorobą wrzodową związaną z zakażeniem i <i>H. pylori</i>.</li> </ul> <p>Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.</p>	Brak daty zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/15_Ospamox750mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/15_Ospamox750mg.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
<b>Substancja czynna: amoksylicyna + kwas klawulanowy</b>			
Amoksiklav tabl. powl. 0,5+0,125 g	Amoks klav tabl. powl. 0,5+0,125 g, 14 tabl. (blist.), 5909990081912		Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 18.04.2014 r. <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Amoksiklav_tablpowl_500mg_125mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Amoksiklav_tablpowl_500mg_125mg.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
Amoksiklav tabl. powl. 0,875+0,125 g	Amoks klav tabl. powl. 0,875+0,125 g, 14 tabl. (2 blist. po 7 szt.), 5909990411115	Amoksiav/Auglavin (+ wymieniono odpowiednią prezentację leku) jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń bakteryjnych u dorosłych i u dzieci:	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 18.04.2014 r. <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Amoksiklav_0_875_0_125_tabl.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Amoksiklav_0_875_0_125_tabl.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
Amoksiklav proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 0,4+0,057 g/5 ml	Amoks klav proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 0,4+0,057 g/5 ml, 35 ml (8,75 g), 5909990894819	<ul style="list-style-type: none"> <li>ostre bakteryjne zapalenie zatok (właściwie rozpoznane),</li> <li>ostre zapalenie ucha środkowego,</li> <li>zaostrzenie przewlekłego zapalenia płuc,</li> <li>zapalenie pęcherza moczowego,</li> <li>odmiedniczkowe zapalenie nerek,</li> <li>zakażenia skóry i tkanek miękkich, zwłaszcza zapalenie tkanki łącznej, zakażenia po ukąszeniach zwierząt, ciężki ropień okołozębowy z szerzącym się zapaleniem tkanki łącznej,</li> <li>zakażenia kości i stawów, zwłaszcza zapalenie kości i szpiku.</li> </ul>	Brak daty zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Amoksiklav_proszek_dosporzawies_400mg57mg_5ml.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Amoksiklav_proszek_dosporzawies_400mg57mg_5ml.pdf</a> , (data dostępu: 10.11.2014 r.)
Amoksiklav proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 0,4+0,057 g/5 ml	Amoks klav proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 0,4+0,057 g/5 ml, 70 ml (17,5 g), 5909990894826		
Amoksiklav proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 0,4+0,057 g/5 ml	Amoks klav proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 0,4+0,057 g/5 ml, 140 ml (35 g), 5909990894833		
Amoksiklav tabl. powl. 875+125 mg	Amoks klav tabl. powl. 875+125 mg, 20 szt., 5909991012960	Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 18.04.2014 r. <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Amoksiklav_0_875_0_125_tabl.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Amoksiklav_0_875_0_125_tabl.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
Amoksiklav QUICKTAB 1000 mg tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej /tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej	Amoks klav QUICKTAB 1000 mg tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej /tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej 0,875+0,125 g, 14 tabl. (2 blist. po 7 szt.), 5909990649747		Sprawdzono pod względem merytorycznym: 11.01.2011 r. <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/AmoksiklavQuicktab_1000mg_tabl_1000mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/AmoksiklavQuicktab_1000mg_tabl_1000mg.pdf</a> (data dostępu 10.11.2014 r.)

Nazwa, postać i dawka leku	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazania zarejestrowane	Wg ChPL sprawdzono pod względem merytorycznym/data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL
0,875+0,125 g			
Amoksiklav QUICKTAB 625 mg tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej /tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej 0,5+0,125 g, 14 tabl. (2 blist. po 7 szt.), 5909990646906	Amoksyklaw QUICKTAB 625 mg tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej /tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej 0,5+0,125 g, 14 tabl. (2 blist. po 7 szt.), 5909990646906		Brak daty zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/AmoksyklawQUICKTAB625mg_tabl_500mg125mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/AmoksyklawQUICKTAB625mg_tabl_500mg125mg.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
Auglavin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 400+57 mg/5 ml	Auglavin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 400+57 mg/5 ml, 35 ml (but.), 5909991050443		
Auglavin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 400+57 mg/5 ml	Auglavin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 400+57 mg/5 ml, 70 ml (but.), 5909991050467		Sprawdzono pod względem merytorycznym: 01.02.2013 r. <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/16_Auglavin.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/16_Auglavin.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
Auglavin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 400+57 mg/5 ml	Auglavin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 400+57 mg/5 ml, 140 ml (but.), 5909991050665		
Auglavin tabl. powl. 500+125 mg	Auglavin tabl. powl. 500+125 mg, 14 tabl., 5909990815623		Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 06.06.2013 r. <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/16_Auglavin500_125_tabl.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/16_Auglavin500_125_tabl.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
Auglavin tabl. powl. 875+125 mg	Auglavin tabl. powl. 875+125 mg, 14 tabl., 5909990815883		Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 06.06.2013 r. <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/16_Auglavin875_125_tabl.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/16_Auglavin875_125_tabl.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
Augmentin tabl. powl. 250+125 mg	Augmentin tabl. powl. 250+125 mg, 21 tabl. (3 blist. po 7 szt.), 5909990064120	Augmentin wskazany jest do leczenia następujących zakażeń bakteryjnych u dzieci i dorosłych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ostre bakteryjne zapalenie zatok (właściwie rozpoznane),</li> <li>• zapalenie pęcherza moczowego,</li> <li>• odmiedniczkowe zapalenie nerek,</li> <li>• zapalenie tkanki łącznej,</li> <li>• ukąszenia przez zwierzęta,</li> <li>• ciężki ropień okołozębowy z szerzącym się zapaleniem tkanki łącznej.</li> </ul> Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków antybakteryjnych.	Sprawdzono pod względem merytorycznym: 24.02.2014 r. <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Augmentin_tabl_250mg125mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Augmentin_tabl_250mg125mg.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
Augmentin tabl. powl. 500+125 mg	Augmentin tabl. powl. 500+125 mg, 14 tabl. (2 blist. po 7 szt.), 5909990368235	Augmentin wskazany jest do leczenia następujących zakażeń bakteryjnych u dzieci i dorosłych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ostre bakteryjne zapalenie zatok (właściwie rozpoznane),</li> <li>• ostre zapalenie ucha środkowego,</li> <li>• zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli (właściwie rozpoznane),</li> <li>• pozaszpitalne zapalenie płuc,</li> <li>• zapalenie pęcherza moczowego,</li> <li>• odmiedniczkowe zapalenie nerek,</li> <li>• zakażenia skóry i tkanek miękkich, szczególnie zapalenie tkanki łącznej, ukąszenia przez zwierzęta, ciężki ropień okołozębowy z szerzącym się zapaleniem tkanki łącznej,</li> <li>• zakażenia kości i stawów, szczególnie zapalenie kości i szp. ku.</li> </ul> Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków	Sprawdzono pod względem merytorycznym: 24.02.2014 r. <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Augmentin_tabl_500mg125mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Augmentin_tabl_500mg125mg.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
Augmentin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 400+57 mg/5 ml	Augmentin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 400+57 mg/5 ml, 35 ml (5,3 g), 5909990419319		Sprawdzono pod względem merytorycznym: 24.02.2014 r. <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Augmentin_zawiesina_400mg57mg5ml.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Augmentin_zawiesina_400mg57mg5ml.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
Augmentin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 400+57 mg/ml	Augmentin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 400+57 mg/ml, 70 ml (10,6 g), 5909990419326		Sprawdzono pod względem merytorycznym: 24.02.2014 r. <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Augmentin_zawiesina_400mg57mg5ml.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Augmentin_zawiesina_400mg57mg5ml.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
Augmentin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 400+57 mg/ml	Augmentin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 400+57 mg/ml, 140 ml (21 g), 5909990419333		Sprawdzono pod względem merytorycznym: 24.02.2014 r. <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Augmentin_zawiesina_400mg57mg5ml.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Augmentin_zawiesina_400mg57mg5ml.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
Augmentin tabl. powl. 875+125 mg	Augmentin tabl. powl. 875+125 mg, 14 tabl. (2 blist. po 7 szt.), 5909990717521		Sprawdzono pod względem merytorycznym: 24.02.2014 r. <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Augmentin_tabl_875mg125mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Augmentin_tabl_875mg125mg.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)



Nazwa, postać i dawka leku	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazania zarejestrowane	Wg ChPL sprawdzono pod względem merytorycznym/data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL
		przeciwbakteryjnych.	
Augmentin tabl. powł. 500+125 mg	Augmentin tabl. powł. 500+125 mg, 14 tabl., 5909997199702		Sprawdzono pod względem merytorycznym: 26.08.2011 r. <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/14_Augmentin_500_125_IR.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/14_Augmentin_500_125_IR.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
Augmentin tabl. powł. 875+125 mg	Augmentin tabl. powł. 875+125 mg, 14 tabl., 5909997198385		Sprawdzono pod względem merytorycznym: 17.06.2011 r. <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/14_Augmentin_875_125_IR.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/14_Augmentin_875_125_IR.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
Augmentin tabl. powł. 0,5+0,125 g	Augmentin tabl. powł. 0,5+0,125 g, 14 tabl., 5909997219684	Augmentin jest stosowany u dorosłych i dzieci w leczeniu następujących zakażeń:	Ulotka dla pacjenta (brak daty zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu) <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/12_Augmentin_500_mg_125mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/12_Augmentin_500_mg_125mg.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
Augmentin tabl. powł. 0,875+0,125 g	Augmentin tabl. powł. 0,875+0,125 g, 14 szt., 5909997217345	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zakażenie ucha środkowego i zatok przynosowych,</li> <li>• zakażenia dróg oddechowych,</li> <li>• zakażenia dróg moczowych,</li> <li>• zakażenia skóry i tkanek miękkich, w tym zakażenia stomatologiczne,</li> <li>• zakażenia kości i stawów.</li> </ul>	Ulotka dla pacjenta (brak daty zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu) <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/12_Augmentin_875_mg_125mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/12_Augmentin_875_mg_125mg.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
Augmentin tabl. powł. 875+125 mg	Augmentin tabl. powł. 875+125 mg, 14 szt., 5909997230740		Sprawdzono pod względem merytorycznym: 25.02.2014 r. <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/16_Augmentin875_125.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/16_Augmentin875_125.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
Augmentin tabl. powł. 875+125 mg	Augmentin tabl. powł. 875+125 mg, 14 tabl., 5909997233642		Sprawdzono pod względem merytorycznym: 28.07.2014 r. <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/18_Augmentin875_IR.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/18_Augmentin875_IR.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
Augmentin ES proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 600+42,9 mg/5 ml	Augmentin ES proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 600+42,9 mg/5 ml, 50 ml (but.), 5909990614288	Augmentin wskazany jest do leczenia następujących zakażeń bakteryjnych, wywołanych lub uznanych za prawdopodobnie wywołane przez <i>Streptococcus pneumoniae</i> opornego na penicylinę, u dzieci w wieku od 3 miesięcy i masie ciała mniejszej niż 40 kg:	Brak daty zatwierdzenia/modyfikacji/częściowej zmiany tekstu ChPL <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/AugmentinES_proszekdosporzzaw_600mg429mg5ml.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/AugmentinES_proszekdosporzzaw_600mg429mg5ml.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
Augmentin ES proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 600+42,9 mg/5 ml	Augmentin ES proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 600+42,9 mg/5 ml, 100 ml (but.), 5909990614318	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ostre zapalenie ucha środkowego;</li> <li>• pozaszpitalne zapalenie płuc.</li> </ul> Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.	Brak daty zatwierdzenia/modyfikacji/częściowej zmiany tekstu ChPL <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/AugmentinES_proszekdosporzzaw_600mg429mg5ml.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/AugmentinES_proszekdosporzzaw_600mg429mg5ml.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
Augmentin SR tabl. o przedłużonym uwalnianiu 1000+62,5 mg	Augmentin SR tabl. o przedłużonym uwalnianiu 1000+62,5 mg, 28 tabl. (7 blist.po 4 szt.), 5909990041985	Augmentin wskazany jest do leczenia pozaszpitalnego zapalenia płuc, wywołanego lub uznanego za prawdopodobnie wywołane przez <i>Streptococcus pneumoniae</i> oporny na penicylinę, u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 16 lat. Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych	Sprawdzono pod względem merytorycznym: 24.02.2014 r. <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/AugmentinSR1000_62_5.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/AugmentinSR1000_62_5.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
Forcid 1000 tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej 875+125 mg	Forcid 1000 tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej 875+125 mg, 14 tabl. (2 blist.po 7 szt.), 5909990219087	Amoksylicyna z kwasem klawulanowym jest wskazana do leczenia następujących zakażeń bakteryjnych u dzieci i dorosłych:	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 22.10.2014 r. <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Forcid1000_tabldosporzzawdoustn.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Forcid1000_tabldosporzzawdoustn.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
Forcid 312 tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej 250+62,5 mg	Forcid 312 tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej 250+62,5 mg, 20 tabl. (5 blist.po 4 szt.), 5909990968015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ostre bakteryjne zapalenie zatok (właściwie rozpoznane),</li> <li>• ostre zapalenie ucha środkowego,</li> <li>• zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli (właściwie rozpoznane),</li> <li>• pozaszpitalne zapalenie płuc,</li> <li>• zapalenie pęcherza moczowego,</li> <li>• odmiedniczkowe zapalenie nerek,</li> <li>• zakażenia skóry i tkanek miękkich, głównie tkanki łącznej, ukąszenia przez zwierzęta, ciężki ropień okołozębowy z szerzącym się zapaleniem tkanki łącznej,</li> <li>• zakażenia kości i stawów, głównie kości i szpiku.</li> </ul> Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków	Sprawdzono pod względem merytorycznym: 14.11.2012 r. <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Forcid_tabldosporzawsoustn_dwiadawki.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Forcid_tabldosporzawsoustn_dwiadawki.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
Forcid 625 tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej 500+125 mg	Forcid 625 tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej 500+125 mg, 14 tabl. (2 blist.po 7 szt.), 5909990968114		Sprawdzono pod względem merytorycznym: 14.11.2012 r. <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Forcid_tabldosporzawsoustn_dwiadawki.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Forcid_tabldosporzawsoustn_dwiadawki.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)

Nazwa, postać i dawka leku	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazania zarejestrowane	Wg ChPL sprawdzono pod względem merytorycznym/data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL
Ramoclav tabl. powł. 875+125 mg	Ramoclav tabl. powł. 875+125 mg, 14 tabl., 5909991042073	<p>przeciwbakteryjnych.</p> <p>Ramoclav wskazany jest w leczeniu następujących zakażeń bakteryjnych u dorosłych i dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ostre bakteryjne zapalenie zatok (właściwie rozpoznane);</li> <li>• ostre zapalenie ucha środkowego;</li> <li>• zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli (właściwie rozpoznane);</li> <li>• pozaszpitalne zapalenie płuc;</li> <li>• zapalenie pęcherza moczowego;</li> <li>• odmiedniczkowe zapalenie nerek;</li> <li>• zakażenia skóry i tkanek miękkich, szczególnie zapalenie tkanki łącznej, ukąszenia przez zwierzęta, ciężki ropień okołozębowy z szerzącym się zapaleniem tkanki łącznej;</li> <li>• zakażenia kości i stawów, szczególnie zapalenie kości i szpiku.</li> </ul> <p>Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych</p>	<p>Brak daty zatwierdzenia/modyfikacji/częściowej zmiany tekstu ChPL</p> <p><a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Ramoclav_tablpow_875mg_125mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Ramoclav_tablpow_875mg_125mg.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)</p>
Taromentin tabl. powł. 0,5+0,125 g	Taromentin tabl. powł. 0,5+0,125 g, 21 tabl., 5909990430611	<p>Taromentin wskazany jest do leczenia następujących zakażeń bakteryjnych u dzieci i dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ostre bakteryjne zapalenie zatok (właściwie rozpoznane);</li> <li>• ostre zapalenie ucha środkowego;</li> <li>• zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli (właściwie rozpoznane);</li> <li>• pozaszpitalne zapalenie płuc;</li> <li>• zapalenie pęcherza moczowego;</li> <li>• odmiedniczkowe zapalenie nerek;</li> <li>• zakażenia skóry i tkanek miękkich, szczególnie zapalenie tkanki łącznej, ukąszenia przez zwierzęta, ciężki ropień okołozębowy z szerzącym się zapaleniem tkanki łącznej;</li> <li>• zakażenia kości i stawów, w szczególności zapalenie kości i szpiku.</li> </ul> <p>Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.</p>	<p>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 27.09.2012 r.</p> <p><a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Taromentin_tablpow_0,500mg125mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Taromentin_tablpow_0,500mg125mg.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)</p>
Taromentin tabl. powł. 0,5+0,125 g	Taromentin tabl. powł. 0,5+0,125 g, 14 tabl., 5909990430628	<p>Taromentin wskazany jest do leczenia następujących zakażeń bakteryjnych u niemowląt, dzieci i dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ostre bakteryjne zapalenie zatok (właściwie rozpoznane);</li> <li>• ostre zapalenie ucha środkowego;</li> <li>• zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli (właściwie rozpoznane);</li> <li>• pozaszpitalne zapalenie płuc;</li> <li>• zapalenie pęcherza moczowego;</li> <li>• odmiedniczkowe zapalenie nerek;</li> <li>• zakażenia skóry i tkanek miękkich, szczególnie zapalenie tkanki łącznej, ukąszenia przez zwierzęta, ciężki ropień okołozębowy z szerzącym się zapaleniem tkanki łącznej;</li> <li>• zakażenia kości i stawów, w szczególności zapalenie kości i szpiku.</li> </ul> <p>Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.</p>	<p>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 27.09.2012 r.</p> <p><a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Taromentin_tablpow_0,500mg125mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Taromentin_tablpow_0,500mg125mg.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)</p>
Taromentin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 0,4+0,057 g/5 ml	Taromentin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 0,4+0,057 g/5 ml, 140 ml (25,2 g), 5909990793587	<p>Taromentin wskazany jest do leczenia następujących zakażeń bakteryjnych u niemowląt, dzieci i dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ostre bakteryjne zapalenie zatok (właściwie rozpoznane);</li> <li>• ostre zapalenie ucha środkowego;</li> <li>• zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli (właściwie rozpoznane);</li> <li>• pozaszpitalne zapalenie płuc;</li> <li>• zapalenie pęcherza moczowego;</li> <li>• odmiedniczkowe zapalenie nerek;</li> <li>• zakażenia skóry i tkanek miękkich, szczególnie zapalenie tkanki łącznej, ukąszenia przez zwierzęta, ciężki ropień okołozębowy z szerzącym się zapaleniem tkanki łącznej;</li> <li>• zakażenia kości i stawów, w szczególności zapalenie kości i szpiku.</li> </ul>	<p>Data zatwierdzenia: 29.03.2010 r.</p> <p><a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Taromentin_proszek_400mg57mg_5ml.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Taromentin_proszek_400mg57mg_5ml.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)</p>
Taromentin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 0,4+0,057 g/5 ml	Taromentin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 0,4+0,057 g/5 ml, 35 ml (6,3 g), 5909990793594	<p>Taromentin wskazany jest do leczenia następujących zakażeń bakteryjnych u niemowląt, dzieci i dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ostre bakteryjne zapalenie zatok (właściwie rozpoznane);</li> <li>• ostre zapalenie ucha środkowego;</li> <li>• zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli (właściwie rozpoznane);</li> <li>• pozaszpitalne zapalenie płuc;</li> <li>• zapalenie pęcherza moczowego;</li> <li>• odmiedniczkowe zapalenie nerek;</li> <li>• zakażenia skóry i tkanek miękkich, szczególnie zapalenie tkanki łącznej, ukąszenia przez zwierzęta, ciężki ropień okołozębowy z szerzącym się zapaleniem tkanki łącznej;</li> <li>• zakażenia kości i stawów, w szczególności zapalenie kości i szpiku.</li> </ul>	<p>Sprawdzono pod względem merytorycznym: 29.03.2010 r.</p> <p><a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Taromentin_proszek_400mg57mg_5ml.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Taromentin_proszek_400mg57mg_5ml.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)</p>
Taromentin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 0,4+0,057 g/5 ml	Taromentin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 0,4+0,057 g/5 ml, 70 ml (12,6 g), 5909990793600	<p>Taromentin wskazany jest do leczenia następujących zakażeń bakteryjnych u niemowląt, dzieci i dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ostre bakteryjne zapalenie zatok (właściwie rozpoznane);</li> <li>• ostre zapalenie ucha środkowego;</li> <li>• zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli (właściwie rozpoznane);</li> <li>• pozaszpitalne zapalenie płuc;</li> <li>• zapalenie pęcherza moczowego;</li> <li>• odmiedniczkowe zapalenie nerek;</li> <li>• zakażenia skóry i tkanek miękkich, szczególnie zapalenie tkanki łącznej, ukąszenia przez zwierzęta, ciężki ropień okołozębowy z szerzącym się zapaleniem tkanki łącznej;</li> <li>• zakażenia kości i stawów, w szczególności zapalenie kości i szpiku.</li> </ul>	<p>Sprawdzono pod względem merytorycznym: 29.03.2010 r.</p> <p><a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Taromentin_proszek_400mg57mg_5ml.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Taromentin_proszek_400mg57mg_5ml.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)</p>

Nazwa, postać i dawka leku	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazania zarejestrowane	Wg ChPL sprawdzono pod względem merytorycznym/data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL
		Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.	
Taromentin tabl. powł. 0,875+0,125 g	Taromentin tabl. powł. 0,875+0,125 g, 14 tabl. (2 blist. po 7 szt.), 5909991087715	<p>Taromentin wskazany jest do leczenia następujących zakażeń bakteryjnych u dzieci i dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ostre bakteryjne zapalenie zatok (właściwie rozpoznane);</li> <li>• ostre zapalenie ucha środkowego;</li> <li>• zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli (właściwie rozpoznane);</li> <li>• pozaszpitalne zapalenie płuc;</li> <li>• zapalenie pęcherza moczowego;</li> <li>• odmiedniczkowe zapalenie nerek;</li> <li>• zakażenia skóry i tkanek miękkich szczególnie zapalenie tkanki łącznej, ukąszenia przez zwierzęta, ciężki ropień okołozębowy z szerzącym się zapaleniem tkanki łącznej;</li> <li>• zakażenia kości i stawów, w szczególności zapalenie kości i szpiku.</li> </ul> <p>Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.</p>	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 27.09.2012 r. <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Taromentin_tablpow_l_875mg125mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Taromentin_tablpow_l_875mg125mg.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)

### 2.2.1.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Amoksylicyna i amoksylicyna + kwas klawulanowy były już przedmiotem obrad Rady Przejrzystości we wskazaniu profilaktyka zakażeń w pierwotnych niedoborach odporności.

