



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Acidum folicum
we wskazaniach:
schorzenia reumatyczne –u pacjentów leczonych
metotreksatem**

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

Aneks do raportu nr: BOR-434-6-2016

Data ukończenia: 12 lutego 2019 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	6
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	6
3.1.1. Opis badań włączonych do analizy.....	6
3.1.2. Wyniki analizy skuteczności klinicznej.....	7
3.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	9
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	11
4. Piśmiennictwo	12
5. Załączniki.....	13
5.1. Strategie wyszukiwania publikacji	13

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr BOR-434-6-2016, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 85/2016 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej Acidum folicum we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: schorzenia reumatyczne – u pacjentów leczonych metotreksatem.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

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

W tabeli poniżej przedstawiono wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.01.2019 r.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDS [zł]
Grupa limitowa - 27.0, Kwas foliowy i pochodne - kwas foliowy										
Acidum folicum Richter, tabl., 15 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	5909990109319	4,00	4,20	5,88	5,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1> choroby reumatyczne - u pacjentów leczonych metotreksatem; <2> łuszczyca – u pacjentów leczonych metotreksatem	ryczałt	5,88
Acidum folicum Richter, tabl., 5 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	5909990109210	2,81	2,95	3,51	1,96				3,51

CD – cena detaliczna; **CHB** – cena hurtowa brutto; **PO** – poziom odpłatności; **UCZ** – urzędowa cena zbytu; **WDS** – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; **WLF** – wysokość limitu finansowania

Komentarz analityków AOTMiT

Zgodnie z uwagami analityków AOTMiT przedstawionymi w Raport nr: OT.434.39.2016 oceniającym kwas foliowy we wskazaniu: choroby reumatyczne oraz łuszczyca - u pacjentów leczonych metotreksatem*: „Ze względu na niską cenę, ustalono wysokości limitów finansowania oraz kategorię dostępności (ryczałt) produktów leczniczych Acidum folicum Richter koszt ocenianej technologii ponoszony przez świadczeniobiorcę jest równy jej cenie detalicznej.” Tym samym refundowanie leku Acidum folicum Richter w omawianym wskazaniu ma neutralny wpływ na budżet płatnika publicznego.

*http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/187/RPT/187_102_RPT_OT.434.39.2016_Acidum_folicum_reumatyczne.pdf
[dostęp: 28.01.2019 r.]

Według najnowszego Komunikatu DGL obejmującym okres od stycznia do października 2018 r. wynika, że łączna kwota poniesiona na refundację produktów leczniczych Acidum folicum Richter, tabl. 5 mg i 15 mg wyniosła odpowiednio 53,6 tys. PLN i 13,2 tys. PLN. W raporcie wskazanym powyżej, przedstawiono informację, iż kwoty ponoszone na refundowanie kwasu foliowego przez NFZ, prawdopodobnie wynikają z prawa do bezpłatnych leków dla osób wymienionych w art. 44-46 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.).

Dodatkowo należy zaznaczyć, iż zarejestrowany jest w Polsce preparat: Acidum folicum Hasco, tabletki, 15 mg i 5 mg, 30 tabl. (1 blist.po 30 szt.), dostępny w obrocie aptecznym, którego średnia cena rynkowa wg portalu osoz.pl** wynosi odpowiednio 4,78 PLN i 3,49 PLN (stan na 28.01.2019 r.) za opakowanie leku, jest to wartość niższa niż wysokość dopłaty świadczeniobiorcy dla omawianego w niniejszym raporcie leku – Acidum folicum Richter.

**<https://www.osoz.pl/osoz-www/leki/tanszeZamienniki/szukaj>

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 24.01.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o najważniejsze wytyczne praktyki klinicznej opisane w raporcie AOTMiT z 2016 roku (BOR.434.6.2016).

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network,
- National Institute for Health and Clinical Excellence,
- National Health and Medical Research Council,
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network,
- TRIP Database,
- Medycyna Praktyczna (<https://www.mp.pl/>),
- bazę danych - MEDLINE (przez PubMed)

oraz strony internetowe następujących polskich i zagranicznych organizacji zajmujących się tematyką reumatologiczną:

- European League Against Rheumatism,
- American College of Rheumatology,
- British Society for Rheumatology,
- International League of Associations for Rheumatology,
- National Institutes of Arthritis & Musculoskeletal and Skin Diseases,
- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne.

Odnaleziono dwie nowe wytyczne kliniczne, które poruszają temat stosowania kwasu foliowego podczas terapii metotreksatem chorób reumatycznych.

W wytycznych EULAR 2016 dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów za pomocą syntetycznych i biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby wskazuje się na bezpieczeństwo stosowania metotreksatu, szczególnie, gdy jest on stosowany łącznie z kwasem foliowym.

W zaleceniach BSR/BHPR 2017 dotyczących przepisywania i monitorowania nie-biologicznych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, rekomenduje się, aby wszyscy pacjenci stosujący MTX byli jednocześnie suplementowani kwasem foliowym w minimalnej dawce 5 mg/tydzień.

