



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Mesalazyna w wybranych
wskazaniach pozarejestacyjnych**

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

Aneks do raportu nr: BOR.434.30.2016

Data ukończenia: 10 grudnia 2019 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	8
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	8
3.1.1. Opis badań włączonych do analizy.....	8
3.1.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	9
3.1.2.1. Mikroskopowe zapalenie jelit	9
3.1.2.2. Uchyłkowa choroba jelit	17
3.1.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	25
4. Piśmiennictwo	28
5. Załączniki.....	29
5.1. Strategia wyszukiwania publikacji – mikroskopowe zapalenie jelit	29
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji – choroba uchyłkowa jelit	31

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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr OT.434.30.2016, na podstawie którego zostały wydane niżej przedstawione opinie Rady Przejrzystości:

Tabela 1. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Opinie RK/RP
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 21/2017 z dnia 23 stycznia 2017 roku*</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną mesalazinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p><u>Mikroskopowe zapalenie jelita</u></p> <p>Stosowanie mesalazyny w m kroskopowym zapaleniu jelita jest w niektórych sytuacjach klinicznych alternatywną terapią do budesonidu. Terapia budesonidem jest skuteczniejsza, ale nie zawsze możliwa do zastosowania.</p> <p>Zamiast mesalazyny można podawać sulfasalazynę, która jest jednak bardziej toksyczna i wymaga kontrolowania czynności szp ku.</p> <p>Zidentyfikowano badania kliniczne i retrospektywne wskazujące na możliwość podawania mesalazyny u pacjentów z m kroskopowym zapaleniem jelita, jako terapia trzeciego rzutu, gdy inne metody leczenia okazały się nieskuteczne lub istnieją przeciwwskazania do ich zastosowania.</p> <p>Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego (American Gastroenterological Association AGA 2016) wskazują, że podawanie mesalazyny zalecane jest warunkowo jako potencjalna druga linia leczenia u pacjentów, u których podanie budesonidu jest niemożliwe.</p> <p>Wytyczne Hiszpańskiej Grupy ds. Mikroskopowego Zapalenia Jelita Grubego (Grupo Espanol de Colitis Microscopica- GECM 2015) zalecają tylko podawanie budesonidu, nie wymieniają mesalazyny.</p> <p>European Microscopic Colitis Group (2012) rekomenduje stosowanie mesalazyny w drugiej linii leczenia u pacjentów, którzy nie reagują na budesonid.</p> <p>Analizę skuteczności i bezpieczeństwa oparto na jednym przeglądzie systematycznym (Pardi 2016) i 2 opisach przypadków (Moeser 2015, Wada 2016).</p> <p>W porównaniu z budesonidem mesalazyna okazała się mniej skuteczna w leczeniu kolagenowego zapalenia jelita grubego (ocena odpowiedzi klinicznej i histopatologicznej) (Mieh ke 2014). Nie wykazano znamienych statystycznie różnic w zakresie występowania działań niepożądanych.</p> <p>W porównaniu mesalazyny z beklometazonem w leczeniu zapalenia limfocytowego jelita grubego nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w zakresie odpowiedzi klinicznej i odpowiedzi histologicznej (Latella 2010). Nie stwierdzono działań niepożądanych w żadnej z badanych grup objętych badaniem klinicznym.</p> <p>W przeglądzie (Nyhlin 2006) wskazano, że mesalazyna jest powszechnie stosowana w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelita. Odnalezione badania to głównie badania retrospektywne i badania kliniczne bez grupy kontrolnej. W badaniach retrospektywnych mesalazyna wykazywała skuteczność u 21-50% chorych z zapaleniem kolagenowym i zapaleniem limfocytowym.</p> <p>Powyższe dane potwierdzają, że mesalazyna nie stanowi leku pierwszego wyboru, ale może być przydatna jako dodatkowa opcja w niektórych sytuacjach klinicznych.</p> <p><u>Uchyłkowa choroba jelit</u></p> <p>Zidentyfikowano badania kliniczne i prospektywne wskazujące na możliwość podawania mesalazyny w uchyłkowej chorobie jelit u pacjentów, u których stosowanie odpowiedniego postępowania dietetycznego, niewchłanianego antybiotyku (rifaksiminy) i/lub leków rozkurczowych, czy przeciwcholinergicznych okazało się nieskuteczne. Leczenie różnicuje się w zależności od stadium i stopnia zaawansowania choroby. W dostępnych rekomendacjach opinie w tym zakresie są podzielone.</p> <p>Podawanie mesalazyny jest interwencją rekomendowaną w wytycznych postępowania klinicznego w Polsce. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Polskie Towarzystwo Chirurgów Polskich PTG 2015 przewidują możliwość stosowania mesalazyny w leczeniu niepowikłanej objawowej choroby uchyłkowej okrężnicy, zwracając uwagę, że mesalazyna wpływa na redukcję nasilenia nawrotowego bólu.</p> <p>W dwóch opracowaniach (Tursi 2016, Consensus Statement from the 2nd International Symposium on Diverticular Disease oraz SICCR 2015, Italian Society of Colon and Rectal Surgery) wskazano na potencjalną skuteczność mesalazyny w zmniejszeniu nasilenia objawowej niepowikłanej choroby uchyłkowej jelit.</p> <p>Żadne z wytycznych nie zalecają stosowania mesalazyny w prewencji nawrotów zapalenia uchyłków, ze względu na brak jednoznacznych dowodów potwierdzających jej skuteczność.</p>