Tabela 8. Wcześniejsze stanowiska / opinie / rekomendacje Agencji dotyczące ocenianej technologii

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowiska / opinie / rekomendacje
Opinia RP nr 265/2012 z dnia 3.12.2012 r.	Opinia RP w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w kardiologii, nefrologii, immunologii, pulmonologii, reumatologii oraz onkologii, wymienionych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-13943-14/MM/12 w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Dla amoksylicyny oraz kwasu klawulanowego we wskazaniu: profilaktyka zakażeń w pierwotnych niedoborach odporności wydano opinię pozytywną, podając następujące uzasadnienie: „Oceniane leki w tych wskazaniach są zgodne z aktualną wiedzą i praktyką medyczną”.
Opinia RP nr 30/2014 z dnia 27.01.2014 r.	Opinia RP w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: aciclovirum, itraconazolom, fluconazolom, sulfamethoxazolom+trimethoprimum, amoxicillinum, amoxicillinum+acidum clavulanicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Dla amoksylicyny oraz kwasu klawulanowego we wskazaniu: profilaktyka zakażeń w pierwotnych niedoborach odporności wydano opinię pozytywną, podając następujące uzasadnienie: „Dostępne badania naukowe i przeglądy systematyczne wskazują, iż wymienione w stanowisku substancje czynne są użytecznym środkiem w profilaktyce zakażeń u osób z określonymi niedoborami odporności. Profil bezpieczeństwa tych substancji czynnych został dobrze poznany. Za finansowaniem wymienionych substancji czynnych we wskazaniach poza ChPL zaproponowanych przez Radę przemawia również opinia ekspertów klinicznych oraz rekomendacje polskich i międzynarodowych towarzystw naukowych, a także wydane już stanowiska RP w tym zakresie”.

### 2.2.2. Komparatory

#### 2.2.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Brak opinii ekspertów.



### 2.2.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

Brak opinii ekspertów.

### 2.2.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Brak opinii ekspertów.

### 2.2.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Brak opinii ekspertów.

### 2.2.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Brak opinii ekspertów.

### 2.2.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Tabela 9. Wcześniejsze stanowiska / opinie / rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowiska / opinie / rekomendacje
Opinia Rady Przejrzystości nr 33/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: diazepam we wskazaniu odmiennym niż określone w CHPL – drgawki inne niż określone w CHPL, ketokonazol we wskazaniu odmiennym niż określone w CHPL – choroba Cushinga i zespół Cushinga, <b>fenoksymetylopenicylina</b> we wskazaniu odmiennym niż określone w CHPL – zakażenia u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku – profilaktyka, <b>zakażenia u pacjentów z zaburzeniami odporności – profilaktyka</b>, zakażenia u pacjentów z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego – profilaktyka, walgancyklowir zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie i zakażenie wirusem Epsteina i Barr po transplantacji narządu lub szpiku – leczenie.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Za zasadnością stosowania w.w. produktów leczniczych w podanych wskazaniach przemawiają dowody naukowe zawarte w przeglądach systematycznych, wytyczne i rekomendacje międzynarodowych i polskich organizacji medycznych i towarzystw naukowych oraz wieloletnia praktyka kliniczna.</p>

### 2.2.3. Liczebność populacji

Brak opinii ekspertów.

### 3. Opinie ekspertów

Brak opinii ekspertów.

### 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

#### 4.1. Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeszukania Agencji, w dniach 4 oraz 5 listopada 2014 r., odnaleziono 12 rekomendacji klinicznych. Znajdują się w nich informacje na temat profilaktyki zakażeń pacjentów z:

- wtórnym niedoborem odporności: u osób bez śledziona lub z jej dysfunkcją (*Canadian Paediatric Society* z 2014 r., *British Committee for Standards in Haematology* z 2011 r.), u osób z chorobami onkologicznymi (*American Society of Clinical Oncology* z 2013 r., *National Comprehensive Cancer Network* z 2013 r., *Infectious Diseases Society of America* z 2010 r.), u osób po przeszczepieniach (*Canadian Paediatric Society* z 2013 r., *American Society for Blood and Marrow Transplantation* z 2009 r.), u osób zakażonych HIV (*British HIV Association* z 2011 r.), u osób z chorobami hematologicznymi i onkologicznymi (*Deutsche Gesellschaft für Hamtologie und Medizinische Onkologie* z 2013 r.),
- pierwotnym niedoborem odporności: wytyczne dotyczące diagnostyki i postępowania w pierwotnych niedoborach odporności, dwie z 2007 r. (*Bernatowska 2007* oraz *Klaudel-Dreszler 2007*) oraz z 2005 r. (*Bonilla 2005* - konsensus ekspertów *American Allergy, Asthma and Immunology*, *American College of Allergy, Asthma and Immunology* oraz *Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology* w oparciu o dostępne dowody naukowe).

Trzy z nich dotyczą bezpośrednio populacji osób poniżej 18 r. ż, natomiast 9 rekomendacji odnosi się do populacji osób dorosłych.

We wszystkich odnalezionych wytycznych, odniesiono się pozytywnie do stosowania profilaktyki zakażeń składającej się z antybiotyków, warunkując ją konkretnymi ograniczeniami w odniesieniu do jednostki chorobowej oraz stanu klinicznego pacjenta. W czterech publikacjach wymieniono amoksylicynę, jako antybiotyk rekomendowany do stosowania w profilaktyce zakażeń (*Canadian Paediatric Society* z 2014 r., *Klaudel-Dreszler* z 2007 r., *Bernatowska* z 2007 r. oraz *Bonilla 2005*).

W poniższej tabeli zostały zaprezentowane szczegółowe wytyczne z poszczególnych rekomendacji.

Tabela 10. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje								
Kanada	CPS 2014	<p><b>Wytyczne dotyczące profilaktyki oraz leczenia infekcji u dzieci bez lub z nierozwiniętą śledzioną.</b>  W populacji dziecięcej może występować brak lub upośledzenie funkcji śledziony, będący wynikiem braku śledziony od urodzenia, chirurgicznego usunięcia śledziony lub choroby skutkującej osłabieniem bądź brakiem funkcji śledziony. Sytuacja ta związana jest ze zwiększonym ryzykiem zakażeń. Sposobami zmniejszenia ryzyka zakażeń u tych pacjentów jest edukacja zdrowotna, immunizacja, profilaktyka z zastosowaniem antybiotyków (u dzieci do 5 r.ż. oraz przynajmniej 2 lata po usunięciu śledziony u dzieci &gt; 5 r.ż.). Schemat doustnego podawania antybiotyków przedstawia tabela poniżej.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Wiek</th> <th>Antybiotyk + dawka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Od momentu narodzin do 3 m.ż.</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• amoksylicyna z kwasem klawulanowym 10 mg/kg/2 x dziennie + penicylina VK 125 mg/2 x dziennie lub</li> <li>• amoksylicyna 10 mg/kg/2 x dziennie (jeśli powyższe leczenie nie jest tolerowane przez pacjenta)</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>&gt; 3 m.ż. oraz &lt; 5 r.ż.</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• penicylina V 250 lub 300 mg/2 x dziennie lub</li> <li>• amoksylicyna 10 mg/kg/2 x dziennie</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>&gt; 5 r.ż.</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• penicylina V 250 lub 300 mg/ 2 x dziennie lub</li> <li>• amoksylicyna 250 mg/ 2 x dziennie</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>	Wiek	Antybiotyk + dawka	Od momentu narodzin do 3 m.ż.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• amoksylicyna z kwasem klawulanowym 10 mg/kg/2 x dziennie + penicylina VK 125 mg/2 x dziennie lub</li> <li>• amoksylicyna 10 mg/kg/2 x dziennie (jeśli powyższe leczenie nie jest tolerowane przez pacjenta)</li> </ul>	> 3 m.ż. oraz < 5 r.ż.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• penicylina V 250 lub 300 mg/2 x dziennie lub</li> <li>• amoksylicyna 10 mg/kg/2 x dziennie</li> </ul>	> 5 r.ż.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• penicylina V 250 lub 300 mg/ 2 x dziennie lub</li> <li>• amoksylicyna 250 mg/ 2 x dziennie</li> </ul>
		Wiek	Antybiotyk + dawka							
		Od momentu narodzin do 3 m.ż.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• amoksylicyna z kwasem klawulanowym 10 mg/kg/2 x dziennie + penicylina VK 125 mg/2 x dziennie lub</li> <li>• amoksylicyna 10 mg/kg/2 x dziennie (jeśli powyższe leczenie nie jest tolerowane przez pacjenta)</li> </ul>							
> 3 m.ż. oraz < 5 r.ż.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• penicylina V 250 lub 300 mg/2 x dziennie lub</li> <li>• amoksylicyna 10 mg/kg/2 x dziennie</li> </ul>									
> 5 r.ż.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• penicylina V 250 lub 300 mg/ 2 x dziennie lub</li> <li>• amoksylicyna 250 mg/ 2 x dziennie</li> </ul>									
CPS 2013	<p><b>Wytyczne dotyczące minimalizowania ryzyka zakażenia u dzieci po przeszczepach narządowych.</b>  U pacjentów pediatrycznych, którzy zostali poddani transplantacji narządów, wzrasta ryzyko wystąpienia różnych chorób zakaźnych. Ich podatność wzrasta przez stosowanie leków immunosupresyjnych. Osoby takie poddawane są szczepieniom w specjalnym schemacie oraz badaniami laboratoryjnym, mającym na celu wykrycie nosicielstwa drobnoustrojów, które mogą się uaktywnić przy stosowaniu leków immunosupresyjnych. Profilaktyka antybiotykowa ogranicza się do śródoperacyjnego stosowania dobranych odpowiednio do pacjenta i sytuacji klinicznej antybiotyków.</p>									
ASCO 2013	<p><b>Wytyczne dotyczące stosowania profilaktyki antybiotykowej u pacjentów dorosłych z gorączką oraz neutropenią leczonych ambulatoryjnie z powodu nowotworu pierwotnego.</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• używanie profilaktyki antybakteryjnej jest zalecane u pacjentów, u których przewidywany okres neutropenii z poziomem neutropili poniżej 100/mikrolitr jest dłuższy niż 7 dni z wyjątkiem sytuacji gdy istnieją inne czynniki, które zwiększają ryzyko komplikacji lub śmierci,</li> <li>• w przypadku profilaktyki antybakteryjnej, preferowanym antybiotykiem są fluorochinolony.</li> </ul> </p>									
Stany Zjednoczone	NCCN 2013	<p><b>Wytyczne dotyczące profilaktyki oraz leczenia zakażeń powiązanych z przebiegiem choroby nowotworowej.</b>  W wytycznych przedstawiono podział w zależności od ryzyka infekcji u pacjentów nowotworowych w zależności o jednostki chorobowej, bądź stosowanego leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Niskie ryzyko infekcji: standardowa chemioterapia w przypadku większości guzów litych; przewidywana neutropenia mniej niż 7 dni - nie zaleca się profilaktyki przeciwbakteryjnej;</li> <li>2. Umiarkowane ryzyko infekcji: autologiczny HSCT; chłoniaki; szpiczak mnogi; przewlekła białaczka limfocytowa; terapia analogami puryn (fludarabina, kłofarabina, nelarabina, kładrybina); przewidywana neutropenia 7 do 10 dni – zaleca się rozważenie fluorochinolonów jako profilaktykę antybakteryjną;</li> <li>3. Wysokie ryzyko infekcji: allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek, w tym z krwi pępowinowej; ostra białaczka (indukcja, konsolidacja); terapia alemtuzumabem; GVHD leczona wysokimi dawkami sterydów; przewidywana neutropenia dłużej niż 10 dni – zaleca się rozważenie fluorochinolonów jako profilaktykę antybakteryjną;</li> </ol> <p>Połączenie amoksylicyny z kwasem klawulanowym zostało wymienione jako stosowane u pacjentów z niskim ryzykiem infekcji, a także jako wstępna empiryczna terapia pacjentów z niepowiklaną gorączką i neutropenią. Z kolei amoksylicynę bądź amoksylicynę + kwas klawulanowy wymieniono jako składową terapii u pacjentów z pozaszpitalnym zapaleniem płuc przy braku neutropenii i leczenia immunosupresyjnego.</p>								
		<p><b>Podstawowa profilaktyka zakażeń bakteryjnych oraz zapalenia płuc wywołanego przez <i>Pneumocystis jirovecii</i> u pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego i guzami litymi.</b>  U pacjentów z chorobami hematologicznymi i onkologicznymi występuje zwiększone ryzyko rozwinięcia się infekcji bakteryjnej oraz zapalenia płuc wywołanego przez <i>Pneumocystis jirovecii</i> ponieważ ich leczenie często wiąże się z działaniem immunosupresyjnym. Profilaktyczna terapia antybiotykowa może zmniejszyć ryzyko zakażeń oraz związanymi z tym: ciężkimi powikłaniami, koniecznością hospitalizacji, kosztami terapii.  Antybiotyk, który jest zalecany w tym wskazaniu to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• antybiotyki należące do grupy fluorochinolonów (zwłaszcza cyprofloksacyna) lub</li> <li>• trimetoprym + sulfametazol</li> </ul>								
Niemcy	DGHO 2013	<p><b>Podstawowa profilaktyka zakażeń bakteryjnych oraz zapalenia płuc wywołanego przez <i>Pneumocystis jirovecii</i> u pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego i guzami litymi.</b>  U pacjentów z chorobami hematologicznymi i onkologicznymi występuje zwiększone ryzyko rozwinięcia się infekcji bakteryjnej oraz zapalenia płuc wywołanego przez <i>Pneumocystis jirovecii</i> ponieważ ich leczenie często wiąże się z działaniem immunosupresyjnym. Profilaktyczna terapia antybiotykowa może zmniejszyć ryzyko zakażeń oraz związanymi z tym: ciężkimi powikłaniami, koniecznością hospitalizacji, kosztami terapii.  Antybiotyk, który jest zalecany w tym wskazaniu to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• antybiotyki należące do grupy fluorochinolonów (zwłaszcza cyprofloksacyna) lub</li> <li>• trimetoprym + sulfametazol</li> </ul>								

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wielka Brytania	<b>BCSH 2011</b>	<p><b>Przegląd wytycznych dotyczących profilaktyki oraz leczenia zakażeń u pacjentów bez śledziona lub z jej dysfunkcjami.</b>            Profilaktyka przeciw infekcjom składa się z: edukacji zdrowotnej, przestrzegania specjalnego schematu szczepień oraz z profilaktyki antybiotykami (nakierowana zwłaszcza na zakażenia pneumokokowe).            Profilaktyka antybiotykowa składająca się z penicyliny jest wysoce skuteczna u dzieci z niedokrwistością sierpowatą. Długotrwała profilaktyka penicyliną wiąże się z ryzykiem rozwinięcia opornych szczepów bakterii, czy wystąpienia efektów ubocznych (m.in. reakcji alergicznych).            Profilaktyka antybiotykowa penicyliną jest zalecana do stosowania u dzieci do osiągnięcia 16 r.ż. oraz u osób powyżej 50 r.ż., wtedy, gdy występuje wysokie ryzyko rozwinięcia zakażenia wywołanego przez pneumokoki.</p>
	<b>BHIVA 2011</b>	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia zakażeń oportunistycznych u osób HIV-seropozytywnych.</b>            • Oportunistyczne zakażenia układu oddechowego: profilaktyka antybiotykowa składająca się z trimetoprymu z sulfametazolem.</p>
Stany Zjednoczone	<b>IDSA 2010</b>	<p><b>Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące stosowania leków przeciwdrobnoustrojowych u pacjentów z neutropenią u chorych na nowotwór.</b>            Profilaktyka antybiotykowa z zastosowaniem antybiotyku z grupy fluorochinolonów powinna być rozpatrzona u osób wysokiego ryzyka z oczekiwanym długim okresem trwania neutropenii. Uzupełnianie profilaktyki fluorochinolami o antybiotyk zapobiegający zakażeniom bakteriami gram dodatnimi nie jest rekomendowane. Zarówno jak stosowanie profilaktyki antybiotykowej u osób niskiego ryzyka z oczekiwanym okresem trwania neutropenii poniżej 7 dni.</p>
	<b>ASBMT 2009</b>	<p><b>Wytyczne dotyczące zapobiegania powikłaniom infekcyjnym u biorców przeszczepu komórek krwiotwórczych.</b>            U osób po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych zalecany jest następujących schemat profilaktyki antybiotykowej:            • profilaktyka od 0-100 dni po przeszczepieniu:            - fluorochinolony (np. lewofloksacyna), u osób dorosłych z oczekiwanym okresem neutropenii trwającym 7 dni lub więcej (brak zaleceń dotyczących dzieci),            - metronidazol (zmniejsza wzrost bakterii beztlennowych; wpływa również na mniejsze ryzyko wystąpienia GVHD)            • profilaktyka w okresie powyżej 100 dni od przeszczepienia:            - profilaktyka antybiotykowa zalecana jedynie dla zapobiegania zakażeniom <i>S. pneumoniae</i>, u osób po przeszczepach allogenicznym z przewlekłą GVHD.</p>
Polska	<b>Klaudel-Dreszler 2007</b>	<p><b>Wskazania dotyczące diagnozy, leczenia oraz profilaktyki dzieci z przewlekłą neutropenią.</b>            W przebiegu przewlekłej neutropenii zaleca się stosowanie profilaktyki antybiotykowej, zwłaszcza u dzieci poniżej 1 r.ż. W przypadku dzieci starszych, wskazane jest indywidualne podejście do pacjenta w tej kwestii. Antybiotyki zazwyczaj stosowanym w tego rodzaju profilaktyce jest amoksylicyna 20 mg/kg/1 x dziennie.</p>
	<b>Bernatowska 2007</b>	<p><b>Wytyczne polskiej grupy ekspertów dotyczące pierwotnych doborów odporności.</b>            Zalecana profilaktyka zakażeń w przebiegu pospolitych zmiennych niedoborów odporności (kod ICD-10: D83):            • klortimizol (0-6 m.ż. – 120 mg/1 x dziennie; 6 m.ż.- 5 r.ż. – 240 mg/1 x dziennie; 6 r.ż. – 12 r.ż. – 480 mg/1 x dziennie; &gt; 12 r.ż. – 960 mg/1 x dziennie)            • amoksylicyna (20 mg/kg/1 x dziennie)            • Ospen (&lt; 5 r.ż. – 2 x 250 000 U; &gt; 5 r.ż. – 2 x 500 000 U)            • możliwość rozpatrzenia profilaktyki z zastosowaniem azytromycyny lub ciprofloksacyny</p>
Stany Zjednoczone	<b>Bonilla 2005</b>	<p><b>Ogólne wskazania dla terapii pierwotnych niedoborów odporności.</b>            Wskazane są 4 główne typy terapii pierwotnych niedoborów odporności:            • przeszczep szpiku kostnego lub terapia genowa            • dożylna terapia substytucyjna immunoglobulinami            • podskórna terapia substytucyjna immunoglobulinami            • profilaktyka przeciwdrobnoustrojowa dla każdego patogenu na którego jest wrażliwy nosiciel i terapia profilaktyczna jest dostępna oraz szczepienia jeśli odpowiednie.</p> <p>Algorytm postępowania:            • dla pacjentów z XLA, ARA lub CVID, zaleca się rozpoczęcie terapii immunoglobulinami w momencie diagnozy. Wielu ekspertów rekomenduje rutynowe rozpoczęcie profilaktyki antybiotykowej w tym samym okresie. Część ekspertów stosuje profilaktykę antybiotykową, gdy terapia immunoglobulinami nie może być zastosowana lub występują inne schorzenia, jak np. rozstrzenie oskrzeli.            • profilaktyka przeciwdrobnoustrojowa i szczepienia mogą być odpowiednie, w zależności od specyficznego defektu.            • profilaktyka przeciwdrobnoustrojowa jest niezbędna dla defektów fagocytów i powinna być rozważona w niedoborze dopełniacza.</p> <p>Rekomendacje szczegółowe:</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"><li>• w chorobach przebiegających z łagodnym niedoborem przeciwciał, początkowo stosuje się profilaktykę antybiotykową: występująca infekcja powinna być leczona agresywnie, po ustąpieniu można kontynuować stosowanie antybiotyków, jako terapii prewencyjnej. Brak jest badań kontrolowanych porównujących skuteczność profilaktyki antybiotykowej u pacjentów z pierwotnym niedoborem (odporności). Schematy dawkowania pochodzą z badań nad prewencją zapalenia ucha środkowego u dzieci:<ul style="list-style-type: none"><li>- sulfisoksazol – 50 mg/kg/dobę,</li><li>- amoksylicyna – 20 mg/kg/dobę lub 2x dziennie po 10 mg/kg/2 x dziennie,</li><li>- kotrymoksazol 3-5 mg/kg (trimetoprym) raz dziennie lub 2x dziennie w podzielonej dawce,</li><li>- azytromycyna – 10 mg/kg tygodniowo, • agresywna terapia przeciwdrobnoustrojowa i profilaktyka są często zalecane w SIGAD - część z pacjentów z częstymi infekcjami może odnieść korzyść z długoterminowej profilaktyki przeciwdrobnoustrojowej,</li></ul></li><li>• profilaktyka przeciwbakteryjna może być rozważona w terapii ICD4L – powinna być dobrana indywidualnie,</li><li>• terapia przeciwdrobnoustrojowa może być wskazana w A-T i zbliżonych schorzeniach.</li></ul>