Dodatkowo, zgodnie z ChPL Ebetrexat (metotreksat), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, preparatu refundowanego m.in. we wskazaniu - czynne reumatoidalne zapalenie stawów u pacjentów dorosłych: „można rozważyć suplementację kwasu foliowego lub folinowego zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia” podczas terapii metotreksatem.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się do leczenia chorób reumatycznych z zastosowaniem kwasu foliowego podczas terapii metotreksatem

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EULAR 2016 (Europa) <u>Źródło finansowania:</u> European League Against Rheumatism	Wytyczne dotyczą leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów za pomocą syntetycznych i biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby. Aktualizacja na 2016 r. Metotreksat (MTX) powinien być częścią strategii pierwszej linii leczenia [LoE=1a, SoR=A]*: W oparciu o jego skuteczność, bezpieczeństwo (szczególnie, gdy jest stosowany łącznie z kwasem foliowym), możliwość indywidualizacji dawki i sposobu podawania, a także stosunkowo niski koszt, MTX pozostaje lekiem z wyboru dla pacjentów z RZS zarówno w monoterapii, jak również w połączeniu z innymi lekami (...). Należy szybko zwiększać dawkę MTX, zazwyczaj do 25-30 mg / tydzień, doustnie lub podskórnie, z jednoczesną suplementacją kwasem foliowym , maksymalna dawka MTX, jeśli jest tolerowana, powinna być utrzymywana przez około 8-12 tygodni, aby ocenić odpowiedź na leczenie MTX.
BSR/BHPR 2017 (Wielka Brytania) <u>Źródło finansowania:</u> Brak specyficznych, zewnętrznych źródeł finansowania	Wytyczne dotyczą przepisywania i monitorowania nie-biologicznych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby. Zalecenia dotyczące leków: Wszyscy pacjenci stosujący MTX powinni być jednocześnie suplementowani kwasem foliowym w minimalnej dawce 5 mg/tydzień [stopień rekomendacji 1B, stopień zgodności: 97%]. Suplementacja kwasem foliowym pacjentów z RZS podczas terapii MTX znacząco redukuje ryzyko nieprawidłowych przemian biochemicznych w obrębie wątroby, skutków ubocznych związanych z układem pokarmowym (np. wymioty, nudności, ból brzucha) oraz ryzyko przerwania terapii MTX (niezależnie od przyczyny)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>przerwania). Podawanie kwasu foliowego w min. dawce 5 mg/tyg. w czasie terapii MTX jest silnie rekomendowane.</p> <p>Brak jest wystarczających dowodów na rekomendacje określające, w którym dniu tygodnia należy podawać kwas foliowy, chociaż w przeważającej liczbie badań klinicznych unikano suplementacji kwasem foliowym w dniu podawania dawki MTX.</p> <hr/> <p>*Poziomy dowodów: I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności; II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. Stopnie rekomendacji: A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad (zdarzenia niepożądane, koszty, ...), opcjonalne; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie niezalecane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy niezalecane Atkins D, Best D, Briss PA et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004;328:1490.</p>

BHPR - British Health Professionals in Rheumatology; **BSR** - British Society of Rheumatology; **EULAR** - European League Against Rheumatism.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania kwasu foliowego u pacjentów leczonych metotreksatem. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21.01.2019 w bazach medycznych Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) i Cochrane Library (CENTRAL). Jako datę odcięcia przyjęto dzień 12.03.2016 r., tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie BOR.434.6.2016.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: schorzenia reumatyczne – u pacjentów leczonych metotreksatem.

Interwencja: kwas foliowy (acidum folicum).

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu foliowego w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania nierandomizowane, jednoramienne, badania obserwacyjne.

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

3.1.1. Opis badań włączonych do analizy

Do przeglądu systematycznego włączono 3 publikacje:

- Kameyama 2017 – badanie retrospektywne
- Koh 2016 – wieloośrodkowe, przekrojowe badanie kohortowe
- Mori 2016 - badanie retrospektywne

Tabela 3. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Kameyama 2017 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	Cel: Wpływ wielkości dawki kwasu foliowego na skuteczność i bezpieczeństwo terapii metotreksatem oraz hepatotoksyczność u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RA) zdiagnozowanych przez Bohsei Pharmacy, Isehara, w Japonii Rodzaj badania: retrospektywne Interwencja: I grupa pacjentów: MTX > 8 mg/tydzień wraz z > 5 mg / tydzień kwasu foliowego MTX > 8 mg/tydzień wraz z ≤ 5 mg / tydzień kwasu foliowego II grupa pacjentów: MTX ≤ 8 mg/tydzień wraz z > 5 mg / tydzień kwasu foliowego MTX ≤ 8 mg/tydzień wraz z ≤ 5 mg / tydzień kwasu foliowego Okres obserwacji: od stycznia do maja 2015 r. –skuteczność terapii, od czerwca do sierpnia 2015 r. - bezpieczeństwo terapii	Kryteria włączenia: Pacjenci z zdiagnozowanym RA (rozpoznanie choroby przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Japan College of Rheumatology 2014, które powstały na podstawie 2010 ACR / EULAR Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis), leczeni metotreksatem (MTX) wraz z suplementacją kwasem foliowym (FA). Kryteria wyłączenia: Brak Liczebność populacji: 145 pacjentów, (I grupa -66, II grupa 79) leczonych ambulatoryjnie z trzech szpitali	-skuteczność metotreksatu (poziom białka C-reaktywne, wskaźnik opadania erytrocytów, stężenie metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej) - działania niepożądane (stężenie aminotransferazy asparaginianowej i aminotransferazy alaninowej)
Koh 2016	Cel: porównanie tolerancji metotreksatu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) leczonych w Sarawak General Hospital, Miri Hospital and Tuanku	Kryteria włączenia:	I rzędowe: - częstość występowania działań niepożądanych