Nr i data wydania	Opinie RK/RP
	<p>Analizę skuteczności i bezpieczeństwa oparto na w przeglądach systematycznych (Pichio 2016 , Strate 2016), w których oceniano skuteczność mesalazyny w leczeniu objawowej niepowikłanej choroby uchyłkowej jelita grubego oraz w zapobieganiu rozwojowi zapalenia uchyłków.</p> <p>Oceniany w badaniach stopień zmniejszenia nasilenia objawów (Picchio 2016) był zawsze wyższy względem innych technologii medycznych.</p> <p>W ocenie skuteczności mesalazyny vs. placebo w populacji pacjentów, u których stwierdzono ostre niepowikłane zapalenie uchyłków jelita, istotną statystycznie skuteczność odnotowano jedynie dla schematów opartych na mesalazynie w porównaniu do braku leczenia w odniesieniu do chorych z umiarkowaną/ciężką postacią choroby.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 4/2015 z dnia 12 stycznia 2015 roku**</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków substancję czynną mesalazynum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. mikroskopowe zapalenie jelita; uchyłkowa choroba jelit.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Stosowanie mesalazyny w przypadkach mikroskopowego zapalenia jelita jest traktowane jako alternatywna metoda terapeutyczna, choć mniej skuteczna od budezonidu. Skuteczność mesalazyny w tym wskazaniu potwierdzono w badaniach klinicznych i badaniach retrospektywnych.</p> <p>Zidentyfikowano również badania kliniczne i prospektywne uzasadniające podawanie mesalazyny w uchyłkowej chorobie jelit u chorych, u których nieskuteczne było postępowanie dietetyczne, stosowanie niwchłanialnego antybiotyku i/lub leków rozkurczowych, a także przeciwcholinergicznym. Wykazano, że ciężkość objawów choroby z tendencją do mikrokrwawień, rytm wypróżnień i ryzyko nawrotu lub zaostrzenia się objawów chorobowych, zmniejsza się po zastosowaniu tej technologii. W dostępnych rekomendacjach opinie w tym zakresie są jednak podzielone. Rada w swoim stanowisku kierowała się pozytywną opinią krajowego eksperta.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 280/2013 z dnia 30 września 2013 roku w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje: mesalazyna, sulfasalazyna, budezonid w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego***</p>	<p>Rada Przejrzystości <u>uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje: mesalazyna i budezonid</u>, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w charakterystyce produktu leczniczego tj.: stosowanie mesalazyny w zapaleniu jelita grubego u dzieci do 6 r.ż. (ograniczonym jedynie do choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego), w m kroskopowym zapaleniu jelita;stosowanie budezonidu w mikroskopowym zapaleniu jelita.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje: mesalazyna i sulfasalazyna, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w charakterystyce produktu leczniczego tj.: stosowanie mesalazyny w chorobie uchyłkowej jelit; stosowanie sulfasalazyny w mikroskopowym zapaleniu jelita, chorobie uchyłkowej jelit.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Skuteczność mesalazyny w indukcji remisji w nieswoistym zapaleniu jelita grubego u dzieci (chorobie Crohna i wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego) potwierdzono w randomizowanym badaniu klinicznym. Podawanie mesalazyny jest rekomendowane m.in. przez National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Europejską Organizację ds. Choroby Crohna i Zapalenia Jelita oraz Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii Dziecięcej, Hepatologii i Żywienia.</p> <p>Skuteczność mesalazyny w leczeniu m kroskopowego zapalenia jelita wykazano w badaniu klinicznym i badaniach retrospektywnych. Mesalazyna może stanowić alternatywę terapeutyczną, gdy inne metody leczenia okażą się niewystarczająco skuteczne. Jest interwencją rekomendowaną w wytycznych postępowania klinicznego w Polsce.</p> <p>Skuteczność mesalazyny w leczeniu i utrzymaniu remisji choroby uchyłkowej jelit potwierdzono w ki kunastu badaniach klinicznych i kilku badaniach prospektywnych. Jest interwencją rekomendowaną w wytycznych postępowania klinicznego w Polsce.</p> <p>Stosowanie budezonidu w m kroskopowym zapaleniu jelita jest terapią z wyboru. Jest jedyną metodą leczenia tej choroby, która została dokładnie przebadana w randomizowanych badaniach kontrolowanych. Jest interwencją rekomendowaną w wytycznych postępowania klinicznego w Polsce i przez konsultantów duńskich.</p> <p>Nie odnaleziono żadnych badań wtórnych, które dotyczyłyby stosowania sulfasalazyny w chorobie uchyłkowej jelit.</p> <p>Efektywność kliniczna sulfasalazyny w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelit opiera się na badaniach retrospektywnych o słabej jakości. W badaniach udowodniono skuteczność sulfasalazyny u części pacjentów. Stosowaniu sulfasalazyny często towarzyszą działania niepożądane.</p>