## 4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania amoksylicyny i amoksylicyny i kwasu klawulanowego w profilaktyce zakażeń u pacjentów z niedoborami odporności przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- **Wielka Brytania** – NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) i SMC (Scottish Medical Consortium),
- **Kanada** - CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health),
- **Francja** - HAS (Haute Autorité de Santé),
- **Australia** - PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee ),
- **Nowa Zelandia** - PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano rekomendacji dotyczących finansowania amoksylicyny i amoksylicyny i kwasu klawulanowego w profilaktyce zakażeń u pacjentów z niedoborami odporności.

## 5. Finansowanie ze środków publicznych

### 5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Aktualny stan finansowania rozważanych produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce w ramach obowiązującego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r. w ramach wskazań pozarejestacyjnych przedstawiono w tabeli poniżej. Produkty należą do grupy limitowej 88.1, *Penicyliny półsyntetyczne doustne - stałe postacie farmaceutyczne* (amoksylicyna) oraz do grupy limitowej 89.1, *Penicyliny doustne z inhibitorami betalaktamaz - stałe postacie farmaceutyczne* (amoksylicyna + kwas klawulanowy).

Tabela 11. Finansowanie rozważanych produktów leczniczych w ramach obowiązującego obwieszczenia MZ

Nazwa, postać i dawka produktu leczniczego	UCZ	CD	Limit	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>Substancja czynna: amoksylicyna</b>						
Amotaks, tabl., 1 g, 16 tabl. (2 blist.po 8 szt.), 5909990691319	11,79	16,07	14,32	Profilaktyka zakażeń w pierwotnych niedoborach odporności	ryczałt	4,95
Amotaks, kaps. twarde, 500 mg, 16 kaps. (2 blist.po 8 szt.), 5909990691517	7,7	10,23	7,16		ryczałt	6,27
Amotaks, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg/5 ml, 60 ml (39,2 g), 5909990794379	11,88	16,46	16,46		ryczałt	3,2
Amotaks, kaps. twarde, 500 mg, 20 kaps., 5909991089108	6,08	8,93	8,93	-	ryczałt	3,2
Amotaks, tabl., 1 g, 20 tabl., 5909991089153	12,95	17,83	17,83	-	ryczałt	3,2
Amotaks DIS, tabl., 500 mg, 16 tabl., 5909991043520	5,78	8,21	7,16	Profilaktyka zakażeń w pierwotnych niedoborach odporności	ryczałt	4,25
Amotaks DIS, tabl., 750 mg, 16 tabl. (2 blist.po 8 szt.), 5909991043629	8,55	11,93	10,74		ryczałt	4,39
Amotaks DIS, tabl., 1 g, 16 tabl. (2 blist.po 8 szt.), 5909991043728	10,52	14,74	14,32		ryczałt	3,62
Amotaks Dis, tabl., 500 mg, 20 tabl., 5909991089122	6,08	8,93	8,93	-	ryczałt	3,2
Amotaks Dis, tabl., 750 mg, 20 tabl., 5909991089139	9,4	13,42	13,42	-	ryczałt	3,2
Amotaks Dis, tabl., 1 g, 20 tabl., 5909991089146	12,95	17,83	17,83	-	ryczałt	3,2
Duomox, tabl., 250 mg, 20 tabl. (4 blist.po 5 szt.), 5909990063215	5,73	7,39	4,48	Profilaktyka zakażeń w pierwotnych niedoborach odporności	ryczałt	6,11
Duomox, tabl., 500 mg, 20 tabl. (4 blist.po 5 szt.), 5909990063314	8,91	11,91	8,95		ryczałt	6,16
Duomox, tabl., 1000 mg, 20 tabl., 5909990063413	13,02	17,9	17,9		ryczałt	3,2
Duomox, tabl., 375 mg, 20 tabl. (4	7,19	9,59	6,71		ryczałt	6,08

Nazwa, postać i dawka produktu leczniczego	UCZ	CD	Limit	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
blis. po 5 szt.), 5909990328314						
Duomox, tabl., 750 mg, 20 tabl. (4 blis. po 5 szt.), 5909990328413	10,16	14,22	13,43		ryczałt	3,99
Hiconcil, kaps. twarde, 250 mg, 16 kaps., 5909990066018	2,92	4,16	3,58		ryczałt	3,78
Hiconcil, kaps. twarde, 500 mg, 16 kaps., 5909990066117	5,79	8,22	7,16		ryczałt	4,26
Hiconcil, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg/5 ml, 100 ml, 5909990083619	8,64	12,65	12,65		ryczałt	3,2
Ospamox, tabl. powł., 0,5 g, 16 tabl., 5909990293124	5,4	7,81	7,16		ryczałt	3,85
Ospamox, tabl. powł., 0,75 g, 16 tabl., 5909990293223	7,99	11,35	10,74		ryczałt	3,81
Ospamox, tabl. powł., 1 g, 16 tabl., 5909990293322	9,72	13,9	13,9		ryczałt	3,2
Ospamox 1000 mg, tabl., 1000 mg, 20 tabl., 5909990778041	12,96	17,84	17,84	Profilaktyka zakażeń w pierwotnych niedoborach odporności	ryczałt	3,2
Ospamox 500 mg, tabl. powł., 500 mg, 20 tabl., 5909990788453	6,48	9,35	8,95	-	ryczałt	3,6
Ospamox 750 mg, tabl. powł., 750 mg, 20 tabl., 5909990788477	9,72	13,76	13,43	-	ryczałt	3,53
<b>Substancja czynna: amoksylicyna + kwas klawulanowy</b>						
Amoksyklav, tabl. powł., 0,5+0,125 g, 14 tabl. (blis.), 5909990081912	15,07	20,29	18,5		50%	11,04
Amoksyklav, tabl. powł., 0,875+0,125 g, 14 tabl. (2 blis. po 7 szt.), 5909990411115	24,73	32,37	32,37		50%	16,19
Amoksyklav, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 0,4+0,057 g/5 ml, 35 ml (8,75 g), 5909990894819	8,91	11,41	6,5	Profilaktyka zakażeń w pierwotnych niedoborach odporności	50%	8,16
Amoksyklav, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 0,4+0,057 g/5 ml, 70 ml (17,5 g), 5909990894826	15,66	20	13		50%	13,5
Amoksyklav, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 0,4+0,057 g/5 ml, 140 ml (35 g), 5909990894833	23,54	30,31	26		50%	17,31
Amoksyklav, tabl. powł., 875+125 mg, 20 szt., 5909991012960	35,36	45,2	45,2	-	50%	22,6
Amoksyklav QUICKTAB 1000 mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej /tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 0,875+0,125 g, 14 tabl. (2 blis. po 7 szt.), 5909990649747	21,49	28,44	28,44	Profilaktyka zakażeń w pierwotnych niedoborach odporności	50%	14,22
Amoksyklav QUICKTAB 625 mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej /tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 0,5+0,125 g, 14 tabl. (2 blis. po 7 szt.), 5909990646906	12,31	17,01	16,25		50%	8,89
Auglavin, tabl. powł., 500+125 mg, 14 tabl., 5909990815623	14,04	19,21	18,5	-	50%	9,96
Auglavin, tabl. powł., 875+125 mg, 14 tabl., 5909990815883	24,57	32,2	32,2	-	50%	16,1
Auglavin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml, 35 ml (but.), 5909991050443	4,92	7,22	6,5	-	50%	3,97
Auglavin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml, 70 ml (but.), 5909991050467	9,84	13,88	13	-	50%	7,38
Auglavin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml, 140 ml (but.), 5909991050665	19,69	26,26	26	-	50%	13,26
Augmentin, tabl. powł., 250+125 mg, 21 tabl. (3 blis. po 7 szt.), 5909990064120	14,04	18,47	13,87	Profilaktyka zakażeń w pierwotnych niedoborach odporności	50%	11,54
Augmentin, tabl. powł., 500+125 mg, 14 tabl. (2 blis. po 7 szt.), 5909990368235	14,04	19,21	18,5		50%	9,96
Augmentin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml, 35	10,21	12,77	6,5		50%	9,52



Nazwa, postać i dawka produktu leczniczego	UCZ	CD	Limit	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
ml (5,3 g), 5909990419319						
Augmentin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/ml, 70 ml (10,6 g), 5909990419326	19,49	24,02	13		50%	17,52
Augmentin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/ml, 140 ml (21 g), 5909990419333	24,3	31,11	26	Profilaktyka zakażeń w pierwotnych niedoborach odporności	50%	18,11
Augmentin, tabl. powł., 875+125 mg, 14 tabl. (2 blist.po 7 szt.), 5909990717521	25,38	33,05	32,37		50%	16,87
Augmentin, tabl. powł., 875+125 mg, 14 tabl., 5909997198385	24,25	31,86	31,86		50%	15,93
Augmentin, tabl. powł., 500+125 mg, 14 tabl., 5909997199702	13,99	19,16	18,5		50%	9,91
Augmentin, tabl. powł., 0,875+0,125 g, 14 szt., 5909997217345	23,76	31,35	31,35	-	50%	15,68
Augmentin, tabl. powł., 0,5+0,125 g, 14 tabl., 5909997219684	13,29	18,42	18,42	-	50%	9,21
Augmentin, tabl. powł., 875+125 mg, 14 szt., 5909997230740	23,65	31,23	31,23	-	50%	15,62
Augmentin, tabl. powł., 875+125 mg, 14 tabl., 5909997233642	23,22	30,78	30,78	-	50%	15,39
Augmentin ES, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 600+42,9 mg/5 ml, 50 ml (but.), 5909990614288	19,9	24,61	13,93	Profilaktyka zakażeń w pierwotnych niedoborach odporności	50%	17,65
Augmentin ES, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 600+42,9 mg/5 ml, 100 ml (but.), 5909990614318	31,3	38,69	27,86		50%	24,76
Augmentin SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000+62,5 mg, 28 tabl. (7 blist.po 4 szt.), 5909990041985	45,58	58,29	58,29		50%	29,15
Forcid 1000, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 875+125 mg, 14 tabl. (2 blist.po 7 szt.), 5909990219087	24,79	32,43	32,37		50%	16,25
Forcid 312, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 250+62,5 mg, 20 tabl. (5 blist.po 4 szt.), 5909990968015	16,34	20,78	13,21		50%	14,18
Forcid 625, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 500+125 mg, 14 tabl. (2 blist.po 7 szt.), 5909990968114	14,06	19,23	18,5		50%	9,98
Ramoclav, tabl. powł., 875+125 mg, 14 tabl., 5909991042073	21,06	28,51	28,51	-	50%	14,26
Taromentin, tabl. powł., 0,5+0,125 g, 21 tabl., 5909990430611	19,87	26,69	26,69	Profilaktyka zakażeń w pierwotnych niedoborach odporności	50%	13,35
Taromentin, tabl. powł., 0,5+0,125 g, 14 tabl., 5909990430628	14,15	19,33	18,5		50%	10,08
Taromentin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 0,4+0,057 g/5 ml, 140 ml (25,2 g), 5909990793587	23,54	30,31	26		50%	17,31
Taromentin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 0,4+0,057 g/5 ml, 35 ml (6,3 g), 5909990793594	8,96	11,46	6,5		50%	8,21
Taromentin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 0,4+0,057 g/5 ml, 70 ml (12,6 g), 5909990793600	15,71	20,06	13		50%	13,56
Taromentin, tabl. powł., 0,875+0,125 g, 14 tabl. (2 blist.po 7 szt.), 5909991087715	24,79	32,43	32,37		50%	16,25

## 5.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Ze względu na brak danych na temat rocznej liczebności populacji ze wskazaniem określonym w zleceniu Ministra Zdrowia, nie było możliwe oszacowanie wydatków na finansowanie ocenianej technologii.

## 6. Wskazanie dowodów naukowych

### 6.1. Analiza kliniczna

#### 6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Na potrzeby identyfikacji badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących stosowania amoksycyliny lub amoksycyliny i kwasu klawulanowego w profilaktyce zakażeń u pacjentów z niedoborami odporności, przeprowadzono wyszukiwanie bazy informacji: Medline via Pubmed. Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia, kierowano się następującymi kryteriami:

- **Populacja:** pacjenci z niedoborami odporności, których poddano profilaktyce zakażeń
- **Interwencja:** amoksycylina / amoksycylina + kwas klawulanowy; podawane profilaktycznie tj. przed wystąpieniem objawów zakażenia
- **Komparator:** nie ograniczono
- **Punkty końcowe:** nie ograniczono
- **Typ badań:** nie ograniczono
- **Inne:** publikacje w języku angielskim lub polskim.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 12.11.2014 roku. Do przeglądu kwalifikowano opracowania opublikowane wyłącznie w języku angielskim lub polskim. Zastosowana strategia wyszukiwania dla została umieszczona w załączniku 8. W niniejszym raporcie uwzględniono także wyniki wyszukiwania z raportu Nr AOTM-RK-434-22/2013, dotyczącego zastosowania m.in. amoksycyliny / amoksycyliny + kwasu klawulanowego w profilaktyce zakażeń w pierwotnych niedoborach odporności.

#### 6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

W wyniku przeglądu odnaleziono:

- 1 przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący stosowania profilaktyki antybiotykowej u dzieci z niepowikłanym, poważnym, ostrym niedożywieniem (*Alcoba 2013*), odnoszący się do stosowania amoksycyliny;
- 4 przeglądy niesystematyczne:
  - *Cecinati 2014* - badanie mający na celu krytyczną ocenę oraz podsumowanie dostępnych dowodów naukowych dotyczących zastosowania antybiotyków w profilaktyce zakażeń u dzieci chorych na nowotwory, dotyczący stosowania amoksycyliny i kwasu klawulanowego;
  - *Kuruvilla 2013* - badanie przeglądowe podsumowujące możliwości zastosowania poszczególnych antybiotyków w profilaktyce zakażeń, dotyczące stosowania amoksycyliny;
  - *Gaducci 2010* - badanie dotyczące profilaktyki antybiotykowej zakażeń układu rozrodczego u kobiet w okresie pooperacyjnym po operacjach ginekologicznych, dotyczący stosowania amoksycyliny i kwasu klawulanowego;
  - *Moorhead 2009* - badanie dotyczące stosowania profilaktyki antybiotykowej u osób z niedoborami odporności w chirurgii skórnej w tym: w zapaleniu wsierdza, zapalenia stawów po endoprotezoplastyce, profilaktyki zakażeń ran oraz profilaktyki MRSA, dotyczący stosowania amoksycyliny,
- 3 randomizowane badania: *Lopes 2011* (amoksycylina) *Lalami 2004* (amoksycylina + kwas klawulanowy) i *Castagnola 2003* (amoksycylina + kwas klawulanowy),
- inne dowody naukowe, w tym:
  - 2 opisy przypadków: *Dilley 2013* (amoksycylina), *DeSimone 2011* (amoksycylina+kwas klawulanowy),
  - raport z badania kwestionariuszowego / badanie kwestionariuszowe: *Yong 2010* (amoksycylina), *Thavenot 2012* (amoksycylina + kwas klawulanowy),
  - 2 badania retrospektywne: *Bayrakci 2005* i *Kersun 2005* (amoksycylina),
  - 2 publikacje poglądowe: *Papadopoulou-Alataki 2012* i *Freeman 2009* (amoksycylina + kwas klawulanowy).

Poniżej w formach tabelarycznych opisano odnalezione publikacje wraz z podaniem metodyki.