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Ja'afar Hospital, stosującymi dwa różne schematy suplementacji kwasem foliowym (FA).</p> <p>Rodzaj badania: wieloośrodkowe, przekrojowe badanie kohortowe,</p> <p>Interwencja:</p> <p>I grupa pacjentów (Sarawak General Hospital, Miri Hospital): MTX 13,54 mg/tydzień (średnia) wraz z 5 mg / tydzień kwasu foliowego dzień po terapii MTX (metotreksat).</p> <p>II grupa pacjentów (Szpital Tuanku Ja'afar): MTX 13,81 mg/tydzień (średnia) wraz z 30 mg / tydzień kwasu foliowego. Pacjentom podawano kwas foliowy w dawce 5 mg na dobę, z wyjątkiem dnia, w którym przyjmowali oni MTX (łącznie 30 mg / tydzień)</p> <p>Okres rekrutacji do badania: od 1 kwietnia do 30 czerwca 2014</p>	<p>-zdiagnozowane z RA na podstawie kryteriów American College z 1987 roku</p> <p>- powyżej 18 lat</p> <p>- leczenie MTX wraz z suplementacją FA</p> <p>Kryteria wyłączenia:</p> <p>- występowanie w przeszłości takich chorób jak: choroba przewodu pokarmowego (choroba wrzodowa żołądka, zapalenie żołądka, zespół refluksowy przełyku), choroba wątroby (wirusowe zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby i alkoholowa choroba wątroby), hematologiczne choroby powodujące cytopenię, mieszane zaburzenie tkanki łącznej i zespół nakładania się.</p> <p>Liczebność populacji: N = 240 (dwie grupy pacjentów po 120 osób)</p>	<p>ze strony żołądka i jelit w przypadku przyjmowania MTX z suplementacją kwasem foliowym</p> <p>II rzędowe:</p> <p>-odstawienie MTX ze względu na toksyczność terapii</p>
<p>Mori 2016</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Hospital Organization (NHO) w Japonii</p>	<p>Cel: zbadanie czynników wpływających na rozwój i nasilenie mielosupresji związanej z podawaniem MTX u pacjentów z RA</p> <p>Rodzaj badania: retrospektywne z historyczną grupą kontrolną</p> <p>Interwencja:</p> <p>grupa badana: MTX (średnia) 5,7 mg/tydzień + kwas foliowy (podawany 42,5% pacjentom)</p> <p>grupa kontrolna: MTX (średnia) 7,3 mg/tydzień + kwas foliowy podawany 100% pacjentom</p> <p>Okres obserwacji:</p> <p>od 1 lutego 2005-listopada 2014 (jeśli w okresie obserwacji u pacjenta rozwinęła się mielosupresja, to był włączany do badania)</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>-pacjenci z RA i stwierdzoną mielosupresją* z powodu leczenia MTX zarejestrowani w jednym z następujących szpitali: NHO Kumamoto Saishunsou National Hospital, NHO National Kumamoto Medical Center; Institute of Rheumatology, Zenjinkai Shimino-Mori Hospital; Kumamoto City Hospital; Yoshitama Clinic for Rheumatic Diseases; Clinical Research Center, NHO National Nagasaki Medical Center; Rheumatic and Collagen Disease Center, Sasebo Chuo Hospital.</p> <p>- powyżej 18 lat</p> <p>Kryteria wyłączenia:</p> <p>- pacjenci z mielosupresją, spowodowaną innymi przyczynami</p> <p>Liczebność populacji:</p> <p>N = 40 (pacjenci z mielosupresją spowodowaną leczeniem MTX, Grupa kontrolna N=120 (pacjenci bez mielosupresji leczeni MTX)</p> <p>*Mielosupresja została zdefiniowana jako co najmniej jeden z następujących stanów: leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość.</p>	<p>-nasilenie cytopenii</p> <p>- rozwój mielosupresji związanej z przyjmowaniem MTX</p> <p>- nasilenie mielosupresji*</p>

3.1.2. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Koh 2016

Skuteczność

Stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic odnośnie działań niepożądanych (żołądkowo-jelitowe, zapalenia wątroby, płucne i zakażenie) związanych z przyjmowaniem MTX między badanymi grupami (14,2 vs do 22,5%, P = 0,523). Brak było także istotnych statystycznie różnic pomiędzy 2 grupami w przypadku: nietolerancji terapii MTX zmierzonej za pomocą skali MISS ≥ 6 (methotrexate intolerance severity score) (0 vs 4,2%, P = 0,060) i ilości osób przerywających leczenie MTX (6,7 vs 13,3%, P = 0,085). Jednakże młodszy pacjenci byli bardziej podatni na dolegliwości żołądkowo-jelitowe spowodowane terapią MTX [OR = 1,05, P = 0,006] i wszelkie inne działania uboczne MTX (OR = 1,04, P = 0,015). Pozostałe cechy charakterystyki wyjściowej pacjentów włączonych do badania nie miały wpływu na tolerancję ani na częstość odstawiania MTX.