* <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/4841-zlecenie-009-2017> [dostęp: 25.11.2019 r.]

** <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/3756-zlecenie-288-2014> [dostęp: 25.11.2019 r.]

*** raport nr OT.434.30.2016

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 ocenianych technologii medycznych.

2. Rekomendacje kliniczne

Dokonano aktualizacji wytycznych praktyki klinicznej przedstawionych w poprzednim raporcie Agencji dot. oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych mesalazyny we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego - „Mesalazyna w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych” (Nr: BOR.434.30.2016).

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Bazę informacji naukowej PubMed (zastosowano słowa kluczowe dotyczące rodzaju publikacji i jednostki chorobowej: zgodne z załącznikiem 5.1. „Strategia wyszukiwania publikacji”);
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE);
- Trip (<https://www.tripdatabase.com/>);

oraz strony internetowe następujących polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:

- American College of Gastroenterology (ACG);
- American Gastroenterological Association (AGA);
- Asia Pacific Association of Gastroenterology (APAGE);
- British Society of Gastroenterology (BSG);
- Canadian Association of Gastroenterology (CAG);
- European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition (EAGEN);
- European Crohn’s and Colitis Organisation (ECCO);
- European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN);
- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG-E);
- United European Gastroenterology (UEG);
- World Gastroenterology Organization (WGO).

Wyszukiwanie przeprowadzono 22.11.2019 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dwie wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania terapeutycznego w terapii choroby uchyłkowej jelit (AMG 2019 i RSGH 2018). Dodatkowo odnaleziono informację, iż wytyczne NICE dotyczące leczenia choroby uchyłkowej jelit zostaną opublikowane 27 listopada 2019 r. Wytyczne te opracowano po dacie ich publikacji. Nie odnaleziono wytycznych dot. leczenia mikroskopowego zapalenia jelit.

Wytyczne NICE 2019 wskazują, iż nie należy podawać aminosalicylanów lub antybiotyków w celu zapobiegania nawrotom ostrego zapalenia uchyłków. Dla pozostałych postaci choroby uchyłkowej nie odniesiono się do stosowania mesalazyny.

W rekomendacjach meksykańskich (AMG 2019) wskazuje się, iż mesalazyna może poprawić zarówno objawy, jak i częstość nawrotów objawowej niepowikłanej choroby uchyłkowej, a także, iż niektóre schematy leczenia stosowane długoterminowo, które obejmują rifaksyminę alfa i mesalazynę zmniejszają możliwość wystąpienia nowych objawów ostrego zapalenia uchyłków w porównaniu z mesalazyną stosowaną w monoterapii. Siłę przedstawionych rekomendacji określono jako słabą.