Tabela 12. Przeglądy systematyczne

Publikacja	Rodzaj badania	Wyniki / Wnioski autorów
<b>Amoksylicyna</b>		
<b>Alcoba 2013</b>	Przeгляд systematyczny oraz metaanaliza dotycząca stosowania profilaktyki antybiotykowej u dzieci z poważnym, ostrym niedożywieniem.	<p>Przeгляд dotyczy dzieci w wieku od 6 do 59 m.ż. (oraz w wieku od 0 do 15 r.ż. w przypadku dowodów niebezpośrednich) z poważnym, ostrym niedożywieniem (niepowikłane: dzieci z pozytywnym wynikiem standardowego testu mierzącego apetyt, bez gorączki, klinicznych objawów infekcji, czy komplikacji zdefiniowanych przez IMCI, leczone ambulatoryjnie; powikłane: dzieci z brakiem apetytu i/lub komplikacjami zdefiniowanymi przez IMCI, leczonych w warunkach szpitalnych).</p> <p><b>Wyłączano przypadki dzieci z wadami wrodzonymi oraz chorobami przewlekłymi (z wyjątkiem zakażenia HIV oraz gruźlicy).</b></p> <p>Poszukiwano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wytycznych: opublikowanych przez organizacje międzynarodowe,</li> <li>• badań tj.: przeglądy systematyczne Cochrane, RCT, badania kohortowe.</li> </ul> <p>Skuteczność profilaktyki antybiotykowej mierzono używając ilorazu szans, ryzyka względnego oraz względnego zmniejszenia ryzyka dla następujących punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek przypadków śmiertelnych,</li> <li>• odsetek przypadków dzieci, które wyzdrowiały,</li> <li>• osiągnięcie stosunku waga-wzrost &gt; 80%,</li> <li>• wystąpienia infekcji,</li> <li>• wystąpienia przypadków oporności antybiotykowej.</li> </ul> <p>Poniżej przedstawiono wyniki odnoszące się do ocenianej technologii medycznej (amoksylicyny) w zakresie profilaktyki antybiotykowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie RCT dwa programy leczenia niepowikłanego poważnego, ostrego niedożywienia dzieci, jeden z zastosowaniem amoksylicyny (7 dni, 60 mg/kg/dobę) oraz drugi bez zastosowania profilaktyki antybiotykowej. Wykazano mniejszy odsetek przypadków dzieci, które wyzdrowiały w grupie stosującej profilaktykę antybiotykową (40% vs 71%) w 4 tygodniu trwania programu oraz brak większej skuteczności programu z użyciem profilaktyki antybiotykowej w 12 tygodniu programu (84% vs 86%) – ograniczenia: badanie retrospektywne, grupy były prowadzone w dwóch różnych ośrodkach,</li> <li>• badanie RCT porównujące program leczenia niepowikłanego, ostrego niedożywienia dzieci z użyciem amoksylicyny, cefalosporyny lub bez użycia antybiotyku – pokazuje większą skuteczność programów gdzie stosowano profilaktykę antybiotykową (cefalosporyna skuteczniejsza niż amoksylicyna, amoksylicyna skuteczniejsza niż placebo),</li> <li>• RCT porównujące program leczenia dzieci z poważnym, ostrym niedożywieniem z zastosowaniem amoksylicyny vs cefalosporyna – wykazało, że amoksylicyna nie jest gorsza od cefalosporyny w porównaniu odsetków wskaźników wyzdrowienia.</li> </ul> <p>Wg autorów publikacji, metaanaliza powyższych badań ze względu na wysoką heterogeniczność była niemożliwa. Każde z tych badań pokazuje odmienne rezultaty: 1) programy z profilaktyką antybiotykową nie są bardziej skuteczne niż bez profilaktyki; 2) cefalosporyna jest bardziej skuteczna niż amoksylicyna, natomiast amoksylicyna jest bardziej skuteczna niż brak profilaktyki oraz 3) cefalosporyna nie jest bardziej skuteczna niż amoksylicyna.</p>

Tabela 13. Przeglądy niesystematyczne

Publikacja	Rodzaj badania	Wyniki / Wnioski autorów
<b>Amoksylicyna</b>		
Kuruvilla 2013	Badanie przeglądowe podsumowujące możliwości zastosowania poszczególnych antybiotyków w profilaktyce zakażeń. Autorzy skupili się na dwóch grupach osób: z pierwotnym niedoborem odporności oraz bez pierwotnego niedoboru odporności (z przewlekłymi/często występującymi – ostrym zapaleniem ucha, zapaleniem zatok, rozstrzeniemi oskrzeli powiązanych lub nie z mukowiscydozą).	<p><u>Wnioski autorów:</u> Zasadność stosowania terapii antybiotykowej, mimo jednoczesnego podawania immunoglobulin lub innego rodzaju leczenia, jest uzależniona od rodzaju schorzenia oraz jego zaawansowania. Amoksylicyna 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.</p>
Moorhead 2009	Przegląd niesystematyczny dotyczący stosowania profilaktyki antybiotykowej u osób z niedoborami odporności w chirurgii skórnej w tym: w zapaleniu wsierdza, zapaleniu stawów po endoprotezoplastyce, profilaktyki zakażeń ran oraz profilaktyki MRSA. Autorzy publikacji dokonali przeglądu amerykańskich wytycznych m.in. <i>American Heart Association</i> , <i>American Academy of Orthopedic Surgeons</i> .	<p><b>Profilaktyka antybiotykowa zapalenia wsierdza u pacjentów z obniżoną odpornością</b> Autorzy publikacji wskazują, że na podstawie rewizji wytycznych AHA dotyczących prewencji zapalenia wsierdza, 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 by wskazało, czy profilaktyka antybiotykowa zmniejsza ryzyko wystąpienia zapalenia wsierdza u ludzi. Wytyczne AHA wskazują też, że bakteremia występująca w „codziennej aktywności” znacznie częściej powoduje wystąpienie zapalenia wsierdza niż bakteremia spowodowana przez interwencje chirurgiczne, a koszty stosowania antybiotykoterapii profilaktycznej przewyższają korzyści. Najbardziej znacząca zmiana w wytycznych AHA z 2007 r. jest taka, że AHA nie rekomenduje dłużej stosowania profilaktyki antybiotykowej dla pacjentów z wysokim ryzykiem zapalenia wsierdza, ale zaleca jej ograniczenia do pacjentów z wysokim ryzykiem zdarzeń niepożądanych z powodu zapalenia wsierdza. AHA rekomenduje profilaktykę antybiotykową u pacjentów z wybranymi chorobami serca w przypadku wykonywania zabiegów obejmujących układ oddechowy (zabiegi na błonie śluzowej nosa i jamy ustnej). Wskazano możliwość zastosowania m.in. amoksylicyny 30-60 minut przed zabiegiem.</p> <p><b>Profilaktyka antybiotykowa zapalenia stawów po endoprotezoplastyce u pacjentów z obniżoną odpornością</b> Autorzy po analizie wytycznych <i>American Academy of Orthopedic Surgeons</i> i <i>American Dental Association</i> 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, przed zabiegami urologicznymi wysokiego ryzyka. Wymieniono m.in. możliwość stosowania amoksylicyny.</p> <p><b>Profilaktyka antybiotykowa zakażenia ran u pacjentów z obniżoną odpornością</b> Na podstawie przeglądu literatury wskazano możliwość zastosowania profilaktyki antybiotykowej w III i IV klasie ran wg <i>Centers for Disease Control and Prevention Classification of Wounds</i> (tj. rany skażone i zainfekowane). Wskazano m.in. możliwość zastosowania amoksylicyny.</p> <p><b>Profilaktyka antybiotykowa MRSA u pacjentów z obniżoną odpornością</b> Wskazano możliwość zastosowania profilaktyki antybiotykowej u osób z historią zakażenia MRSA w wywiadzie, którzy mają mieć planowy zabieg dermatologiczny. W grupie podwyższonego ryzyka wymieniono m.in. narkomanów, bezdomnych i homoseksualistów (nie wymieniono możliwości zastosowania amoksylicyny).</p>

Publikacja	Rodzaj badania	Wyniki / Wnioski autorów
<b>Amoksylicyna + kwas klawulanowy</b>		
<b>Cecinati 2014</b>	Niesystematyczny przegląd literatury, mający na celu krytyczną ocenę oraz podsumowanie dostępnych dowodów naukowych, dotyczących zastosowania antybiotyków w profilaktyce zakażeń u dzieci i młodzieży chorych na nowotwory (w tym przede wszystkim na ALL i AML) oraz po mieloablacyjnym HCT. Największe ryzyko zakażenia występuje w nich w okresach neutropenii ( $ANC \leq 500/mm^3$ ).	<p><u>Wyniki:</u> Jako profilaktykę antybiotykową zakażeń u dzieci z nowotworem lub wymagających HCT stosuje się, w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>prawdopodobnie długotrwałej neutropenii:</b> cyprofloksacynę (I linia leczenia), lewofloksacynę (zamiast cyprofloksacyny w regionach geograficznych, w których występują szczepy odporne na cyprofloksacynę); trimetoprim +sulfametoksazol (alternatywna I linia terapii); <b>amoksylicyna + kwas klawulanowy (alternatywna I linia terapii);</b></li> <li>• <b>braku ciężkiej neutropenii</b> (nie stosuje się antybiotyków w celu zmniejszenia ryzyka wytworzenia oporności bakterii na antybiotyki)</li> </ul> <p><u>Wnioski:</u> Najbardziej znaczące i wiarygodne badania wskazują, iż w przypadku długotrwałej neutropenii jako profilaktykę zakażeń należy stosować fluorochinolony (głównie cyprofloksacynę), natomiast <b>amoksylicyna + kwas klawulanowy może być potencjalnie wartościową alternatywą dla cyprofloksacyny.</b> Jednakże ze względu na ograniczoną liczbę dostępnych dowodów naukowych nie jest możliwe stworzenie wytycznych dot. profilaktyki antybiotykowej u dzieci z nowotworami, które wskazywałyby kiedy należy zastosować profilaktykę oraz kiedy nie jest ona potrzebna, mając na uwadze racjonalne stosowanie antybiotyków.</p>
<b>Gaducci 2010</b>	Przegląd niesystematyczny dotyczący profilaktyki antybiotykowej zakażeń układu rozrodczego u kobiet w okresie pooperacyjnym po operacjach ginekologicznych.	Autorzy publikacji wskazują, że pooperacyjne zakażenia układu rozrodczego mogą stanowić poważny problem sugerujący konieczność stosowania profilaktyki antybiotykowej przed histerektomią. Obecność tkanek martwiczych bez przepływu krwi może blokować dopływ makrofagów/monocytów i ułatwiać rozwój bakterii, zaś miejscowa hipoksja może ułatwiać rozwój bakterii anaerobowych. Pooperacyjne zakażenia, szczególnie spowodowane przez odporne na antybiotyki bakterie są główną przyczyną rozważenia włączenia takiego postępowania. Podanie właściwego antybiotyku w optymalnej dawce i odpowiednio długim czasie może zapobiec infekcjom. Autorzy posłużyli się wynikami jednego z badań, które wskazują, 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. amoksylicyna z kwasem klawulanowym.

Tabela 14. Randomizowane badania

Publikacja	Rodzaj badania	Charakterystyka pacjentów	Zastosowana interwencja	Wyniki / Wnioski autorów
<b>Lalami 2004</b>	Prospektywne badanie randomizowane porównujące skuteczność zastosowania: czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i> ; Filgrastym) vs. G-CSF + antybiotyki (Ciprofloksacyna + Amoksylicyna/Kwas klawulanowy)	Dorośle osoby z chorobą nowotworową – guzy lite (ang. <i>solid tumors</i> ), leczone za pomocą chemioterapii, u których podczas wcześniejszego cyklu chemioterapii wystąpiła gorączka neutropeniczna (FN, ang. <i>Febrile neutropenia</i> ). Gorączkę neutropeniczną zdefiniowano jako występujące jednocześnie obniżenie absolutnej liczby neutrofilów (ANC, ang. <i>absolute neutrophil count</i> ) do poziomu $< 500$ komórek/ $mm^3$ i: <ul style="list-style-type: none"> <li>• temperatury mierzonych pod pachą <math>\geq 38,5^\circ C</math> lub</li> <li>• dwóch epizodów temperatury <math>38^\circ C</math> w odstępie od 2 do 12 godzin.</li> </ul>	Jedna grupa otrzymywała tyko G-CSF: Neupogen 5 $\mu g/kg$ , podskórną, raz dziennie. Druga grupa otrzymywała G-CSF: Neupogen (5 $\mu g/kg$ , podskórną, raz dziennie) + antybiotyki: Ciprofloksacyna (500 mg, co 8 godzin, doustnie) i Amoksylicyna/Kwas klawulanowy (500/125 mg, co 8 godzin, doustnie). W przypadku alergii na penicylinę Ciprofloksacynę podawano z Klarytromycyną (antybiotyk makrolidowy, 500 mg, co 12 godzin). Wymienione leki podawano 48h po podaniu chemoterapii i leczenie kontynuowano aż do uzyskania poziomu ANC $> 2\ 000$ komórek/ $mm^3$ i braku gorączki. W trakcie okresu <i>follow-up</i> wykonywano kompletną morfologię krwi, raz dziennie mierzono temperaturę i prowadzono obserwację pod kątem wystąpienia związanych z	W okresie od maja 1999 r. do maja 2001 r. zrandomizowano 48 pacjentów: 23 do grupy leczonej tylko G-CSF (grupa G) i 25 do grupy leczonej G-CSF + antybiotyki (grupa G/ACC). U wszystkich pacjentów stosowano standardową (dla danego typu nowotworu) chemioterapię. Mediana ilości schematów chemioterapii zastosowanych przed badaniem w grupie G wynosiła 3 natomiast w grupie G/ACC 2. Czas trwania neutropenii w trakcie chemioterapii poprzedzającej badanie u wszystkich pacjentów nie przekraczał 2 tygodni. W każdej z grup nie uzyskano wyników dla 3 pacjentów. Średni czas podawania profilaktyki był krótszy w grupie G – 6,5 dni vs. 9,5 dni w grupie G/ACC (zakresy 0-10 vs. 5-12 dni). Neutropenia IV stopnia wystąpiła u 5 pacjentów z grupy G i 10 z grupy G/ACC. Czas trwania neutropenii IV stopnia u wszystkich pacjentów z grupy G był krótszy niż 7

Publikacja	Rodzaj badania	Charakterystyka pacjentów	Zastosowana interwencja	Wyniki / Wnioski autorów
		<p>Pacjenci musieli otrzymywać ten sam schemat chemioterapii co w trakcie poprzedniego cyklu w trakcie którego wystąpiła gorączka neutropeniczna (bez opóźnienia ani zmniejszenia dawki leków). Z badania wyłączone również osoby, które wcześniej otrzymywały leczenie profilaktyczne antybiotykami lub/i CSF. Randomizację przeprowadzono pierwszego dnia owego cyklu.</p>	<p>leczeniem profilaktycznym zdarzeń niepożądanych. W przypadku wystąpienia gorączki, zaprzestawano podawania antybiotyków i wykonywano kompleksowe badania pacjenta. Okres <i>follow-up</i> kończono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u pacjentów bez gorączki po uzyskaniu poziomu ANC &gt; 2 000 komórek/mm<sup>3</sup>;</li> <li>• u pacjentów z gorączką po uzyskaniu poziomu ANC &gt; 2 000 komórek/mm<sup>3</sup> i zbitciu gorączki lub wyleczeniu infekcji.</li> </ul> <p>Profilaktykę uważano za skuteczną gdy u pacjenta do uzyskania normalnego poziomu neutrofilów (ANC &gt; 2 000 komórek/mm<sup>3</sup>) nie wystąpiła gorączka neutropeniczna i nie wystąpiły komplikacje związane z zakażeniem.</p> <p>Rozważano następujące punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• skuteczna profilaktyka (zdefiniowana jako nie wystąpienie FN);</li> <li>• czas do wystąpienia FN;</li> <li>• wystąpienie objawowych zakażeń (bakteryjnych);</li> <li>• śmiertelność;</li> <li>• czas trwania neutropenii;</li> <li>• czas trwania gorączki;</li> <li>• czas trwania profilaktyki.</li> </ul>	<p>dni, a tylko 1 pacjent z grupy G/ACC został wyleczony z neutropenii IV stopnia po 10 dniach.</p> <p>W grupie G nie wystąpił ani jeden epizod FN, natomiast w grupie G/ACC odnotowano jeden przypadek FN (5%) oraz 2 przypadki wystąpienia gorączki <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math> bez neutropenii (bez dowodów na infekcję). U wszystkich biorących udział w badaniu pacjentów było możliwe zastosowanie kolejnego cyklu chemioterapii po normalnym odstępie czasowy. W trakcie badania n kt nie umarł.</p> <p>Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: ból kości, nudności, torsje, rozwolnienie, wysypka, bule głowy, zawroty głowy i toksyczność neurologiczna. Wszystkie objawy miały charakter łagodny, odwracalny i były dobrze tolerowane. Według autorów publikacji, pomiędzy analizowanymi grupami nie występowały istotne statystycznie różnice pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Zdaniem autorów, G-CSF jest skuteczną metodą przeciwdziałania FN u pacjentów onkologicznych. Dodanie antybiotyków do G-CSF nie wpływa na zmianę skuteczności profilaktyki. Zwracają jednocześnie uwagę, iż należy zbadać zastosowanie leczenia G-CSF + antybiotyki u pacjentów leczonych agresywną formą chemioterapii.</p>
Lopes 2011	Badanie randomizowane, przeprowadzone w jednym ośrodku, w okresie od listopada 2006 r. do listopada 2007 r.	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci powyżej 18 r.ż. z obniżoną odpornością spowodowaną chemioterapią w przebiegu leczenia nowotworu (w przebiegu ostatniego miesiąca) lub przeszczepieniem narządu (nerki/nerki z trzustką/ wątroby). Osoby z zaplanowanym zabiegiem usunięcia zęba i/lub usuwania kamienia nazębnego. <u>Kryteriami wykluczenia były:</u> uczulenie na penicylinę oraz gorączka neutropeniczna.</p>	<p>Profilaktyka antybiotykowa przed zabiegiem dentystycznym (usunięcie zęba/usunięcie płytki nazębnej):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 grupa: 1 dawka amoksylicyny 500 mg podana doustnie 2 godz. przed zabiegiem</li> <li>• 2 grupa: amoksylicyna 500 mg podana doustnie 2 godz. przed zabiegiem + amoksylicyna 500 mg podana doustnie 8 godz. po zabiegu</li> </ul>	<p>Randomizacji poddano 414 osoby spełniające kryteria włączenia. Grupa ta została również ostatecznie poddana analizie.</p> <p>Infekcyjne powikłania po interwencji chirurgicznej w miejscu cięcia oraz w miejscu przeprowadzania zabiegu (z wyłączeniem miejsca cięcia), konieczność użycia antybiotyku działającego ogólnoustrojowo do 30 dni po zabiegu oraz zgon z jakiegokolwiek przyczyny do 15 dni po zabiegu, nie wystąpiły u żadnego z uczestników badania.</p> <p>Konieczność hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny do 15 dni po zabiegu, konieczność przyjmowania leków przeciwbólowych po 3 dniach od zabiegu oraz skutki interwencji określone przez autorów badania jako inne, zostały zarejestrowane u mniej niż 2 % uczestników badania. Wszystkie punkty końcowe wystąpiły jedynie u osób poddanych procedurze usunięcia zęba. W 30 minut od zabiegu pobierano krew na posiew – u 5 pacjentów stwierdzono bakterie (u 13% uczestników badania nie</p>



Publikacja	Rodzaj badania	Charakterystyka pacjentów	Zastosowana interwencja	Wyniki / Wnioski autorów
				<p>wykonano tej procedury – nie podano przyczyny).</p> <p>Wg autorów publikacji jednym z ograniczeń badania jest fakt, że aż 37% osób biorących udział w badaniu zostało poddanych jedynie usunięciu kamienia nazębnego. Innymi ograniczenia były m. in.: brak kontroli czy pacjenci przyjmowali zalecane leki oraz czy robili to zgodnie z wytycznymi, niektórzy z uczestników badania nie stawiali się na umówione wizyty i byli przez to oceniani w innym schemacie.</p> <p>W badaniu nie wykazano istotnych różnic pomiędzy objema badanymi grupami. Według autorów badania, używanie profilaktyki antybiotykowej w procedurach dentystrycznych jest tematem dyskusyjnym.</p> <p>Nie wystąpiły żadne działania niepożądane związane z użytym antybiotykiem.</p>
Castagnola 2003	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe, trwające 2 lata.	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 m.ż. &lt; wiek &lt; 18 r.ż.,</li> <li>• zdiagnozowana białaczka, chłoniak lub nowotworem litym leczone chemioterapią,</li> <li>• ANC &lt; 1000 mm<sup>3</sup> o przewidywanym czasie trwania dłuższym niż 7 dni,</li> <li>• zdolność do przyjmowania leków doustnych.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• osoba będąca biorcą przeszczepu szpiku kostnego,</li> <li>• gorączka lub inna oznaka sugerująca infekcję w momencie włączenia do badania,</li> <li>• stężenie kreatyniny &gt; 3 mg/dl,</li> <li>• AlaT więcej niż 5 razy powyżej normy i/lub poziom bilirubiny &gt; 3 mg/dl,</li> <li>• biegunka (definiowana jako więcej niż 6 wypróżnień w przeciągu ostatnich 24 godz.),</li> <li>• ciąża,</li> <li>• zakażenie HIV,</li> <li>• nadwrażliwość na leki beta-laktamowe,</li> <li>• przyjmowanie antybiotyków w okresie do 5 dni przed kwalifikacją do badania (z wyłączeniem niskich dawek trimetoprymu + sulfametaksazolu w związku z profilaktyką zakażenia płuc wywołaną przez <i>Pneumocystis carinii</i>).</li> </ul> <p><u>Uwagi:</u> dopuszczalne było włączenie pacjentów stosujących profilaktykę przeciwgrzybiczą oraz przeciwwirusową</p>	<p>Uczestnicy byli randomizowani do dwóch grup:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) amoksylicyna + kwas klawulanowy przyjmowane doustnie co 12 godz. w dawce 25 mg/kg,</li> <li>2) placebo, przyjmowane doustnie.</li> </ol> <p>Zasugerowano przyjęcie maksymalnego czasu trwania badania - 15 dni (po tym okresie stosowania amoksylicyny + kwas klawulanowy istnieje ryzyko rozwinięcia hepatotoksyczności). Interwencję prowadzono do momentu przerwania badania z różnych przyczyn lub uzyskania odpowiedniego poziomu ANC.</p>	<p>Sukces był definiowany jako spełnienie 3 kryteriów: brak konieczności przyjmowania antybiotykoterapii z powodu gorączki lub udokumentowanej infekcji, brak przerwania przyjmowania profilaktyki antybiotykowej z powodu toksyczności związanej z antybiotykiem oraz przeżycie w okresie 5 dni od zaprzestania podawania profilaktyki.</p> <p>Porażka definiowana była jako: rozwinięcie się gorączki &gt; 38 st. Celsjusza dwa razy w przeciągu 12 godz. lub pojedynczy epizod gorączki &gt; 38,5 st. Celsjusza i/lub infekcja udokumentowana posiewami. Porażką była również infekcja bez gorączki wymagająca interwencji antybiotykowej z powodu innych oznak infekcji.</p> <p>Ostatecznie analizę przeprowadzono na populacji ITT (n=167).</p> <p>Interwencja trwała średnio 8 dni w grupie osób przyjmujących placebo oraz 8,5 dnia w grupie eksperymentalnej. Całkowity współczynnik porażek w grupie placebo wyniósł 47 %, w porównaniu do 35% w grupie eksperymentalnej –co daje zwiększenie korzyści o 12 %.</p> <p>Bakteriemia była przyczyną porażki profilaktyki antybiotykowej w 8 przypadkach: 5 w gr. placebo, 3 w grupie przyjmującej amoksylicynę + kwas klawulanowy.</p>