Pacjenci z RA otrzymujący 5 mg tygodniowej suplementacji kwasem foliowym mieli niższy wynik DAS28 (Disease Activity Score) w porównaniu z pacjentami otrzymujących tygodniowo 30 mg kwasu foliowego [3,44 (1,10) vs 3,85 (1,40), $P = 0,014$, 95% CI -0,741, -0,084]. TJC (liczba bolesnych stawów), a także wynik w skali wzrokowo-analogowej (VAS) był również niższy u pacjentów stosujących kwas foliowy w dawce 5 mg/tydzień i wynosił odpowiednio (1,71 vs 3,41, $P = 0,003$, 95% CI -2,811, -0,589) i (26 vs 37, $P < 0,001$, 95% CI -1,598, -0,535). Ze względu na obecność wielu czynników zakłócających, które mogą potencjalnie wpływać na wynik DAS28, zastosowano analizę wielokrotnej regresji, aby przewidzieć wynik DAS28 w oparciu o dawkę kwasu foliowego, dawkę prednizolonu, dawkę metotreksatu i stosowanie leków biologicznych. Przeprowadzona analiza regresji dowiodła związku pomiędzy dawką kwasu foliowego, dawką prednizolonu i dawką metotreksatu, $F(3, 236) = 19,600$, $P < 0,001$, $R^2 = 0,189$. Nie stwierdzono zależności pomiędzy zastosowaniem leków biologicznych a wynikiem w skali DAS 28 ($P = 0,557$). Suplementacja kwasem foliowym w dawce 30 mg tygodniowo wiązała się przyrostem wyniku w skali DAS28 o 0,693 ($P < 0,001$, 95% CI 0,360, 1,025).

Tabela 4. Skuteczność metotreksatu

	5 mg 1 day after MTX n=120	5 mg daily except on the day of MTX n=120	P-value	95% CI
DAS-28 score, mean (SD)	3.44 (1.10)	3.85 (1.40)	0.014*	-0.741, -0.084
TJC, mean (SD)	1.71 (3.86)	3.41 (4.82)	0.003*	-2.811, -0.589
SJC, mean (SD)	1.52 (2.40)	1.49 (2.05)	0.919*	-0.540, 0.599
VAS, mean (SD)	26 (18)	37 (23)	<0.001*	-1.598, -0.535

DAS28 - (Disease Activity Score), **VAS**- skala wzrokowo-analogowa, **TJC** - (liczba bolesnych stawów), **SJC** - liczba obrzękniętych stawów, **MTX** - metotreksat

Wnioski autorów

Suplementacja kwasem foliowym w dawce 5 i 30 mg / tydzień była związana z podobną tolerancją metotreksatu u pacjentów z RA. Jednak suplementacja kwasem foliowym w dawce 30 mg / tydzień wiązała się z mniejszą skutecznością metotreksatu w porównaniu z dawką 5 mg / tydzień.

Mori 2016

Skuteczność

Spośród 40 pacjentów leczonych niskimi dawkami MTX u 31 (77,5%) pacjentów mielosupresją była spowodowana pancytopenią, u 8 (20%) podwójną cytopenią (ang. bicytopenia) (trzy przypadki leukopenii i trombocytopenii, trzy przypadki leukopenii i niedokrwistości, dwa przypadki trombocytopenii i niedokrwistości), a u 1 pacjenta (2,5%) neutropenią. Ciężką pancytopenię zaobserwowano u 12 z 31 pacjentów (38,7%). Pacjenci z 4. stopnia ciężkością działań niepożądanych stanowili: 39,5% przypadków leukopenii, 38,9% przypadków małopłytkowości oraz 27,8% przypadków niedokrwistości. Trzydziestu siedmiu pacjentów (92,5%) rozwinęło neutropenię, z czego u 16 (43,2%) zdiagnozowano ciężką neutropenię (odpowiadającą 4 stopniowi ciężkości). U dziewięciu pacjentów liczba neutrofilii wynosiła poniżej $100/\text{mm}^3$, z czego u pięciu z nich liczba neutrofilii była równa zero.

U większości pacjentów z mielosupresją obserwowano hipalbuminemię i niewydolność nerek (odpowiednio u 95% i 90%). U około połowy pacjentów wystąpiło gwałtowne pogorszenie czynności nerek. U pięciu pacjentów stwierdzono hepatotoksyczność na początku występowania mielosupresji, ale w żadnym przypadku nie doszło do niewydolności wątroby. U żadnego pacjenta nie stwierdzono toksyczności płucnej, a mianowicie śródmiąższowego zapalenia płuc. Połowie przypadków towarzyszyły powikłania chorobami zakaźnymi, powodując u 11 pacjentów sepsę.

Trzech pacjentów poddano hemodializie. U wszystkich tych pacjentów wystąpiła neutropenia i trombocytopenia o stopniu nasilenia 4 w przeciągu jednego miesiąca. Tygodniowe zalecane dawki MTX były bardzo małe, w zakresie od 2 do 4 mg. Po wprowadzeniu terapii MTX nastąpiło gwałtowne pogorszenie funkcji nerek u ww. pacjentów.

Pomimo intensywnego dożylnego leczenia antybiotykami, leukoworyną, czynnikiem stymulującym kolonie granulocytów i transfuzjami z produktów krwiopochodnych, pięciu pacjentów zmarło z powodu posocznicy. Wśród śmiertelnych przypadków czterech pacjentów miało ciężką pancytopenię z 4. stopnia neutropenią i trombocytopenią. Jeden z pacjentów miał podwójną cytopenię (niedokrwistość 3 stopnia i małopłytkowość 4 stopnia). Choroba tego pacjenta była powikłana rozlaną wewnątrznaczyniową koagulacją. Dwóch pacjentów otrzymało tylko w sumie 4-6 mg MTX (przypadek 1 pacjent poddawany hemodializie - dwie dawki 2 mg, przypadek 2-pojedyncza dawka 6 mg).

Brak suplementacji kwasem foliowym i poziom albuminy w surowicy były znacząco związane z ciężkością pancytopenii (odpowiednio lekka pancytopenia vs ciężka pancytopenia: 57,9% vs 8,3%, $p=0,008$;

3,1 g/dl vs 2,3 g/dl, $p=0,001$). Nie było różnic w dawkach MTX przepisanych dla obu grup. U pacjentów z ciężką pancytopenią częściej występowały choroby zakaźne (31,6% vs 83,3%, $p=0,009$) i sepsa (5,3% vs 75%, $p<0,001$). Zgony obserwowano tylko u pacjentów z ciężką pancytopenią.