Publikacja	Rodzaj badania	Charakterystyka pacjentów	Zastosowana interwencja	Wyniki / Wnioski autorów
		(zgodnie z praktyką poszczególnych ośrodków) oraz stosujących hematopoetyczne czynniki wzrostu.		<p>Klinicznie udokumentowana infekcja wystąpiła w 5 przypadkach: 4 osób w grupie placebo oraz 1 w grupie eksperymentalnej.</p> <p>Odnotowano jeden przypadek zgonu (w grupie eksperymentalnej) z powodu szoku septycznego spowodowanego bakterią <i>Pseudomonas aureginosa</i>.</p> <p>W grupie eksperymentalnej wystąpiło 30% względne zmniejszenie ryzyka porażki w 15. dniu interwencji. Różnica ta, pomiędzy ocenianymi grupami, jest nieistotna statystycznie, jednak w opinii autorów badania może być istotna klinicznie.</p> <p>Podczas badania zaobserwowano nieliczne i nie mające ciężkiego charakteru działania niepożądane.</p> <p>Badanie wykazało znaczące klinicznie efekty stosowania profilaktyki antybiotykowej składającej się z amoksylicyny + kwas klawulanowy w redukcji wystąpienia gorączki oraz infekcji u dzieci z neutropenią spowodowaną leczeniem nowotworu (zwłaszcza u tych z ostrą białaczką oraz nie przyjmujących hematopoetycznych czynników wzrostu).</p>

Tabela 15. Badania retrospektywne / opisy przypadków / badania kwestionariuszowe

Publikacja	Rodzaj badania	Charakterystyka pacjentów	Zastosowana interwencja	Wyniki / Wnioski autorów
<b>Badania retrospektywne - amoksylicyna</b>				
<b>Bayrakci 2005</b>	Badanie retrospektywne, którego celem była ocena skuteczności terapii substytucyjnej immunoglobulinami w długim okresie obserwacji u pacjentów z deficytami limfocytów B (w przebiegu XLA, HIM, CVID). Autorzy pracy analizowali dane kliniczne i laboratoryjne pochodzące od 46 dzieci.	46 dzieci (19 – XLA, 20 – CVID [15 chłopców/5 dziewczynek] i 7 – HIM [5 chłopców/2 dziewczynek]) leczonych w latach 1984 – 2000.	Profilaktykę antybiotykową stosowano u pacjentów, u których więcej niż raz w miesiącu, pomimo terapii immunoglobulinami, rozwinęła się infekcja górnych dróg oddechowych. Profilaktyka obejmowała stosowanie kotrymoksazolu, amoksylicyny lub penicyliny podczas okresu o podwyższonym ryzyku infekcji. Ogólnie w profilaktyce stosowano tyko jeden lek, jednak w sytuacjach przewlekłych, łączono kotrymoksazol z penicyliną. Reakcja niepożądana związana z przyjmowaniem profilaktyki lub wystąpienie zapalenia żołądka i jelit prowadziła do zmiany stosowanego w profilaktyce leku.	W grupie XLA, u pacjentów stosujących profilaktykę przeciwbakteryjną rzadziej występowały infekcje. Jednakże profilaktyka nie miała wpływu na częstość występowania infekcji w grupie HIM i CVID. Nie zaobserwowano różnicy w skuteczności profilaktyki pomiędzy kotrymoksazolem, amoksylicyną, penicyliną i duoterapią (kotrymoksazol + penicylina). U pacjentów poddanych profilaktyce nie zaobserwowano poważnych infekcji wywołanych przez odporne drobnoustroje.
<b>Kersun 2005</b>	Badanie kohortowe retrospektywne wśród biorców przeszczepu szpiku kostnego pomiędzy 1999 a 2002 r.	182 pacjentów w wieku do 21 lat, ze złośliwą chorobą nowotworową, przyjętych do szpitala z powodu pierwszej transplantacji. Pacjenci byli wykluczani,	Wszyscy biorcy przeszczepu szpiku kostnego otrzymywali doustnie antybiotyki celem dekontaminacji jelit (ang. <i>gut decontamination</i> ) w okresie początkowego leczenia kondycjonującego. Stosowano	41% biorców przeszczepu szpiku kostnego i poddanych dekontaminacji jelit amoksylicyną/gentamycyną rozwinęło bakterie w czasie wczesnego okresu po transplantacyjnego, z dominacją bakterii Gram-

Publikacja	Rodzaj badania	Charakterystyka pacjentów	Zastosowana interwencja	Wyniki / Wnioski autorów
	Celem badania była ocena częstości występowania bakteriemii we wczesnym okresie po transplantacji, ocena profilu mikrobiologicznego oraz ocena częstości występowania oporności bakterii i czynników ryzyka związanych z występowaniem wczesnej bakteriemii u biorców przeszczepu szp ku kostnego.	jeżeli nie zdiagnozowano u nich choroby złośliwej lub miał być to ich drugi lub kolejny przeszczep szpiku. Dane pacjentów pozyskano z bazy stworzonej na cele badania.	amoksylicynę, azytromycynę w przypadkach nietolerancji na penicylinę i gentamycynę. Antybiotyki przyjmowano do czasu przyjęcia przeszczepu; na potrzeby badania zdefiniowano przyjęcie przeszczepu jako bezwzględna liczbę neutrofilii (ang. <i>absolute neutrophil count</i> , ANC) >500/mm <sup>3</sup> . W przypadku podejrzenia zakażenia pacjenci otrzymywali także antybiotykoterapię empiryczną – wankomycynę lub ceftazydim, stąd w opinii analityków Agencji niemożność określenia skuteczności <i>stricte</i> profilaktyki antybiotykowej.	dotadnich (większość z nich z rodzaju <i>Staphylococcus</i> i <i>Streptococcus</i> , opornych na amoksylicynę podaną w celu dekontaminacji). <u>Wnioski autorów:</u> Autorzy publikacji zauważyli, że w czasie roku poprzedzającego przeprowadzenie badania częstość występowania bakteriemii u biorców przeszczepu szpiku wynosiła 20-25% (była niższa). Wtedy to w ramach dekontaminacji jelit stosowano wankomycynę/gentamycynę, jednak stosowanie wankomycyny zostało przerwane z powodu pojawienia się szczepów enterokoków opornych na nią. Podkreślono konieczności wykonania dalszych badań w celu oceny użyteczności dekontaminacji jelit
<b>Opisy przypadków - amoksylicyna</b>				
<i>Dilley 2013</i>	Opis przypadku.	5-letni chłopiec z niedoborem IRAK-4 ( <i>IL-1 receptor-associated kinase-4</i> , kinaza 4 związana z receptorem interleukiny 1) - ostateczna diagnoza. Chłopiec był wielokrotnie hospitalizowany z powodu zapalenia płuc, ucha środkowego i ropni o różnej lokalizacji oraz zapalenia opon mózgowych. Otrzymywał profilaktykę antybiotykową kotrymoksazolem oraz immunoglobuliny. Był także szczepiony przeciw pneumokokom. Z powodu braku skuteczności terapii zastępczej immunoglobulinami rozpoczęto ich podawanie w dużych dawkach oraz rozpoczęto profilaktykę antybiotykową amoksylicyną.	Amoksylicyna, kotrymoksazol, immunoglobuliny.	Po 18 miesiącach od rozpoczęcia profilaktyki antybiotykowej amoksylicyną oraz podawania wysokich dawek immunoglobulin pacjent miał przewlekłe zapalenie ucha środkowego i wyciek z ucha, ale bez poważnych infekcji. Zapalenie ucha było spowodowane przez <i>P. aeruginosa</i> , <i>A. fumigatus</i> , <i>C. parapsilosis</i> , koagulazoujemne szczepy <i>Staphylococcus</i> i niehemolizujące szczepy <i>Streptococcus</i> .
<b>Opisy przypadków – amoksylicyna + kwas klawulanowy</b>				
<i>DeSimone 2011</i>	Opis przypadku pacjenta z podskórnym ropniem podczas terapii inflksimabem, która zwiększa ryzyko zakażeń z powodu oddziaływania na układ immunologiczny.	Kobieta 53-lata z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów z podskórnym ropniem podczas terapii inflksimabem, która zwiększa ryzyko zakażeń z powodu oddziaływania na układ immunologiczny. Pacjentka przyjęta do szpitala z powodu znacznych zmian skórnych.	Początkowo z powodu ropnia (w którym obecny był <i>S. aureus</i> ), podawano przez 7 dni antybiotykoterapię amoksylicynę + kwas klawulanowy, która spowodowała zanik ropnia. 14 dni po pierwszej infuzji antybiotyków zdecydowano się podawać je profilaktycznie wraz z lekami celowanymi na chorobę podstawową (łuszczycę).	Po podaniu antybiotyków w ramach profilaktyki nie zaobserwowano nawrotu ropnia lub zakażeń skóry.
<b>Badania kwestionariuszowe, raporty z badan kwestionariuszowych; amoksylicyna + kwas klawulanowy</b>				
<i>Thevenot 2012</i>	Badanie ankietowe wśród francuskich lekarzy (pracujących w szpitalach „ogólnych” oraz uniwersyteckich) dotyczące zalecania profilaktyki	Pacjenci z krwawieniami z przewodu pokarmowego związanymi z nadciśnieniem wrotnym oraz z samoistnym bakteryjnym zapaleniem otrzewnej.	nd	97,7% lekarzy stosowało profilaktykę antybiotykową przy krwawieniach z górnego odcinka przewodu pokarmowego (w tym 97,1% lekarzy ze szpitali „ogólnych” i 99,1% lekarzy ze szpitali uniwersyteckich). 85,3% z lekarzy, którzy wypełnili ankietę sprecyzowało, jakie antybiotyki stosuje u pacjentów:

Publikacja	Rodzaj badania	Charakterystyka pacjentów	Zastosowana interwencja	Wyniki / Wnioski autorów
	<p>antybiotykowej u pacjentów z krwawieniami z przewodu pokarmowego związanymi z nadciśnieniem wrotnym oraz pierwotnej i wtórnej profilaktyki u pacjentów z samoistnym bakteryjnym zapaleniem otrzewnej.</p> <p><u>W publikacji wskazano, że pacjenci z marskością wątroby mają obniżoną odporność.</u></p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• chinolony II generacji (48,2% przypadków),</li> <li>• cefalosporyny III generacji (27,7% przypadków),</li> <li>• połączenia amoksylicyny z kwasem klawulanowym (22,2% przypadków),</li> <li>• inne antybiotyki (w 1,9% przypadków).</li> </ul> <p>Ww. antybiotyki były zalecane przez odpowiednio: 42,5%, 37,6% i 19,9% lekarzy ze szpitali uniwersyteckich i 51,9%, 24,3% i 23,7% lekarzy ze szpitali „ogólnych” (p=0,013). Średnia długość podawania antybiotykoterapii wynosiła 6,1 ±1,7 dnia.</p> <p>48,2% lekarzy w wieku powyżej 44 lat (Me) i 12,9% młodszych lekarzy przepisywało antybiotyki do stosowania na dłużej niż 7 dni (p&lt;0,0001).</p> <p>Dawki amoksylicyny i kwasu klawulanowego wynosiły: 3 g/dzień (91,3%), 2 g/dzień (6,7%) i 1 g/dzień (2%) [przed endoskopia], jednakże nie sprecyzowano, czy chodzi o odsetki przypadków czy odsetki lekarzy.</p> <p>Większość lekarzy (82,9%) stosując profilaktykę antybiotykową przepisuje ją rutynowo.</p> <p>72,3% lekarzy stosuje antybiotyki w pierwotnej profilaktyce samoistnego bakteryjnego zapalenia otrzewnej (70,0% lekarzy ze szpitali „ogólnych” i 76,4% lekarzy ze szpitali uniwersyteckich). Większość z nich (97,2%) stosuje chinolony II generacji.</p> <p>Większość lekarzy (95,5%) uznało niski poziom białka powodujący wodobrzusze jako wskazanie do zastosowania profilaktyki pierwotnej.</p> <p>Mniej częściej zgłaszano stosowanie profilaktyki pierwotnej u osób z marskością wątroby w klasie C wg skali Child-Pugh (25,9%), u pacjentów stosujących sterydy (20,8%), u pacjentów czekających na przeszczep wątroby (21,2%), u pacjentów zainfekowanych HIV (14,7%) i u pacjentów z ostrym poa alkoholowym zapaleniem wątroby (19,7%).</p> <p>Przepisywanie pierwotnej profilaktyki antybiotykowej było podyktowane chęcią zmniejszenia ryzyka pierwszego epizodu samoistnego bakteryjnego zapalenia otrzewnej (91,3%), chęcią polepszenia odsetków przeżyć (41,3%) i stosowaniem się do rekomendacji (konsensus konferencyjny) (38,0%).</p>
Yong 2010	Raport z badania nad wykorzystaniem przez lekarzy dożylnych immunoglobulin i leczenia wspomagającego w terapii pierwotnych niedoborów	nd	<p><u>Zastosowana interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w grupie „ogólnej” 47,7% lekarzy stosowało u swoich pacjentów profilaktykę antybiotykową,</li> <li>• w grupie lekarzy „ukierunkowanych” odsetek wyniósł 88,1%.</li> </ul>	<p>Ponad 75% lekarzy z całej badanej populacji uznało, że profilaktyka antybiotykowa jest użyteczna klinicznie. Najczęściej stosowanym antybiotykiem była amoksylicyna - zarówno w populacji dzieci, jak i dorosłych. Stosowano również kotrymoksazol i makrolidy.</p>

Publikacja	Rodzaj badania	Charakterystyka pacjentów	Zastosowana interwencja	Wyniki / Wnioski autorów
	<p>odporności. Autorzy badania przeprowadzili ankietę wśród alergologów/immunologów odnośnie postępowania medycznego w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności. Odpowiedzi uzyskano od 405 lekarzy, których podzielono na dwie grupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• „ogólną” (&lt;10% przypadków pierwotnych niedoborów odporności wśród pacjentów w praktyce klinicznej),</li> <li>• „ukierunkowaną” (&gt;10% przypadków)</li> </ul>		Różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie ( $p < 0,05$ ).	

Tabela 16. Publikacje poglądowe

Publikacja	Rodzaj badania	Wyniki / Wnioski autorów
<b>Papadopoulou-Alataki 2012</b>	Badanie poglądowe dotyczące rodzajów prewencji zakażeń z pierwotnymi niedoborami odporności. Do prewencji tych zaliczono profilaktykę antybiotykową, zarówno u osób dorosłych, jak i dzieci.	<p>Autorzy badania podkreślają, że istotne jest rozpoznanie podłoża genetycznego pierwotnego niedoboru odporności. Zdiagnozowanie konkretnej jednostki chorobowej pozwala na identyfikację konkretnych mechanizmów patofizjologicznych, w wyniku których dochodzi do niedoboru odporności. Pozwala to dobrać profilaktykę ukierunkowaną na konkretne drobnoustroje.</p> <p>Wg autorów, podstawowe sposoby profilaktyki w pierwotnych niedoborach odporności to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przestrzeganie zasad higieny,</li> <li>- profilaktyka lekami przeciwdrobnoustrojowymi – możliwe do zastosowania rodzaje leków przeciwdrobnoustrojowych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• antybiotyki (amoksylicyna lub amoksylicyna + kwas klawulanowy są wymieniane jako jedne z możliwych do zastosowania w profilaktyce w: pierwotnych niedoborach odporności z przewagą defektu odporności humoralnej (amoksylicyna) oraz zespole zaburzonego przylegania leukocytów typu 1 (amoksylicyna + kwas klawulanowy)),</li> <li>• leki przeciwwirusowe,</li> <li>• leki przeciwgrzybicze,</li> <li>• immunoglobuliny,</li> </ul> </li> <li>- wybrane szczepienia ochronne wg specjalnego schematu.</li> </ul>
<b>Freeman 2009</b>	Artykuł poglądowy, w którym opisuje się zalecane rodzaje antybiotyków do stosowania w wybranych pierwotnych niedoborach odporności o różnym podłożu genetycznym.	Brak jest badań dotyczących profilaktyki antybiotykowej u osób z pierwotnymi niedoborami odporności. Wybór leczenia jest często oparty na wynikach badań z innych jednostek chorobowych (m.in. HIV) oraz doświadczeniu lekarzy. Profilaktyka antybiotykowa powinna być dobrana do rodzaju pierwotnego niedoboru odporności i drobnoustrojów, które w danej jednostce chorobowej, najczęściej wywołują zakażenia. Amoksylicyna + kwas klawulanowy są zalecane w prewencji antybiotykowej zespołu zaburzonego przylegania leukocytów oraz amoksylicyny w niedoborach odporności humoralnej.

## 7. Podsumowanie

### 7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

#### Problem decyzyjny

Pismem z dnia 31.10.2014 r. znak MZ-PLA-4610-276/ISU/14 Minister Zdrowia przekazał AOTM zlecenie dotyczące przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) w zakresie leków wymienionych w załączniku do ww. pisma, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Jednocześnie Minister Zdrowia zlecił Prezesowi AOTM przygotowanie materiałów analitycznych w przedmiotowym zakresie zgodnych z wytycznymi HTA.

Zlecenie przekazano w trybie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).

Niniejsze opracowanie dotyczy *dwóch substancji czynnych* wymienionych w załączniku do ww. pisma: **amoksycylina, amoksycylina + kwas klawulanowy, we wskazaniu zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka.**

#### Problem zdrowotny

Niedobory odporności to stany chorobowe związane z niewydolnością układu immunologicznego.

Ze względu na etiopatogenezę niedobory odporności dzieli się na:

- 1) pierwotne (wrodzone) - przyczyną jest uwarunkowany genetycznie defekt układu immunologicznego
- 2) wtórne (nabyte) - spowodowane działaniem czynników zewnętrznych lub chorobą.

#### Metodologia opracowania

Przeprowadzono wyszukiwanie w bazie informacji medycznej: Medline via Pubmed. Do przeglądu kwalifikowano badania opublikowane wyłącznie w języku angielskim lub polskim.

#### Odnalezione dowody

##### Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeszukania Agencji, w dniach 4 oraz 5 listopada 2014 r., odnaleziono 12 rekomendacji klinicznych. Znajdują się w nich informacje na temat profilaktyki zakażeń pacjentów z:

- wtórnym niedoborem odporności: u osób bez śledziona lub z jej dysfunkcją (*Canadian Paediatric Society* z 2014 r., *British Committee for Standards in Haematology* z 2011 r.), u osób z chorobami onkologicznymi (*American Society of Clinical Oncology* z 2013 r., *National Comprehensive Cancer Network* z 2013 r., *Infectious Diseases Society of America* z 2010 r.), u osób po przeszczepieniach (*Canadian Paediatric Society* z 2013 r., *American Society for Blood and Marrow Transplantation* z 2009 r.), u osób zakażonych HIV (*British HIV Association* z 2011 r.), u osób z chorobami hematologicznymi i onkologicznymi (*Deutsche Gesellschaft für Hamtologie und Medizinische Onkologie* z 2013 r.),
- pierwotnym niedoborem odporności: wytyczne dotyczące diagnostyki i postępowania w pierwotnych niedoborach odporności, dwie z 2007 r. (*Bernatowska 2007* oraz *Klaudel-Dreszler 2007*) oraz z 2005 r. (*Bonilla 2005* - konsensus ekspertów *American Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology* oraz *Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology* w oparciu o dostępne dowody naukowe).