Porównanie pacjentów, u których rozwinęła się ciężka neutropenia z pacjentami, u których nie wystąpiła ciężka neutropenia wykazało, iż brak suplementacji kwasem foliowym i stężenie albuminy w osoczu były istotnymi czynnikami wpływającymi na ciężkość choroby (odpowiednio nieciężka neutropenia vs ciężka neutropenia: 66,7% vs 18,8%, $p=0,007$, 3,2 g/dl vs 2,5 g/dl, $p=0,003$). Ponadto pojawienie się ciężkiej neutropenii było bardziej prawdopodobne w ciągu pierwszych dwóch miesięcy niż lekkiej neutropenii (9,5% vs 56,3%, $p=0,003$). Dawki MTX przyjmowane przez pacjentów z ciężką neutropenią były statystycznie istotnie niższe niż u pacjentów z nieciężką neutropenią (6,6 mg/tydzień vs 4,6 mg/tydzień, $p=0,002$). Powikłania poinfekcyjne i powikłania spowodowane posocznicą częściej występowały u pacjentów z ciężką neutropenią niż u pacjentów bez ciężkiej neutropenii (odpowiednio 33,3% vs 75%, $p=0,02$, 9,5% vs 50%, $p=0,009$). Wszystkie przypadki śmiertelne obserwowano u pacjentów z ciężką neutropenią.

Wnioski autorów

Stężenie albuminy w surowicy i suplementacja kwasem foliowym były istotnie związane z nasileniem pancytopenii i neutropenii. Pomimo tego, że zmniejszona czynność nerek i jednoczesne przyjmowanie leków były najistotniejszymi czynnikami ryzyka rozwoju mielosupresji, miały one mniejszy wpływ na stopień zaawansowania choroby. U pacjentów leczonych niskimi dawkami MTX mielosupresja występowała w różnym okresie leczenia, ciężka neutropenia była częściej obserwowana we wczesnym okresie terapii. Nasilenie choroby nie zależało od wielkości dawek MTX u pacjentów leczonych niskimi dawkami MTX.

3.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Kameyama 2017

Mediana (zakres) dawek metotreksatu u pacjentów wynosiła 8 (2-16) mg/tydzień, a liczba pacjentów otrzymujących mniej lub więcej niż 8 mg/tydzień metotreksatu wynosiła odpowiednio 299 (59,6%) i 203 (40,4%). Wszystkim 502 pacjentom przepisano kwas foliowy, a 421 z nich (83,9%) otrzymało 5 mg/tydzień lub mniej. Odsetki pacjentów otrzymujących 7, 10, 15, 20 i 25 mg / tydzień lub więcej kwasu foliowego wynosiły odpowiednio 0,6; 13,7; 0,8; 0,2 i 0,8%, odsetek pacjentów otrzymujących więcej niż 5 mg/tydzień kwasu foliowego wynosił 16,1%.

Mediana dawki metotreksatu u wszystkich pacjentów w badaniu wynosiła 8 mg/tydzień. U pacjentów leczonych niższymi dawkami metotreksatu (≤ 8 mg/tydzień) kwas foliowy w dawkach przekraczających 5 mg/tydzień przepisywano 50 z 299 pacjentów. Natomiast u pacjentów leczonych wyższymi dawkami (> 8 mg/tydzień) dawki metotreksatu, kwas foliowy w dawkach większych niż 5 mg/tydzień był przepisywany 31 z 203 pacjentów. Częstość stosowania wyższych dawek kwasu foliowego nie była statystycznie istotna między podgrupami ($P = 0,664$).

Wartości CRP (białko C-reaktywne), ESR (wskaźnik opadania erytrocytów) i MMP3 (metaloproteinaza macierzy zewnątrzkomórkowej) zbadano odpowiednio u 128, 65 i 84 pacjentów. Częstość występowania pacjentów wykazujących nieprawidłową wartość stężenia CRP ($> 0,3$ mg/dL) nie różniła się istotnie pomiędzy osobami przyjmującymi wyższe (> 5 mg/tydzień) i niższe (≤ 5 mg / tydzień) dawki kwasu foliowego ($P = 0,219$). Ilość pacjentów z nieprawidłowymi wartościami ESR (> 7 mm/h dla mężczyzn i > 16 mm/h dla kobiet) nie różniła się istotnie pomiędzy grupami pacjentów przyjmującymi wyższe (> 5 mg/tydzień) i niższe (≤ 5 mg / tydzień) dawki kwasu foliowego ($P = 0,939$). Także ilość pacjentów z nieprawidłowymi stężeniami MMP3 w surowicy (> 121 ng/ml dla mężczyzn i > 60 ng/ml dla kobiet) nie różniła się znacząco pomiędzy osobami przyjmującymi wyższe (> 5 mg/tydzień) i niższe (≤ 5 mg/tydzień) dawki kwasu foliowego ($P = 0,832$). Stężenie AST (aminotransferaza asparaginianowa) i ALT (aminotransferaza alaninowa) w surowicy badano odpowiednio u 124 i 125 pacjentów w celu monitorowania działań niepożądanych metotreksatu. Nieprawidłowe stężenia AST w surowicy (> 34 j.m./l) u pacjentów nie różniły się istotnie pomiędzy pacjentami przyjmującymi wyższe (> 5 mg/tydzień) i niższe (≤ 5 mg/tydzień) dawki kwasu foliowego ($P = 0,182$). Podobnie nieprawidłowe stężenia ALT w surowicy (> 46 j.m./l) nie różniły się istotnie pomiędzy podgrupami ($P = 0,455$).

Zależność pomiędzy dawkami kwasu foliowego a wynikami pacjentów w podgrupach pacjentów leczonych metotreksatem

145 pacjentów z trzech szpitali podzielono na dwie podgrupy zgodnie ze wartością mediany dawki metotreksatu (8 mg / tydzień). Skuteczność kliniczną i częstość występowania działań niepożądanych metotreksatu porównano u pacjentów leczonych wyższymi dawkami (> 5 mg/tydzień) i niższymi dawkami kwasu foliowego (≤ 5 mg/tydzień), zarówno u pacjentów przyjmujących wysokie (> 8 mg/tydzień; $n = 66$) jak i niskie dawki (≤ 8 mg / tydzień; $n = 79$), metotreksatu. Porównywane grupy pacjentów nie różniły się istotnie pod względem cech demograficznych.

W grupie otrzymującej metotreksat w dużych dawkach (> 8 mg / tydzień) częstość występowania nieprawidłowych stężeń w surowicy badanych paramentów (CRP, ESR, MMP3) nie różniła się istotnie pomiędzy pacjentami przyjmującymi wyższe (> 5 mg/tydzień) i niższe (\leq 5 mg / tydzień) dawki kwasu foliowego. Dane nt. poziomu CRP uzyskano od 58 z 66 pacjentów. Częstość występowania pacjentów wykazujących nieprawidłowe stężenie CRP (> 0,3 mg/dL) nie różniła się istotnie pomiędzy pacjentami stosującymi wyższą (> 5 mg/tydzień) a niższą (\leq 5 mg /tydzień) dawkę kwasu foliowego (P = 0,256). Dane nt. ESR uzyskano od 28 pacjentów. Częstość występowania pacjentów z nieprawidłowymi wartościami ESR (> 7 mm/h dla mężczyzn i > 16 mm/h dla kobiet) nie różniła się istotnie pomiędzy pacjentami stosującymi wyższe (> 5 mg/tydzień) i niższe (\leq 5 mg/tydzień) dawki kwasu foliowego (P = 0,264). Dane nt. MMP3 uzyskano od 35 pacjentów. Częstość występowania pacjentów z nieprawidłowymi wartościami MMP3 (> 121 ng/ml dla mężczyzn i > 60 ng/ml dla kobiet) nie różniła się istotnie pomiędzy pacjentami stosującymi wyższe (> 5 mg/tydzień) i niższe (\leq 5 mg/tydzień) dawki kwasu foliowego (P = 0,782). Stężenia AST i ALT w tej grupie były badane pod kątem monitorowania działań niepożądanych metotreksatu u 55 na 66 pacjentów. Stosunek pacjentów z nieprawidłowymi / prawidłowymi stężeniami AST i ALT w surowicy (odpowiednio > 34 j.m./l i > 46 j.m./l) u pacjentów przyjmujących wyższe (> 5 mg / tydzień) i niższe (\leq 5 mg / tydzień) dawki kwasu foliowego wynosiły odpowiednio 1/12 i 5/37 oraz 0/13 i 2/40, różnice nie były statystycznie znamienne pomiędzy grupami (P = 0,67 i P = 0.324).

W grupie otrzymującej metotreksat w niskich dawkach (\leq 8 mg/tydzień) ilość pacjentów wykazujących nieprawidłową wartość CRP ESR i MMP3 (dane otrzymano od odpowiednio 70, 37 i 49 spośród 79 pacjentów) nie różniła się istotnie pomiędzy pacjentami przyjmującymi wyższe (> 5 mg/tydzień) i niższe (\leq 5 mg/tydzień) dawki kwasu foliowego. Stosunek pacjentów wykazujących nieprawidłowe / prawidłowe stężenie AST u pacjentów przyjmujących wyższe (> 5 mg/tydzień) i niższe (\leq 5 mg/tydzień) dawki kwasu foliowego wynosiły odpowiednio 3/12 i 4/50, różnica między podgrupami nie była statystycznie istotna (P = 0,153). Natomiast, stosunek pacjentów wykazujących nieprawidłowe / prawidłowe stężenia ALT (> 46 j.m./l) w grupie pacjentów stosujących wyższe stężenia kwasu foliowego (> 5 mg/tydzień) wynosił 3/12 i był znacząco wyższy aniżeli w grupie pacjentów przyjmujących niższe (\leq 5 mg/tydzień) dawki kwasu foliowego 2/53 (P = 0,029). Dawki metotreksatu zastosowane w dniu, w którym obserwowano nieprawidłowe stężenie ALT w surowicy wynosiły odpowiednio 4, 6, 6, 8 i 6 mg/tydzień u pięciu pacjentów z nieprawidłowymi stężeniami. Dawki (czas podawania w miesiącach) kwasu foliowego ww. pacjentom wynosiły odpowiednio 10 (2), 10 (11), 10 (5), 3 (22) i 5 mg / tydzień (46 miesięcy).