Trzy z nich dotyczą bezpośrednio populacji osób poniżej 18 r. ż, natomiast 9 rekomendacji odnosi się do populacji osób dorosłych. We wszystkich odnalezionych wytycznych, odniesiono się pozytywnie do stosowania profilaktyki zakażeń składającej się z antybiotyków, warunkując ją konkretnymi ograniczeniami w odniesieniu do jednostki chorobowej oraz stanu klinicznego pacjenta. W czterech publikacjach wymieniono amoksycylinę, jako antybiotyk rekomendowany do stosowania w profilaktyce zakażeń (*Canadian Paediatric Society* z 2014 r., *Klaudel-Dreszler* z 2007 r., *Bernatowska* z 2007 r. oraz *Bonilla 2005*).

##### Wyniki analizy klinicznej

- Przegląd systematyczny *Alcoba 2013*, z metaanalizą dotyczący stosowania profilaktyki antybiotykowej u dzieci z niepowikłanym, poważnym, ostrym niedożywieniem.

W publikacji przedstawiono m.in. wyniki trzech badań odnoszących się do ocenianej technologii medycznej (amoksycyliny), przy czym zaznaczono że metaanaliza tych badań ze względu na wysoką



heterogeniczność była niemożliwa. Każde z tych badań pokazuje odmienne rezultaty: 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 amoksycylina, natomiast amoksycylina jest bardziej skuteczna niż brak profilaktyki oraz 3) cefalosporyna nie jest bardziej skuteczna niż amoksycylina.

• Przeglądy niesystematyczne:

- *Cecinati 2014* - badanie mający na celu krytyczną ocenę oraz podsumowanie dostępnych dowodów naukowych dotyczących zastosowania antybiotyków w profilaktyce zakażeń u dzieci chorych na nowotwory, dotyczący stosowania amoksycyliny i kwasu klawulanowego.

Według autorów publikacji najbardziej znaczące i wiarygodne badania wskazują, iż w przypadku długotrwałej neutropenii jako profilaktykę zakażeń należy stosować fluorochinolony (głównie cyprofloksacynę), natomiast amoksycylina + kwas klawulanowy może być potencjalnie wartościową alternatywą dla cyprofloksacyny. Jednakże ze względu na ograniczoną liczbę dostępnych dowodów naukowych nie jest możliwe stworzenie wytycznych dot. profilaktyki antybiotykowej u dzieci z nowotworami, które wskazywały by kiedy należy zastosować profilaktykę oraz kiedy nie jest ona potrzebna, mając na uwadze racjonalne stosowanie antybiotyków.

- *Kuruville 2013* - badanie przeglądowe podsumowujące możliwości zastosowania poszczególnych antybiotyków w profilaktyce zakażeń, dotyczący stosowania amoksycyliny.

Według autorów publikacji, zasadność stosowania terapii antybiotykowej, mimo jednoczesnego podawania immunoglobulin lub innego rodzaju leczenia, jest uzależniona od rodzaju schorzenia oraz jego zaawansowania. Amoksycylina 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* - badanie dotyczące profilaktyki antybiotykowej zakażeń układu rozrodczego u kobiet w okresie pooperacyjnym po operacjach ginekologicznych, dotyczący stosowania amoksycyliny i kwasu klawulanowego.

Autorzy publikacji wskazują, że pooperacyjne zakażenia układu rozrodczego mogą stanowić poważny problem sugerujący konieczność stosowania profilaktyki antybiotykowej przed histerektomią. Obecność tkanek martwiczych bez przepływu krwi może blokować dopływ makrofagów/monocytów i ułatwiać rozwój bakterii, zaś miejscowa hipoksja może ułatwiać rozwój bakterii anaerobowych. Pooperacyjne zakażenia, szczególnie spowodowane przez odporne na antybiotyki bakterie są główną przyczyną rozważenia włączenia takiego postępowania. Podanie właściwego antybiotyku w optymalnej dawce i odpowiednio długim czasie może zapobiec infekcjom. Autorzy posłużyli się wynikami jednego z badań, które wskazują, 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. amoksycylina z kwasem klawulanowym.

- *Moorhead 2009* - badanie dotyczące stosowania profilaktyki antybiotykowej u osób z niedoborami odporności w chirurgii skórnej w tym: w zapaleniu wsierdza, zapalenia stawów po endoprotezoplastyce, profilaktyki zakażeń ran oraz profilaktyki MRSA (ang. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*), dotyczący stosowania amoksycyliny.

*Profilaktyka antybiotykowa zapalenia wsierdza u pacjentów z obniżoną odpornością*

Autorzy publikacji wskazują, że na podstawie rewizji wytycznych *American Heart Association (AHA)* dotyczących prewencji zapalenia wsierdza, 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 by wskazało, czy profilaktyka antybiotykowa zmniejsza ryzyko wystąpienia zapalenia wsierdza u ludzi. Wytyczne AHA wskazują też, że bakteriemia występująca u „codziennej aktywności” znacznie częściej powoduje wystąpienie zapalenia wsierdza niż bakteriemia spowodowana przez interwencje chirurgiczne, a koszty stosowania antybiotykoterapii profilaktycznej przewyższają korzyści.

Najbardziej znacząca zmiana w wytycznych AHA z 2007 r. jest taka, że AHA nie rekomenduje dłużej stosowania profilaktyki antybiotykowej dla pacjentów z wysokim ryzykiem zapalenia wsierdza, ale zaleca jej ograniczenia do pacjentów z wysokim ryzykiem zdarzeń niepożądanych z powodu zapalenia wsierdza. AHA rekomenduje profilaktykę antybiotykową u pacjentów z wybranymi chorobami serca w przypadku wykonywania zabiegów obejmujących układ oddechowy (zabiegi na błonie śluzowej nosa i jamy ustnej). Wskazano możliwość zastosowania m.in. amoksycyliny 30-60 minut przed zabiegiem.

*Profilaktyka antybiotykowa zapalenia stawów po endoprotezoplastyce u pacjentów z obniżoną odpornością*



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, przed zabiegami urologicznymi wysokiego ryzyka. Wymieniono m.in. możliwość stosowania amoksylicyny.

*Profilaktyka antybiotykowa zakażenia ran u pacjentów z obniżoną odpornością*

Na podstawie przeglądu literatury wskazano możliwość zastosowania profilaktyki antybiotykowej w III i IV klasie ran wg *Centers for Disease Control and Prevention Classification of Wounds* (tj. rany skażone i zainfekowane). Wskazano m.in. możliwość zastosowania amoksylicyny.

*Profilaktyka antybiotykowa MRSA u pacjentów z obniżoną odpornością*

Wskazano możliwość zastosowania profilaktyki antybiotykowej u osób z historią zakażenia MRSA (ang. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) w wywiadzie, którzy mają mieć planowy zabieg dermatologiczny. W grupie podwyższonego ryzyka wymieniono m.in. narkomanów, bezdomnych i homoseksualistów (nie wymieniono możliwości zastosowania amoksylicyny)

- Randomizowane badania kontrolne: *Lopes 2011* (amoksylicyna) *Lalami 2004* (amoksylicyna + kwas klawulanowy) i *Castagnola 2003* (amoksylicyna + kwas klawulanowy). Poniżej przedstawione wnioski z tych badań:
  - według autoów badania *Lalami 2004* dodanie antybiotyków (ciprofloksacyny + amoksylicyny/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. Autorzy publikacji zwracają jednocześnie uwagę, iż należy zbadać zastosowanie leczenia G-CSF + antybiotyki u pacjentów leczonych agresywną formą chemioterapii;
  - według autorów badania *Lopes 2011*, używanie profilaktyki antybiotykowej u pacjentów z obniżoną odpornością wskutek chemioterapii (w tym amoksylicyny) w procedurach dentystrycznych jest tematem dyskusyjnym,
  - badanie *Castagnola 2013* wykazało znaczące klinicznie efekty stosowania profilaktyki antybiotykowej składającej się z amoksylicyny + kwas klawulanowy w redukcji wystąpienia gorączki oraz infekcji u dzieci z neutropenią spowodowaną leczeniem nowotworu (zwłaszcza u tych z ostrą białaczką oraz nie przyjmujących hematopoetycznych czynników wzrostu).
- inne dowody naukowe, w tym 2 opisy przypadków: *Dilley 2013* (amoksylicyna), *DeSimone 2011* (amoksylicyna+kwas klawulanowy),
  - według publikacji *Dilley 2013*, podanie amoksylicyny w ramach profilaktyki w pierwotnym niedoborze odporności (niedobór kinazy-4 związanej z receptorem interleukiny-1) wraz z wysokimi dawkami immunoglobulin po 18 miesiącach związane jest z brakiem poważnym infekcji,
  - według publikacji *DeSimone 2011*, podanie amoksylicyny z kwasem klawulanowym w ramach profilaktyki we wtórnym niedoborze odporności (spowodowanym podaniem infliksimabu) związane było z brakiem nawrotu ropnia lub zakażeń skóry.

## 7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Brak opinii ekspertów.

## 8. Załączniki

8.1. Strategie wyszukiwania publikacji *amoxicillinum* oraz *amoxicillinum* + *acidum clavulanicum* we wskazaniu pozarejestryjnym: zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka.

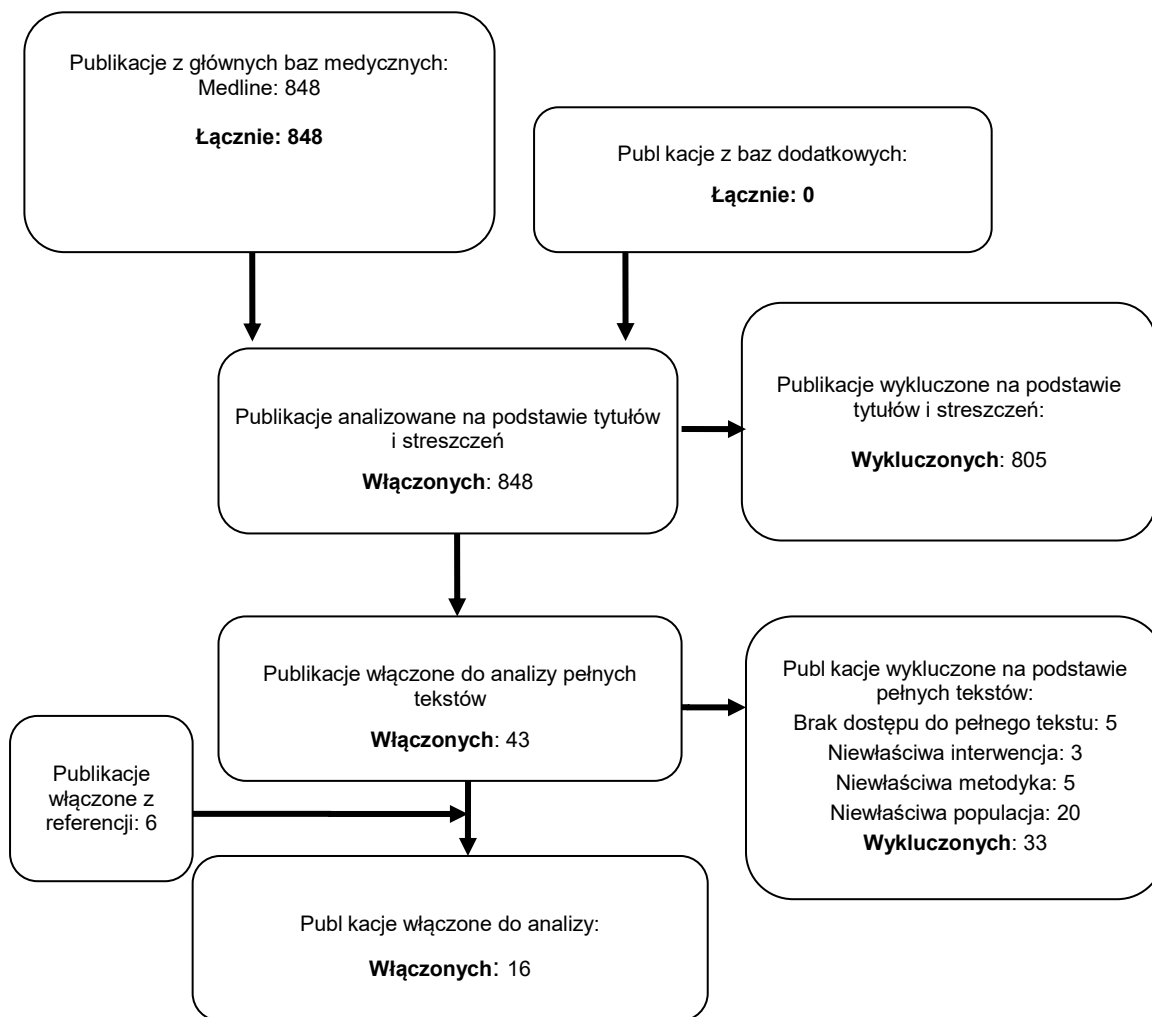
Medline (data ostatniego przeszukiwania: 12.11.2014 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#41	<p>Search (((((((((((((((Immunolog*[Title/Abstract]) AND Deficien*[Title/Abstract]) OR "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh])) OR (((((prevent*[Title/Abstract]) OR prophyla*[Title/Abstract]) OR contro*[Title/Abstract])) OR ("prevention and control" [Subheading]))) AND (((("Infection"[Mesh]) OR Infection*[Title/Abstract]))) AND ((("Amoxicillin-Potassium Clavulanate Combination"[Mesh]) OR (((((((((((((((((((Amoxicillin-Potassium Clavulanate Combination[Title/Abstract]) OR Amoxicillin Potassium Clavulanate Combination[Title/Abstract]) OR Co-amoxiclav[Title/Abstract]) OR Co amoxiclav[Title/Abstract]) OR Coamoxiclav[Title/Abstract]) OR Clavulanate Potentiated Amoxycillin[Title/Abstract]) OR Amoxycillin, Clavulanate Potentiated[Title/Abstract]) OR Potentiated Amoxycillin, Clavulanate[Title/Abstract]) OR Amoxicillin-Clavulanic Acid[Title/Abstract]) OR Amoxicillin Clavulanic Acid[Title/Abstract]) OR Amoxycillin-Clavulanic Acid[Title/Abstract]) OR Amoxycillin Clavulanic Acid[Title/Abstract]) OR Amox-clav[Title/Abstract]) OR Amox clav[Title/Abstract]) OR Amoxi-Clavulanate[Title/Abstract]) OR Amoxi Clavulanate[Title/Abstract]) OR Synulox[Title/Abstract]) OR Clavulin[Title/Abstract]) OR Spektramox[Title/Abstract]) OR Augmentin[Title/Abstract]) OR BRL-25000[Title/Abstract]) OR BRL 25000[Title/Abstract]) OR BRL25000[Title/Abstract]))) AND (((((((((((((((guideline*[Title/Abstract]) OR (Guidance*[Title/Abstract]) OR (recommendation*[Title/Abstract]) OR (standard*[Title/Abstract]) OR (consensus*[Title/Abstract])) OR (((("Health Planning Guidelines"[Mesh]) OR ("Guidelines as Topic"[Mesh]) OR "Guideline"[Publication Type] OR "standards"[Subheading])) OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh]) OR "Consensus Development Conference"[Publication Type])) OR (((("Evidence-Based Medicine"[Mesh]) OR (Evidence-Based[Title/Abstract]) OR (Evidence Based[Title/Abstract]) OR (EvidenceBased[Title/Abstract])) OR (((((((study*[Title/Abstract]) OR (trial*[Title/Abstract]) OR (trial*[Title/Abstract]) OR (experiment*[Title/Abstract])) AND (((((control[Title/Abstract]) OR (random*[Title/Abstract]) OR (blind*[Title/Abstract]) OR (mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type])) OR (((("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR (Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR (Meta Analysis[Title/Abstract])) OR (((systematic*[Title/Abstract]) AND (review*[Title/Abstract])) OR ("Review"[Publication Type])))) OR (((((((((((((((Immunolog*[Title/Abstract]) AND Deficien*[Title/Abstract]) OR prophyla*[Title/Abstract]) OR contro*[Title/Abstract])) OR ("prevention and control" [Subheading]))) AND (((("Infection"[Mesh]) OR Infection*[Title/Abstract]))) AND ((("Amoxicillin"[Mesh]) OR (((((((((((((((((((Amoxicillin[Title/Abstract]) OR Amoxicillin[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 (((((((((((((((guideline*[Title/Abstract]) OR (Guidance*[Title/Abstract]) OR (recommendation*[Title/Abstract]) OR (standard*[Title/Abstract]) OR (consensus*[Title/Abstract])) OR (((("Health Planning Guidelines"[Mesh]) OR ("Guidelines as Topic"[Mesh]) OR "Guideline"[Publication Type] OR "standards"[Subheading])) OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh]) OR "Consensus Development Conference"[Publication Type])) OR (((("Evidence-Based Medicine"[Mesh]) OR (Evidence-Based[Title/Abstract]) OR (Evidence Based[Title/Abstract]) OR (EvidenceBased[Title/Abstract])) OR (((((((study*[Title/Abstract]) OR (trial*[Title/Abstract]) OR (trial*[Title/Abstract]) OR (experiment*[Title/Abstract])) AND (((((control[Title/Abstract]) OR (random*[Title/Abstract]) OR (blind*[Title/Abstract]) OR (mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type])) OR (((("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR (Meta Analysis[Title/Abstract]) OR (Meta Analysis[Title/Abstract])) OR (((systematic*[Title/Abstract]) AND (review*[Title/Abstract])) OR ("Review"[Publication Type])))) AND "last 10 years"[PDat]</p>	848
#40	<p>Search (((((((((((((((Immunolog*[Title/Abstract]) AND Deficien*[Title/Abstract]) OR "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh])) OR (((((prevent*[Title/Abstract]) OR prophyla*[Title/Abstract]) OR contro*[Title/Abstract])) OR ("prevention and control" [Subheading]))) AND (((("Infection"[Mesh]) OR Infection*[Title/Abstract]))) AND ((("Amoxicillin-Potassium Clavulanate Combination"[Mesh]) OR (((((((((((((((((((Amoxicillin-Potassium Clavulanate Combination[Title/Abstract]) OR Amoxicillin Potassium Clavulanate Combination[Title/Abstract]) OR Co-amoxiclav[Title/Abstract]) OR Co amoxiclav[Title/Abstract]) OR Coamoxiclav[Title/Abstract]) OR Clavulanate Potentiated Amoxycillin[Title/Abstract]) OR Amoxycillin, Clavulanate Potentiated[Title/Abstract]) OR Potentiated Amoxycillin, Clavulanate[Title/Abstract]) OR Amoxicillin-Clavulanic Acid[Title/Abstract]) OR Amoxicillin Clavulanic Acid[Title/Abstract]) OR Amoxycillin-Clavulanic Acid[Title/Abstract]) OR Amoxycillin Clavulanic Acid[Title/Abstract]) OR Amox-clav[Title/Abstract]) OR Amox clav[Title/Abstract]) OR Amoxi-Clavulanate[Title/Abstract]) OR Amoxi Clavulanate[Title/Abstract]) OR Synulox[Title/Abstract]) OR Clavulin[Title/Abstract]) OR Spektramox[Title/Abstract]) OR Augmentin[Title/Abstract]) OR BRL-25000[Title/Abstract]) OR BRL 25000[Title/Abstract]) OR BRL25000[Title/Abstract]))) AND (((((((((((((((guideline*[Title/Abstract]) OR (Guidance*[Title/Abstract]) OR (recommendation*[Title/Abstract]) OR (standard*[Title/Abstract]) OR (consensus*[Title/Abstract])) OR (((("Health Planning Guidelines"[Mesh]) OR ("Guidelines as Topic"[Mesh]) OR "Guideline"[Publication Type] OR "standards"[Subheading])) OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh]) OR "Consensus Development Conference"[Publication Type])) OR (((("Evidence-Based Medicine"[Mesh]) OR (Evidence-Based[Title/Abstract]) OR (Evidence Based[Title/Abstract]) OR (EvidenceBased[Title/Abstract])) OR (((((((study*[Title/Abstract]) OR (trial*[Title/Abstract]) OR (trial*[Title/Abstract]) OR (experiment*[Title/Abstract])) AND (((((control[Title/Abstract]) OR (random*[Title/Abstract]) OR (blind*[Title/Abstract]) OR (mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type])) OR (((("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR (Meta Analysis[Title/Abstract]) OR (Meta Analysis[Title/Abstract])) OR (((systematic*[Title/Abstract]) AND (review*[Title/Abstract])) OR ("Review"[Publication Type])))) AND "last 10 years"[PDat]</p>	372

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR (Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR (Meta Analysis[Title/Abstract]) OR (MetaAnalysis[Title/Abstract]) OR (((systematic*[Title/Abstract]) AND (review*[Title/Abstract])) OR ("Review"[Publication Type])) Filters: published in the last 10 years	
#39	Search (((((((((Immunolog*[Title/Abstract] AND Deficien*[Title/Abstract]) OR "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh])) OR (((prevent*[Title/Abstract] OR prophyla*[Title/Abstract] OR contro*[Title/Abstract])) OR ("prevention and control" [Subheading]))) AND (((("Infection"[Mesh]) OR Infection*[Title/Abstract]))) AND (("Amoxicillin-Potassium Clavulanate Combination"[Mesh]) OR (((((((((((((((((((Amoxicillin-Potassium Clavulanate Combination[Title/Abstract] OR Amoxicillin Potassium Clavulanate Combination[Title/Abstract] OR Co-amoxiclav[Title/Abstract] OR Co amoxiclav[Title/Abstract] OR Coamoxiclav[Title/Abstract] OR Clavulanate Potentiated Amoxicillin[Title/Abstract] OR Amoxicillin, Clavulanate Potentiated[Title/Abstract] OR Potentiated Amoxicillin, Clavulanate[Title/Abstract] OR Amoxicillin-Clavulanic Acid[Title/Abstract] OR Amoxicillin Clavulanic Acid[Title/Abstract] OR Amoxicillin-Clavulanic Acid[Title/Abstract] OR Amoxicillin Clavulanic Acid[Title/Abstract] OR Amox-clav[Title/Abstract] OR Amox clav[Title/Abstract] OR Amoxi-Clavulanate[Title/Abstract] OR Amoxi Clavulanate[Title/Abstract] OR Synulox[Title/Abstract] OR Clavulin[Title/Abstract] OR Spektramox[Title/Abstract] OR Augmentin[Title/Abstract] OR BRL-25000[Title/Abstract] OR BRL 25000[Title/Abstract] OR BRL25000[Title/Abstract]))))))) AND Filters: published in the last 10 years	570
#38	Search ("Amoxicillin-Potassium Clavulanate Combination"[Mesh]) OR (((((((((((((((((((Amoxicillin-Potassium Clavulanate Combination[Title/Abstract] OR Amoxicillin Potassium Clavulanate Combination[Title/Abstract] OR Co-amoxiclav[Title/Abstract] OR Co amoxiclav[Title/Abstract] OR Coamoxiclav[Title/Abstract] OR Clavulanate Potentiated Amoxicillin[Title/Abstract] OR Amoxicillin, Clavulanate Potentiated[Title/Abstract] OR Potentiated Amoxicillin, Clavulanate[Title/Abstract] OR Amoxicillin-Clavulanic Acid[Title/Abstract] OR Amoxicillin Clavulanic Acid[Title/Abstract] OR Amoxicillin-Clavulanic Acid[Title/Abstract] OR Amoxicillin Clavulanic Acid[Title/Abstract] OR Amox-clav[Title/Abstract] OR Amox clav[Title/Abstract] OR Amoxi-Clavulanate[Title/Abstract] OR Amoxi Clavulanate[Title/Abstract] OR Synulox[Title/Abstract] OR Clavulin[Title/Abstract] OR Spektramox[Title/Abstract] OR Augmentin[Title/Abstract] OR BRL-25000[Title/Abstract] OR BRL 25000[Title/Abstract] OR BRL25000[Title/Abstract]))))))) AND Filters: published in the last 10 years	4017
#36	Search (((((((((Immunolog*[Title/Abstract] AND Deficien*[Title/Abstract]) OR "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh])) OR (((prevent*[Title/Abstract] OR prophyla*[Title/Abstract] OR contro*[Title/Abstract])) OR ("prevention and control" [Subheading]))) AND (((("Infection"[Mesh]) OR Infection*[Title/Abstract]))) AND (("Amoxicillin"[Mesh]) OR (((((((((((((((Amoxicillin[Title/Abstract] OR Amoxicillin[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 (((((((((((guideline*[Title/Abstract]) OR (Guidance*[Title/Abstract]) OR (recommendation*[Title/Abstract]) OR (standard*[Title/Abstract]) OR (consensus*[Title/Abstract])) OR (((("Health Planning Guidelines"[Mesh]) OR ("Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Guideline"[Publication Type] OR "standards"[Subheading]) OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[Publication Type])))) OR (((("Evidence-Based Medicine"[Mesh]) OR (Evidence-Based[Title/Abstract]) OR (Evidence Based[Title/Abstract]) OR (EvidenceBased[Title/Abstract])) OR (((((((study*[Title/Abstract]) OR (trial*[Title/Abstract]) OR (trail*[Title/Abstract]) OR (experiment*[Title/Abstract])) AND (((control[Title/Abstract]) OR (random*[Title/Abstract]) OR (blind*[Title/Abstract]) OR (mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type])) OR (((("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR (Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR (Meta Analysis[Title/Abstract]) OR (MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR (((systematic*[Title/Abstract]) AND (review*[Title/Abstract])) OR ("Review"[Publication Type]))	1431
#37	Search (((((((((Immunolog*[Title/Abstract] AND Deficien*[Title/Abstract]) OR "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh])) OR (((prevent*[Title/Abstract] OR prophyla*[Title/Abstract] OR contro*[Title/Abstract])) OR ("prevention and control" [Subheading]))) AND (((("Infection"[Mesh]) OR Infection*[Title/Abstract]))) AND (("Amoxicillin"[Mesh]) OR (((((((((((((((Amoxicillin[Title/Abstract] OR Amoxicillin[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 (((((((((((guideline*[Title/Abstract]) OR (Guidance*[Title/Abstract]) OR (recommendation*[Title/Abstract]) OR (standard*[Title/Abstract]) OR (consensus*[Title/Abstract])) OR (((("Health Planning Guidelines"[Mesh]) OR ("Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Guideline"[Publication Type] OR "standards"[Subheading]) OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[Publication Type])))) OR (((("Evidence-Based Medicine"[Mesh]) OR (Evidence-Based[Title/Abstract]) OR (Evidence Based[Title/Abstract]) OR (EvidenceBased[Title/Abstract])) OR (((((((study*[Title/Abstract]) OR (trial*[Title/Abstract]) OR (trail*[Title/Abstract]) OR (experiment*[Title/Abstract])) AND (((control[Title/Abstract]) OR (random*[Title/Abstract]) OR (blind*[Title/Abstract]) OR (mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type])) OR (((("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR (Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR (Meta Analysis[Title/Abstract]) OR (MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR (((systematic*[Title/Abstract]) AND (review*[Title/Abstract])) OR ("Review"[Publication Type])) Filters: published in the last 10 years	633
#35	Search (((((((((Immunolog*[Title/Abstract] AND Deficien*[Title/Abstract]) OR "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh])) OR (((prevent*[Title/Abstract] OR prophyla*[Title/Abstract] OR contro*[Title/Abstract])) OR ("prevention and control" [Subheading]))) AND (((("Infection"[Mesh]) OR Infection*[Title/Abstract]))) AND (("Amoxicillin"[Mesh]) 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])))))))	2166
#34	Search (((((((((Immunolog*[Title/Abstract] AND Deficien*[Title/Abstract]) OR "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh])) OR (((prevent*[Title/Abstract] OR prophyla*[Title/Abstract] OR contro*[Title/Abstract])) OR ("prevention and control" [Subheading]))) AND (((("Infection"[Mesh]) OR Infection*[Title/Abstract])))	469353
#33	Search (((((((((Immunolog*[Title/Abstract] AND Deficien*[Title/Abstract]) OR "Immunologic Deficiency	4381304

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	Syndromes"[Mesh])) OR (((((prevent*[Title/Abstract]) OR prophyla*[Title/Abstract]) OR contro*[Title/Abstract])) OR ("prevention and control" [Subheading]))	
#31	Search (((((((((((guideline*[Title/Abstract]) OR (Guidance*[Title/Abstract])) OR (recommendation*[Title/Abstract]) OR (standard*[Title/Abstract]) OR (consensus*[Title/Abstract])) OR (((("Health Planning Guidelines"[Mesh]) OR ("Guidelines as Topic"[Mesh]) OR "Guideline"[Publication Type] OR "standards"[Subheading])) OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh]) OR "Consensus Development Conference"[Publication Type])) OR (((("Evidence-Based Medicine"[Mesh]) OR (Evidence-Based[Title/Abstract])) OR (Evidence Based[Title/Abstract])) OR (EvidenceBased[Title/Abstract])) OR (((((((study*[Title/Abstract]) OR (trial*[Title/Abstract]) OR (trail*[Title/Abstract]) OR (experiment*[Title/Abstract])) AND (((control[Title/Abstract]) OR (random*[Title/Abstract]) OR (blind*[Title/Abstract]) OR (mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type])) OR (((("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR (Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR (Meta Analysis[Title/Abstract]) OR (MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR (((systematic*[Title/Abstract]) AND (review*[Title/Abstract])) OR ("Review"[Publication Type]))	4819362
#29	Search ("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])	16175
#21	Search (((prevent*[Title/Abstract]) OR prophyla*[Title/Abstract]) OR contro*[Title/Abstract])) OR ("prevention and control" [Subheading])	4198306
#20	Search ((prevent*[Title/Abstract]) OR prophyla*[Title/Abstract]) OR contro*[Title/Abstract]	3628070
#18	Search "prevention and control" [Subheading]	1028005
#16	Search (((Immunolog*[Title/Abstract]) AND Deficien*[Title/Abstract])) OR "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh]	271451
#15	Search (Immunolog*[Title/Abstract]) AND Deficien*[Title/Abstract]	7394
#14	Search "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh]	266008
#13	Search ((("Infection"[Mesh]) OR Infection*[Title/Abstract]))	1398170

8.2. Diagram metodologii włączania badań *amoxicillinum* oraz *amoxicillinum + acidum clavulanicum* we wskazaniu pozarejestryjnym: zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka.





## 8.3. Wykaz publikacji włączonych i wyłączonych z analizy

Autor/autorzy	Tytuł	Czasopismo	Wł./Wyl	Powód wykluczenia
Aiken,A.M., Haddow,J.B., Symons,N.R. et all	Use of antibiotic prophylaxis in elective inguinal hernia repair in adults in London and south-east England: a cross-sectional survey	Hernia., 17(5): 657-664; 2013	Wyl.	Niewłaściwa populacja.
<b>Alcoba,G., Kerac,M., Breysse,S. et all</b>	<b>Do children with uncomplicated severe acute malnutrition need antibiotics? A systematic review and meta-analysis.</b>	<b>PLoS One, 8(1): e53184; 2013.</b>	<b>Wł.</b>	<b>nd</b>
Averono,G., Vidali,M., Olina,M., Basile,M., Bagnati,M., Bellomo,G., and Aluffi,P.	Evaluation of amoxicillin plasma and tissue levels in pediatric patients	Int.J.Pediatr.Otorhinolaryngol., 74(9): 995-998; 2010	Wyl.	Niewłaściwa populacja.
Barone,A.	Antibacterial prophylaxis in neutropenic children with cancer	Pediatr.Rep., 3(1): e3; 2011.	Wyl.	Metodyka
<b>Bayrakci, B.E.</b>	<b>The efficacy of immunoglobulin replacement therapy in the long-term follow-up of the B-cell deficiencies (XLA, HIM, CVID).</b>	<b>Turkish Journal of Pediatrics 2005, 47(3): 239-246.</b>	<b>Wł.</b>	<b>nd</b>
Belgemen,T., Suskan,E., Dogu,F. et all	Selective Immunoglobulin M Deficiency Presenting with Recurrent Impetigo: A Case Report and Review of the Literature	Int.Arch.Allergy Immunol., 149(3): 283-288; 2009	Wyl.	Niewłaściwa populacja.
Brack,E., Bodmer,N., Simon,A. et all	First-day step-down to oral outpatient treatment versus continued standard treatment in children with cancer and low-risk fever in neutropenia. A randomized controlled trial within the multicenter SPOG 2003 FN study.	Pediatr.Blood Cancer, 59(3): 423-430; 2012.	Wyl.	Niewłaściwa populacja.
<b>Castagnola E, Boni L, Giacchino M, et all</b>	<b>Infectious Diseases Study Group of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (2003) A multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled trial of amoxicillin/clavulanate for the prophylaxis of fever and infection in neutropenic children with cancer.</b>	<b>Pediatr Infect Dis J 22:359–365; 2003</b>	<b>Wł.</b>	<b>nd</b>
<b>Cecinati,V., Principi,N., Brescia,L. et all</b>	<b>Antibiotic prophylaxis in children with cancer or who have undergone hematopoietic cell transplantation.</b>	<b>Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis., 33(1): 1-6. 2014</b>	<b>Wł.</b>	<b>nd</b>
Cek,M., Tandogdu,Z., Naber,K. et all	Antibiotic prophylaxis in urology departments, 2005-2010.	Eur.Urol., 63(2): 386-394; 2013.	Wyl.	Niewłaściwa populacja.
Chahed,J., Ksia,A., Selmi,W. et all	Burns injury in children: Is antibiotic prophylaxis recommended?	Afr.J.Paediatr.Surg., 11(4): 323-325; 2014.	Wyl.	Niewłaściwa populacja.
Cosmulescu,M.P. and Russell,J.N.	Antibiotic prophylaxis considering patient outcome from percutaneous endoscopic gastrostomy	Rev.Med.Chir Soc.Med.Nat.Iasi, 115(3): 686-691; 2011	Wyl.	Brak w bazach
<b>DeSimone,S.C., Murri,R., Maiorino,A. et all</b>	<b>Management of recurrent cutaneous abscesses during therapy with infliximab</b>	<b>Clin.Ther., 33(12): 1993-1996; 2011..</b>	<b>Wł.</b>	<b>nd</b>
<b>Dilley M.A.J.</b>	<b>Pneumococcal meningitis in a patient with IL-1 receptor-associated kinase-4 deficiency: A case of failed prophylaxis</b>	<b>Journal of Allergy and Clinical Immunology 2013: In Practice, 1(6): 700-703</b>	<b>Wł.</b>	<b>nd</b>
Ersoy,O., Ersoy,R., Yayar,O., Demirci,H., et all	H pylori infection in patients with Behcet's disease	World J.Gastroenterol., 13(21): 2983-2985; 2007	Wyl.	Niewłaściwa populacja.
Eshghpour,M., Khajavi,A., Bagheri,M. et all	Value of prophylactic postoperative antibiotic therapy after bimaxillary orthognathic surgery: a clinical trial.	Iran J.Otorhinolaryngol., 26(77): 207-210; 2014.	Wyl.	Niewłaściwa populacja.
Esposito,M., Grusovin,M.G., and Worthington,H.V.	Interventions for replacing missing teeth: antibiotics at dental implant placement to prevent complications.	Cochrane Database Syst.Rev., 7: CD004152; 2013.	Wyl.	Niewłaściwa populacja.
Flowers,C.R.,	Antimicrobial prophylaxis and outpatient	J.Clin.Oncol., 31(6): 794-810; 2013.	Wyl.	Niewłaściwa



Autor/autorzy	Tytuł	Czasopismo	Wi./Wyl	Powód wykluczenia
Seidenfeld,J., Bow,E.J., Karten,C. et all	management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline.	2013.		metodyka: wytyczne
<b>Freeman AF, Holland SM</b>	<b>Antimicrobial prophylaxis for primary immunodeficiencies</b>	<b>Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 2009, 9:525-530</b>	<b>Wi.</b>	<b>nd</b>
Freifeld,A., Sankaranarayanan,J., Ullrich,F., and Sun,J.	Clinical practice patterns of managing low-risk adult febrile neutropenia during cancer chemotherapy in the USA.	Support.Care Cancer, 16(2): 181-191; 2008.	Wyl.	Niewłaściwa populacja.
<b>Gadducci,A, Cosio,S, Spirito,N. et all</b>	<b>The perioperative management of patients with gynaecological cancer undergoing major surgery: A debated clinical challenge</b>	<b>Crit Rev.Oncol.Hematol., 73(2): 126-140; 2010</b>	<b>Wi.</b>	<b>nd</b>
Gurusamy,K.S., Koti,R., Wilson,P., and Davidson,B.R.	Antibiotic prophylaxis for the prevention of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) related complications in surgical patients	Cochrane Database Syst.Rev., 8: CD010268; 2013.	Wyl.	Niewłaściwa populacja.
Jeena, P., Thea DM, MacLeoc WB et all	Failure of standard antimicrobial therapy in children aged 3-59 months with mild or asymptomatic HIV infection and severe pneumonia.	Bull.World Health Organ 2006, 84(4): 269-275.	Wyl.	Niewłaściwa interwencja
Jirapongsananuruk,O., Sangacharoenkit,P., Pongpreuksa,S. et all	Is Silent Sinusitis a Cause of Chronic Urticaria in Children?	Asian Pac.J.Allergy Immunol.,	Wyl.	Niewłaściwa populacja.
<b>Kersun, L.S.P.</b>	<b>Early bacteremia in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients on oral antibiotic prophylaxis.</b>	<b>Pediatric Blood and Cancer 2005, 45(2): 162-169.</b>	<b>Wi.</b>	<b>nd</b>
<b>Kuruvilla, M.D.I.M.</b>	<b>Antibiotic prophylaxis in primary immune deficiency disorders.</b>	<b>Journal of Allergy and Clinical Immunology 2013: In Practice, 1(6): 573-582.</b>	<b>Wi.</b>	<b>nd</b>
<b>Lalami,Y, Paesmans,M, Aoun,M. et all</b>	<b>A prospective randomised evaluation of G-CSF or G-CSF plus oral antibiotics in chemotherapy-treated patients at high risk of developing febrile neutropenia.</b>	<b>Support.Care Cancer, 12(10): 725-730; 2004.</b>	<b>Wi.</b>	<b>nd</b>
Legout, L.B. Beltrand E., Migaud H. et all	Antibiotic prophylaxis to reduce the risk of joint implant contamination during dental surgery seems unnecessary.	Orthopaedics and Traumatology 2012: Surgery and Research, 98(8): 910-914.	Wyl.	Niewłaściwa metodyka
Lockhart ,P.B.L.	The evidence base for the efficacy of antibiotic prophylaxis in dental practice	Journal of the American Dental Association 2007, 138(4): 458-474	Wyl.	brak dostępu do pełnego tekstu
Lodha,A., Furlan,A.D., Whyte,H. et all	Prophylactic antibiotics in the prevention of catheter-associated bloodstream bacterial infection in preterm neonates: a systematic review.	J.Perinatol., 28(8): 526-533; 2008.	Wyl.	Niewłaściwa populacja.
<b>Lopes,D.R., Peres,M.P., Levin,A.S.</b>	<b>Randomized study of surgical prophylaxis in immunocompromised hosts</b>	<b>J.Dent.Res., 90(2): 225-229.</b>	<b>Wi.</b>	<b>nd</b>
Maestre,V., Jr. and Gomez-Lus Centelles,M.L.	Antimicrobial prophylaxis in oral surgery and dental procedures.	Med.Oral Patol.Oral Cir.Bucal, 12(1): E44-E52; 2007	Wyl.	Metodyka
Maschan, A.A.T., Trakhtam PE, Balashov DN	Fludarabine, low-dose busulfan and antithymocyte globulin as conditioning for Fanconi anemia patients receiving bone marrow transplantation from HLA-compatible related donors	Bone Marrow Transplantation 2004, 34(4): 305-307	Wyl.	Niewłaściwa metodyka
Moltzahn,F., Haeni,K., Birkhauser,F.D., Roth,B., Thalmann,G.N., and Zehnder,P.	Peri-interventional antibiotic prophylaxis only vs continuous low-dose antibiotic treatment in patients with JJ stents: a prospective randomised trial analysing the effect on urinary tract infections and stent-related symptoms.	BJU Int., 111(2): 289-295; 2013	Wyl.	Niewłaściwa populacja.
<b>Moorhead,C.,Torres,A.</b>	<b>I PREVENT bacterial resistance. an</b>	<b>Dermatol.Surg., 35(10): 1532-</b>	<b>Wi.</b>	<b>nd</b>

Autor/autorzy	Tytuł	Czasopismo	Wi./Wył	Powód wykluczenia
	update on the use of antibiotics in dermatologic surgery	1538.		
Papadopoulou-Alataki E.	Prevention of infection in children and adolescents with primary immunodeficiency disorders.	Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology 2012, 30(4): 249-258.	Wi.	nd
Regimbeau,J.M., Fuks,D., Pautrat,K., et all	Effect of postoperative antibiotic administration on postoperative infection following cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: a randomized clinical trial.	JAMA, 312(2): 145-154; 2014.	Wył.	Niewłaściwa populacja.
Riviello,R.L.	Human and animal bites: Acute care and follow-up.	Consultant 2005, 45(10): 1091-1100	Wył.	brak dostępu do pełnego tekstu
Ruga,E., Giaquinto,C., Cozzani,S. et all.	The use of antibiotics in the treatment and prevention of infection in HIV-infected children	Acta Paediatr.Suppl 1994, 400: 70-72	Wył.	niewłaściwa interwencja
Shivananda, S.G.N., V.	Use of antimicrobials in special situations.	Indian Journal of Practical Pediatrics 2007, 9(1): 8-16.	Wył.	brak dostępu do pełnego tekstu
Soong,P.L., Schaller,B., Zix,J., Iizuka,T. et all	The role of postoperative prophylactic antibiotics in the treatment of facial fractures: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot clinical study. Part 3: Le Fort and zygomatic fractures in 94 patients.	Br.J.Oral Maxillofac.Surg., 52(4): 329-333; 2014.	Wył.	Niewłaściwa populacja.
Thevenot,T., Degand,T., Grelat,N. et all	A French national survey on the use of antibiotic prophylaxis in cirrhotic patients.	Liver Int., 33(3): 389-397; 2013	Wi.	nd
Topino,S., Galati,V., Grilli,E. et all	Rhodococcus equi Infection in HIV-Infected Individuals: Case Reports and Review of the Literature	AIDS Patient Care STDS., 24(4): 211-222; 2010	Wył.	Niewłaściwa populacja.
ves Galvao,M.G., Rocha Crispino Santos,M.A. et all	Antibiotics for preventing suppurative complications from undifferentiated acute respiratory infections in children under five years of age.	Cochrane Database Syst.Rev., 2: CD007880; 2014	Wył.	Niewłaściwa populacja.
Wray,D.	Summary of: Oral health, dental prophylaxis and catheter related bloodstream infections in home parenteral nutrition patients: results of a UK survey and cohort study.	Br.Dent.J., 212(2): 86-8; 2012	Wył.	Niewłaściwa populacja.
Yong, P.F.K.	Rose is a Rose is a Rose," but CVID is Not CVID. Common Variable Immune Deficiency (CVID), What do we Know in 2011?	Advances in Immunology, 111(pp 47-107): 2011.	Wył.	brak dostępu do pełnego tekstu
Yong PL, Boyl J, Ballow M.	Use of intravenous immunoglobulin and adjunctive therapies in the treatment of primary immunodeficiencies	Clinical Immunology (2010) 135, 255–263	Wi.	nd
Yuen,S.-K.Y.	Pneumocystis carinii pneumonia among renal transplant recipients despite antibiotic prophylaxis	Hong Kong Journal of Nephrology 2005, 7(2): 93-96	Wył.	niewłaściwa interwencja
Zix,J., Schaller,B., Iizuka,T. et all	The role of postoperative prophylactic antibiotics in the treatment of facial fractures: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot clinical study. Part 1: orbital fractures in 62 patients.	Br.J.Oral Maxillofac.Surg., 51(4): 332-336; 2013.	Wył.	Niewłaściwa populacja.