Wnioski autorów

Skuteczność metotreksatu, którą oceniono na podstawie stężeń CRP w surowicy, wartości ESR i stężeń MMP3, a także działań niepożądanych ocenianych za pomocą stężenia AST i ALT w surowicy, nie różniła się istotnie pomiędzy pacjentami leczonymi kwasem foliowym w dawkach > 5 mg/tydzień oraz pacjentami leczonymi kwasem foliowym w dawkach \leq 5 mg/tydzień. Zastosowanie kwasu foliowego w dawkach w zakresie 2-35 mg/tydzień może nie wpływać w dużym stopniu na skuteczność metotreksatu, jak również na jego hepatotoksyczność u pacjentów z RA. Jednak w grupie pacjentów otrzymujących niższą dawkę metotreksatu (\leq 8 mg / tydzień) częstość występowania względnie wysokiego stężenia ALT była znacząco wyższa w grupie z wyższą dawką kwasu foliowego. Otrzymane wyniki sugerują, że pacjenci z takim schematem podawania metotreksatu i kwasu foliowego wykazują większą tendencję do wystąpienia hepatotoksyczności, co sugeruje zastosowanie większych dawek kwasu foliowego w tej grupie przez lekarzy. Otrzymane wyniki sugerują także, konieczność rozważenia zwiększenia dawki kwasu foliowego natychmiast po pojawieniu się zdarzeń niepożądanych spowodowanych przyjmowaniem metotreksatu. Zastosowanie kwasu foliowego, aby zmniejszyć hepatotoksyczność metotreksatu, w dawkach większych niż 5 mg/tydzień, skutkowało niewielką zmianą występowania hepatotoksyczności w stosunku do stosowania dawek mniejszych niż 5 mg/tydzień. Podsumowując, skuteczność i częstość występowania działań niepożądanych spowodowanych przyjmowaniem metotreksatu nie różniły się zasadniczo pomiędzy pacjentami z RA przyjmującymi mniej niż 5 mg/tydzień kwasu foliowego i pacjentami przyjmującymi kwas foliowy w dawce powyżej 5 mg / tydzień.

Koh 2016

Tygodniowa suplementacja FA zarówno 5mg, jak i 30 mg tygodniowo była dobrze tolerowana i skuteczna u pacjentów z RA leczonych MTX. Nie stwierdzono istotnej różnicy w zakresie działań niepożądanych i przerwania leczenia MTX w obu ramionach. Wykazano, że suplementacja FA zmniejsza skutki uboczne i toksyczność MTX oraz zwiększa okres skutecznego działania MTX. Wyniki badania były zgodne z uprzednio opublikowanymi badaniami, które nie wykazały różnic w tolerancji i częstości odstawienia MTX pomiędzy pacjentami stosującymi wysokie i niskie dawki kwasu foliowego.

3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

Ograniczenia badań włączonych do opracowania

- Badania niskiej jakości – retrospektywne, kohortowe.
- Mała liczba pacjentów biorących udział w badaniach.
- Tylko u niewielkiego odsetka pacjentów suplementacja kwasem foliowym była stosowana (Mori 2016).
- W każdym z badań stosowano inne dawki kwasu foliowego.
- Większość pacjentów z włączonych badań (2 z 3 badań) była pochodzenia azjatyckiego.
- W każdym z badań wpływ suplementacji kwasem foliowym na skuteczność i bezpieczeństwo terapii MTX był mierzony za pomocą innych parametrów.
- Brak informacji o dawce kwasu foliowego przyjmowanego przez pacjentów (badanie Mori 2016).

4. Piśmiennictwo

Badania pierwotne

- Kameyama 2017** Kameyama S, Kase Y, Kurihara S, Yoshida F, Noda M, Iiduka T, Horiguchi M, Sugiyama K, Hirano T. Influence of High-Dose Folic Acid on Methotrexate Efficacies and Safety in Japanese Rheumatoid Arthritis Patients. *Drug Res (Stuttg)*. 2017 Dec;67(12):705-709.
- Koh 2016** Koh KT, Teh CL, Cheah CK, Ling GR, Yong MC, Hong HC, Gun SC. Real-world experiences of folic acid supplementation (5 versus 30 mg/week) with methotrexate in rheumatoid arthritis patients: a comparison study. *Reumatismo*. 2016 Sep 9;68(2):90-6.
- Mori 2016** Mori S, Hidaka M, Kawakita T, Hidaka T, Tsuda H, Yoshitama T, Migita K, Ueki Y. Factors Associated with Myelosuppression Related to Low-Dose Methotrexate Therapy for Inflammatory Rheumatic Diseases. *PLoS One*. 2016 Apr 29;11(4):e0154744.

Wytyczne kliniczne

- BSR/BHPR 2017** Ledingham J, Gullick N, Irving K, Gorodkin R, Aris M, Burke J, Gordon P, Christidis D, Galloway S, Hayes E, Jeffries A, Mercer S, Mooney J, van Leuven S, Galloway J. BSR and BHPR guideline for the prescription and monitoring of non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Dec 1;56(12):2257. https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public [dostęp: 25.01.2019 r.]
- EULAR 2016** Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, Nam J, Ramiro S, Voshaar M, van Vollenhoven R, Aletaha D, Aringer M, Boers M, Buckley CD, Buttgerit F, Bykerk V, Cardiel M, Combe B, Cutolo M, van Eijk-Hustings Y, Emery P, Finckh A, Gabay C, Gomez-Reino J, Gossec L, Gottenberg JE, Hazes JM, Huizinga T, Jani M, Karateev D, Kouloumas M, Kvien T, Li Z, Mariette X, McInnes I, Mysler E, Nash P, Pavlaka K, Poór G, Richez C, van Riel P, Rubbert-Roth A, Saag K, da Silva J, Stamm T, Takeuchi T, Westhovens R, de Wit M, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):960-977. <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/76/6/960.full.pdf> [dostęp: 25.01.2019 r.]