## 9. Piśmiennictwo

<b>Alcoba 2013</b>	Alcoba G., Kerac M., Breyse S. i in., Do children with uncomplicated severe acute malnutrition need antibiotics? A systematic review and meta-analysis, PLoS One, 8(1): e53184; 2013
<b>ASBMT 2009</b>	Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. M. Tomblyn et al., Biol Blood Marrow Transplant 15: 1143-1238 (2009)
<b>ASCO 2013</b>	Flowers C.R., Seidenfeld J., Bow E.J. i in., Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline, J.Clin.Oncol., 31(6): 794-810; 2013.
<b>Bayrakci 2005</b>	Bayrakci B.E., Ersoy F., Sanal O. i in., The efficacy of immunoglobulin replacement therapy in the long-term follow-up of the B-cell deficiencies (XLA, HIM, CVID), Turkish Journal of Pediatrics 2005, 47(3): 239-246.
<b>BCSH 2011</b>	Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: Prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a Working Party of the Haemato-Oncology Task Force. JM. Davies et al., British Journal of Haematology, 155, 308–317
<b>Bernatowska 2007</b>	Bernatowska E., Zeman K., Uszyńska-Lewandowicz A. i in., The Polish Working Group for primary immunodeficiency, Central-European Journal of Immunology 2007, 32(1): 34-40.
<b>BHIVA 2011</b>	Nelson M., Dockrell D.H., Edwards S., British HIV Association and British Infection Association Guidelines for the Treatment of Opportunistic Infection in HIV-seropositive Individuals 2011, HIV Medicine 2011, 12 (2): 1-5
<b>Bonilla 2005</b>	Bonilla F.A., Bernstein I.L., Khan D.A. i in., Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. Annals of Allergy, Asthma and Immunology 2005, 94:S1-S63.
<b>Castagnola 2003</b>	Castagnola E., Boni L., Giacchino M. i in., Infectious Diseases Study Group of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (2003) A multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled trial of amoxicillin/clavulanate for the prophylaxis of fever and infection in neutropenic children with cancer, Pediatr Infect Dis J 22:359–365; 2003
<b>Cecinati 2014</b>	Cecinati V., Principi N., Brescia L. i in., Antibiotic prophylaxis in children with cancer or who have undergone hematopoietic cell transplantation, Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis., 33(1): 1-6. 2014
<b>ChPL Amoksiklav</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Amoks klav, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 0,4+0,057 g/5 ml, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Amoks_klav_proszekdosporzzawies_400mg57mg_5ml.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Amoks klav_proszekdosporzzawies_400mg57mg_5ml.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Amoks klav, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 0,4+0,057 g/5 ml, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Amoks_klav_proszekdosporzzawies_400mg57mg_5ml.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Amoks klav_proszekdosporzzawies_400mg57mg_5ml.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Amoks klav, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 0,4+0,057 g/5 ml, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Amoks_klav_proszekdosporzzawies_400mg57mg_5ml.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Amoks klav_proszekdosporzzawies_400mg57mg_5ml.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Amoks klav QUICKTAB 1000 mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej /tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 0,875+0,125 g, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/AmoksiklavQuicktab1000mg_tabl_1000mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/AmoksiklavQuicktab1000mg_tabl_1000mg.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Amoks klav QUICKTAB 625 mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej /tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 0,5+0,125 g, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/AmoksiklavQUICKTAB625mg_tabl_500mg125mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/AmoksiklavQUICKTAB625mg_tabl_500mg125mg.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Amoks klav, tabl. powl., 0,5+0,125 g, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Amoksiklav_tablpowl_500mg_125mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Amoksiklav_tablpowl_500mg_125mg.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Amoks klav, tabl. powl., 0,875+0,125 g, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Amoksiklav_0_875_0_125_tabl.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Amoksiklav_0_875_0_125_tabl.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Amoks klav, tabl. powl., 875+125 mg, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Amoksiklav_0_875_0_125_tabl.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Amoksiklav_0_875_0_125_tabl.pdf</a> - jak w komórce Q217 (data dostępu: 10.11.2014 r.)
<b>ChPL Amotaks</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Amotaks, granulát do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg/5 ml, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Amotaks_granulat_500mg_5ml.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Amotaks granulát 500mg 5ml.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Amotaks, kaps. twarde, 500 mg, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Amotaks_kapstwarde_500mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Amotaks_kapstwarde_500mg.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Amotaks, kaps. twarde, 500 mg, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/18_Amotaks_kaps_tw_500mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/18_Amotaks_kaps_tw_500mg.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Amotaks, tabl., 1 g, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Amotaks_tabletki_1g.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Amotaks_tabletki_1g.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Amotaks, tabl., 1 g, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/18_Amotaks_tabl_1g.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/18_Amotaks_tabl_1g.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Amotaks DIS, tabl., 500 mg, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/AmotaksDis_tabl_3dawki.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/AmotaksDis_tabl_3dawki.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Amotaks DIS, tabl., 750 mg, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/AmotaksDis_tabl_3dawki.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/AmotaksDis_tabl_3dawki.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Amotaks DIS, tabl., 1 g, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/AmotaksDis_tabl_3dawki.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/AmotaksDis_tabl_3dawki.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Amotaks Dis, tabl., 500 mg, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/18_AmotaksDis_500mg_750mg_1g_tabl.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/18_AmotaksDis_500mg_750mg_1g_tabl.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Amotaks Dis, tabl., 750 mg, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/18_AmotaksDis_500mg_750mg_1g_tabl.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/18_AmotaksDis_500mg_750mg_1g_tabl.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Amotaks Dis, tabl., 1 g, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/18_AmotaksDis_500mg_750mg_1g_tabl.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/18_AmotaksDis_500mg_750mg_1g_tabl.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
<b>ChPL Auglavin</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Augmentin, tabl. powl., 500+125 mg, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Augmentin_tabl_500mg125mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Augmentin_tabl_500mg125mg.pdf</a> , (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Augmentin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57

	mg/5 ml, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Augmentin_zawiesina_400mg57mg5ml.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Augmentin_zawiesina_400mg57mg5ml.pdf</a> , (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Augmentin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/ml, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Augmentin_zawiesina_400mg57mg5ml.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Augmentin_zawiesina_400mg57mg5ml.pdf</a> , (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Augmentin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/18_AmotaksDis_500mg_750mg_1g_tabl.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/18_AmotaksDis_500mg_750mg_1g_tabl.pdf</a> , (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Augmentin, tabl. powł., 250+125 mg, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Augmentin_tabl_250mg125mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Augmentin_tabl_250mg125mg.pdf</a> , (data dostępu: 10.11.2014 r.)
<b>ChPL Augmentin</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Augmentin, tabl. powł., 875+125 mg, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/14_Augmentin_500_125_IR.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/14_Augmentin_500_125_IR.pdf</a> , (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Augmentin, tabl. powł., 500+125 mg, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/14_Augmentin_875_125_IR.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/14_Augmentin_875_125_IR.pdf</a> , (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Augmentin, tabl. powł., 0,875+0,125 g, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/12_Augmentin_500mg_125mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/12_Augmentin_500mg_125mg.pdf</a> , (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Augmentin ES, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 600+42,9 mg/5 ml, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/AugmentinES_proszekdosporzaw_600mg429mg5ml.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/AugmentinES_proszekdosporzaw_600mg429mg5ml.pdf</a> , (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Augmentin ES, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 600+42,9 mg/5 ml, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/AugmentinES_proszekdosporzaw_600mg429mg5ml.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/AugmentinES_proszekdosporzaw_600mg429mg5ml.pdf</a> , (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Augmentin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/ml, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Augmentin_zawiesina_400mg57mg5ml.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Augmentin_zawiesina_400mg57mg5ml.pdf</a> , (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Augmentin, tabl. powł., 875+125 mg, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Augmentin_tabl_875mg125mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Augmentin_tabl_875mg125mg.pdf</a> , (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Augmentin, tabl. powł., 875+125 mg, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/18_Augmentin875_IR.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/18_Augmentin875_IR.pdf</a> , (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Augmentin, tabl. powł., 0,5+0,125 g, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/12_Augmentin_875mg_125mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/12_Augmentin_875mg_125mg.pdf</a> , (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Augmentin, tabl. powł., 875+125 mg, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/16_Augmentin875_125.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/16_Augmentin875_125.pdf</a> , (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Augmentin SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000+62,5 mg, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/AugmentinSR1000_62_5.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/AugmentinSR1000_62_5.pdf</a> , (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, , <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Forcid1000_tabldosporzawdoustn.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Forcid1000_tabldosporzawdoustn.pdf</a> , (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, , <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Forcid_tabldosporzawdoustn_dwiedawki.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Forcid_tabldosporzawdoustn_dwiedawki.pdf</a> , (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, , <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Forcid_tabldosporzawdoustn_dwiedawki.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Forcid_tabldosporzawdoustn_dwiedawki.pdf</a> , (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, , <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Ramoclav_tablpowl_875mg_125mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Ramoclav_tablpowl_875mg_125mg.pdf</a> , (data dostępu: 10.11.2014 r.)
<b>ChPL Duomox</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Duomox, tabl., 250 mg, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Duomox_tabl_szescdawk.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Duomox_tabl_szescdawk.pdf</a> , (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Duomox, tabl., 375 mg, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Duomox_tabl_szescdawk.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Duomox_tabl_szescdawk.pdf</a> , (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Duomox, tabl., 500 mg, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Duomox_tabl_szescdawk.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Duomox_tabl_szescdawk.pdf</a> , (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Duomox, tabl., 750 mg, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Duomox_tabl_szescdawk.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Duomox_tabl_szescdawk.pdf</a> , (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Duomox, tabl., 1000 mg, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Duomox_tabl_szescdawk.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Duomox_tabl_szescdawk.pdf</a> , (data dostępu: 10.11.2014 r.)
<b>ChPL Forcid 312</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Forcid 312, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 250+62,5 mg, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Forcid_tabldosporzawdoustn_dwiedawki.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Forcid_tabldosporzawdoustn_dwiedawki.pdf</a> , (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Forcid 625, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 500+125 mg, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Forcid_tabldosporzawdoustn_dwiedawki.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Forcid_tabldosporzawdoustn_dwiedawki.pdf</a> , (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Forcid 1000, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 875+125 mg, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Forcid1000_tabldosporzawdoustn.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Forcid1000_tabldosporzawdoustn.pdf</a> , (data dostępu: 10.11.2014 r.)
<b>ChPL Hiconcil</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Hiconcil, kaps. twarde, 250 mg, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/HICONCIL_kaps.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/HICONCIL_kaps.pdf</a> , (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Hiconcil, kaps. twarde, 500 mg, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/HICONCIL_kaps.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/HICONCIL_kaps.pdf</a> , (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Hiconcil, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg/5 ml, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/HICONCIL_roztwor_250.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/HICONCIL_roztwor_250.pdf</a> , (data dostępu: 10.11.2014 r.)
<b>ChPL Ospamox</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Ospamox, tabl. powł., 0,5 g, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Ospamox_tablpowl_trzydawki.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Ospamox_tablpowl_trzydawki.pdf</a> , (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Ospamox, tabl. powł., 0,75 g, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Ospamox, tabl. powł., 0,5 g, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Ospamox_tablpowl_trzydawki.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Ospamox_tablpowl_trzydawki.pdf</a> , (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Ospamox, tabl. powł., 1 g, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Ospamox, tabl. powł., 0,5 g, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Ospamox_tablpowl_trzydawki.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Ospamox_tablpowl_trzydawki.pdf</a> , (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Ospamox 1000 mg, tabl., 1000 mg, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/17_Ospamox_1000.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/17_Ospamox_1000.pdf</a> , (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Ospamox 500 mg, tabl. powł., 500 mg, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/15_Ospamox500mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/15_Ospamox500mg.pdf</a> , (data dostępu: 10.11.2014 r.)
Charakterystyka Produktu Leczniczego, Ospamox 750 mg, tabl. powł., 750 mg, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/15_Ospamox750mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/15_Ospamox750mg.pdf</a> , (data dostępu: 10.11.2014 r.)	



<b>ChPL Ramoclav</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Ramoclav, tabl. powł., 875+125 mg, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Ramoclav_tablpowl_875mg_125mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Ramoclav_tablpowl_875mg_125mg.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
<b>ChPL Taromentin</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Taromentin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 0,4+0,057 g/5 ml, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Taromentin_proszek_400mg57mg_5ml.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Taromentin_proszek_400mg57mg_5ml.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Taromentin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 0,4+0,057 g/5 ml, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Taromentin_proszek_400mg57mg_5ml.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Taromentin_proszek_400mg57mg_5ml.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Taromentin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 0,4+0,057 g/5 ml, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Taromentin_proszek_400mg57mg_5ml.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Taromentin_proszek_400mg57mg_5ml.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Taromentin, tabl. powł., 0,5+0,125 g, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Taromentin_tablpowl_500mg125mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Taromentin_tablpowl_500mg125mg.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Taromentin, tabl. powł., 0,5+0,125 g, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Taromentin_tablpowl_500mg125mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Taromentin_tablpowl_500mg125mg.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Taromentin, tabl. powł., 0,875+0,125 g, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Taromentin_tablpowl_875mg125mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Taromentin_tablpowl_875mg125mg.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
<b>CPS 2013</b>	Wytyczne Kanadyjskiego Towarzystwa Pediatrycznego Wytyczne dotyczące minimalizowania ryzyka zakażenia u dzieci po przeszczepach narządowych, <a href="http://www.cps.ca/documents/position/minimizing-infection-risks-after-paediatric-organ-transplant">http://www.cps.ca/documents/position/minimizing-infection-risks-after-paediatric-organ-transplant</a> (data dostępu: 05.11.2014 r.)
<b>CPS 2014</b>	Wytyczne Kanadyjskiego Towarzystwa Pediatrycznego dotyczące profilaktyki oraz leczenia infekcji u dzieci bez lub z nierozwiniętą śledzioną, <a href="http://www.cps.ca/documents/position/preventing-treating-infections-in-children-with-asplenia">http://www.cps.ca/documents/position/preventing-treating-infections-in-children-with-asplenia</a> (data dostępu: 05.11.2014 r.)
<b>DeSimone 2011</b>	DeSimone, S.C., Murri, R., Maiorino, A. i in., Management of recurrent cutaneous abscesses during therapy with infliximab, Clin. Ther., 33(12): 1993-1996; 2011
<b>DGHO 2013</b>	Primary prophylaxis of bacterial infections and Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with hematological malignancies and solid tumors. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). S. Neumann et al., Ann Hematol (2013) 92:433-442
<b>Dilley 2013</b>	Dilley, M.A.J., Jones S.N., Perry T.T. i in., Pneumococcal meningitis in a patient with IL-1 receptor-associated kinase-4 deficiency: A case of failed prophylaxis, Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice 2013, 1(6): 700-703
<b>Freeman 2009</b>	Freeman A.F., i Holland S.M., Antimicrobial prophylaxis for primary immunodeficiencies, Curr Opin Allergy Clin Immunol 9:525-530
<b>Gadducci 2010</b>	Gadducci A., Cosio S., Spirito N. i in., The perioperative management of patients with gynaecological cancer undergoing major surgery: A debated clinical challenge, Crit Rev. Oncol. Hematol., 73(2): 126-140; 2010
<b>IDSA 2010</b>	Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. AG. Freifeld et al., Clinical Infectious Diseases 2011;52(4):e56-e93
<b>Kersun 2005</b>	Kersun L.S., Propert K.J., Lautenbach E. i in., Early bacteremia in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients on oral antibiotic prophylaxis, Pediatric Blood and Cancer 2005, 45(2): 162-169.
<b>Klaudel-Dreszler 2007</b>	Klaudel-Dreszler M. i Bernatowska E., Chronic neutropenia in children – diagnostics, therapeutic management and prophylaxis. Central European Journal of Immunology 2007, 32(4):226-33
<b>Kuruvilla 2013</b>	Kuruvilla M. i de la Morena M.T., Antibiotic prophylaxis in primary immune deficiency disorders, Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice 2013, 1(6): 573-582
<b>Lalami 2004</b>	Lalami Y., Paesmans M., Aoun M. i in., A prospective randomised evaluation of G-CSF or G-CSF plus oral antibiotics in chemotherapy-treated patients at high risk of developing febrile neutropenia, Support Care Cancer 2004, 12:725-730
<b>Lopes 2011</b>	Lopes D.R., Peres M.P., i Levin A.S., Randomized study of surgical prophylaxis in immunocompromised hosts, J. Dent. Res., 90(2): 225-229
<b>Moorhead 2009</b>	Moorhead C. i Torres A., PREVENT bacterial resistance. an update on the use of antibiotics in dermatologic surgery, Dermatol. Surg., 35(10): 1532-1538
<b>NCCN 2013</b>	Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, <a href="http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#infections">http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#infections</a> (data dostępu: 05.11.2014 r.)
<b>Papadopoulou-Alataki 2012</b>	Papadopoulou-Alataki E., Hassan A., Davis E.G., Prevention of infection in children and adolescents with primary immunodeficiency disorders, Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology 2012, 30(4): 249-258.
<b>Szczekliak 2011</b>	Szczekliak A. (red.). Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011 r.
<b>Thevenot 2013</b>	Thevenot T., Degand T., Grelat N. i in., A French national survey on the use of antibiotic prophylaxis in cirrhotic patients, Liver Int., 33(3): 389-397; 2013
<b>Yong 2010</b>	Yong P.L., Boyle J, Ballow M. i in., Use of intravenous immunoglobulin and adjunctive therapies in the treatment of primary immunodeficiencies. A working group report of and study by the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy Asthma and Immunology, Clinical Immunology 2010, 135(2): 255-263.