Pozostałe publikacje

- ChPL Ebetrexat** Charakterystyka Produktu Leczniczego Ebetrexat. Aktualizacja: 12.11.2018 r. <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=21728-c> [dostęp: 28.01.2019 r.]
- Komunikat DGL** Komunikat DGL o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, od stycznia do października 2018 r. z 22.01.2019 r. <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.7280.html> [dostęp: 28.01.2019 r.]
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.01.2019 r.
- Opinia Rady Przejrzystości nr 85/2016** Opinia Rady Przejrzystości nr 85/2016 z dnia 23 marca 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną acidum folicum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/073/ORP/U_9_106_20160323_opinia_85_acidum_folicum_off_label.pdf [dostęp: 04.02.2019 r.]
- Raportu nr: BOR-434-6-2016** Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości 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 nr BOR.434.6.2016 „ACIDUM FOLICUM w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: schorzenia reumatyczne u pacjentów leczonych metotreksatem”. Data ukończenia marzec 2016. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/073/ORP/U_9_106_20160323_opinia_85_acidum_folicum_off_label.pdf [dostęp: 04.02.2019 r.]

5. Załączniki

5.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 21.01.2019)

Search	Query	Results
#38	Search (((((Folic Acid[Title/Abstract] OR "Folic Acid"[Mesh])) AND ((Methotrexate[Title/Abstract] OR "Methotrexate"[Mesh])) AND (((((((("Rheumatic Diseases"[Mesh] OR "Arthritis, Juvenile"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Fibromyalgia"[Mesh] OR "Gout"[Mesh] OR "Hyperostosis, Sternocostoclavicular"[Mesh] OR "Osteoarthritis"[Mesh] OR "Polymyalgia Rheumatica"[Mesh] OR "Rheumatic Fever"[Mesh]) Filters: Publication date from 2016/03/12	24
#37	Search (((((Folic Acid[Title/Abstract] OR "Folic Acid"[Mesh])) AND ((Methotrexat[Title/Abstract] OR "Methotrexate"[Mesh])) AND (((((((("Rheumatic Diseases"[Mesh] OR "Arthritis, Juvenile"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Fibromyalgia"[Mesh] OR "Gout"[Mesh] OR "Hyperostosis, Sternocostoclavicular"[Mesh] OR "Osteoarthritis"[Mesh] OR "Polymyalgia Rheumatica"[Mesh] OR "Rheumatic Fever"[Mesh])	251
#36	Search (((((((("Rheumatic Diseases"[Mesh] OR "Arthritis, Juvenile"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Fibromyalgia"[Mesh] OR "Gout"[Mesh] OR "Hyperostosis, Sternocostoclavicular"[Mesh] OR "Osteoarthritis"[Mesh] OR "Polymyalgia Rheumatica"[Mesh] OR "Rheumatic Fever"[Mesh])	222407
#35	Search "Rheumatic Fever"[Mesh]	21140
#33	Search "Polymyalgia Rheumatica"[Mesh]	2419
#30	Search "Osteoarthritis"[Mesh]	57385
#27	Search "Hyperostosis, Sternocostoclavicular"[Mesh]	118
#25	Search "Gout"[Mesh]	11504
#22	Search "Fibromyalgia"[Mesh]	7860
#19	Search "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]	107395
#17	Search "Arthritis, Juvenile"[Mesh]	9876
#15	Search "Rheumatic Diseases"[Mesh]	212699
#11	Search (Methotrexate[Title/Abstract] OR "Methotrexate"[Mesh])	36308
#10	Search Methotrexate [Title/Abstract]	4688
#9	Search "Methotrexate"[Mesh]	36275
#6	Search (Folic Acid[Title/Abstract] OR "Folic Acid"[Mesh])	43449
#5	Search Folic Acid[Title/Abstract]	19981
#4	Search "Folic Acid"[Mesh]	35845

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 21.01.2019)

# ▲	Searches	Results
1	exp folic acid/	49381
2	Folic Acid.ab,kw,ti.	21223
3	1 or 2	52968
4	exp methotrexate/	144493
5	Methotrexate.ab,kw,ti.	54097
6	exp rheumatic disease/	194222
7	exp juvenile rheumatoid arthritis/	17198
8	exp rheumatoid arthritis/	160731
9	exp fibromyalgia/	18225
10	exp gout/	15734
11	exp hyperostosis/	4279
12	exp osteoarthritis/	107028
13	exp rheumatic polymyalgia/	4216
14	exp rheumatic fever/	5057
15	4 or 5	144507
16	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	318982
17	3 and 15 and 16	1502
18	limit 17 to yr="2016"	72

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 21.01.2019)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Folic Acid] explode all trees	3040
#2	(Folic Acid):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3725
#3	#1 or #2	5089
#4	MeSH descriptor: [Rheumatic Diseases] explode all trees	12948
#5	MeSH descriptor: [Arthritis, Juvenile] explode all trees	241
#6	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees	5286
#7	MeSH descriptor: [Fibromyalgia] explode all trees	1107
#8	MeSH descriptor: [Gout] explode all trees	291
#9	MeSH descriptor: [Hyperostosis, Sternocostoclavicular] explode all trees	0
#10	MeSH descriptor: [Osteoarthritis] explode all trees	6063
#11	MeSH descriptor: [Polymyalgia Rheumatica] explode all trees	62
#12	MeSH descriptor: [Rheumatic Fever] explode all trees	175
#13	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12	13056
#14	MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees	3664
#15	(Methotrexate):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8841
#16	#14 or #15	8841
#17	#3 and #13 and #16	89