Rumuńskie wytyczne (RSGH 2018) podkreślają, że mesalazyna (5-ASA) stosowana w monoterapii zapewnia złagodzenie objawów podczas leczenia choroby uchyłkowej jelit lub zapobiega atakom i/lub nawrotom ostrego zapalenia uchyłków. Siłę rekomendacji określono na poziomie B, zgodnie z metodologią GRADE.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Dodatkowo pod tabelką przytoczono podsumowanie najważniejszych rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej przedstawionych w raporcie nr: BOR.434.30.2016.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Uchyłkowa choroba jelit	
<p>NICE 2019 (Anglia) <u>Źródło finansowania:</u> NICE</p>	<p>Wytyczne dotyczą diagnozy i leczenia choroby uchyłkowej jelit u pacjentów powyżej 18 roku życia.</p> <p><u>Choroba uchyłkowa jelit, leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie należy oferować pacjentom z chorobą uchyłkową jelit antybiotyków. • Należy rekomendować pacjentom unikania stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych i analgetyków opioidowych, jeżeli jest to tylko możliwe, ze względu na to, iż mogą one zwiększać ryzyko perforacji uchyłka. • Należy zalecić/wskazać pacjentom: <ul style="list-style-type: none"> ○ Że korzyści ze zwiększenia podaży błonnika w diecie ujawniają się po kilku tygodniach ich stosowania.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Należy utrzymać stosowanie diety bogatej w błonnik, jeżeli jest ona dobrze tolerowana ● Należy rozważyć zastosowanie środków przeczyszczających zwiększających objętość stolca, jeżeli dieta bogata w błonnik jest nieakceptowalna, a także gdy występuje uporczywa biegunka lub uporczywe zaparcia. ● Należy rozważyć proste środki przeciwbólowe, np. paracetamol, w razie potrzeby, jeśli dana osoba odczuwa ciągły ból brzucha. ● Należy rozważyć leki przeciwskurczowe, jeżeli występują skurcze brzucha. <p><u>Nawracająca choroba uchyłkowa jelit</u> Komitet nie był w stanie wydać zaleceń dotyczących praktyki w tej dziedzinie.</p> <p><u>Ostre zapalenie uchyłków</u> Niechirurgiczne leczenie ostrego zapalenia uchyłków:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Dla osób z ostrym zapaleniem uchyłków, które są ogólnie zdrowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ Rozważ strategię leczenia bez antybiotyków; ○ Zaoferuj proste środki przeciwbólowe, np. paracetamol. ● Zaoferuj strategię leczenia opartą na antybiotykach, jeżeli osoba cierpiąca na ostre zapalenie uchyłków jest w złym ogólnym stanie zdrowia, jest poddana terapii immunosupresyjnej lub występują u niej znaczące choroby współtowarzyszące. ● Zaoferuj antybiotyki w postaci doustnej osobom, u których występuje ostre zapalenie uchyłków w ogólnym złym stanie zdrowia i niespełnione są kryteria skierowania w przypadku podejrzenia powikłanego ostrego zapalenia uchyłków. ● Należy zaoferować antybiotyki podawane w postaci dożylniej osobom przyjętym do ośrodków specjalistycznych (ang. secondary care) z podejrzeniem powikłanego ostrego zapalenia uchyłków. <p><u>Nawracające ostre zapalenie uchyłków</u> Nie należy podawać aminosalicylanów lub antybiotyków w celu zapobiegania nawrotom ostrego zapalenia uchyłków.</p>
<p>AMG 2019 (Meksyk) <u>Źródło finansowania:</u> Brak finansowania zewnętrznego. Przedstawiono konflikty interesów autorów</p>	<p>Dokument stanowi konsensus nt. diagnozy i leczenia choroby uchyłkowej jelita grubego. Wytyczne oparto na przeglądzie systematycznym literatury i konsensusie eksperckim. Zastosowano metodę Delphi*. <u>Leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Mesalazyna może poprawić zarówno objawy, jak i częstość nawrotów objawowej niepowikłanej choroby uchyłkowej. Jej skuteczność w zapobieganiu pierwszemu epizodowi zapalenia uchyłków i nawracającego zapalenia uchyłków nie została wyjaśniona. <p>[Jakość dowodów B; Siła rekomendacji: 2, słaba, na korzyść interwencji; poziom zgodności ekspertów: 80% - pełna zgoda, 10% - zgoda częściowa, 5% - osoby niepewne, 5% - pełna niezgoda]**</p> <p>Nie można z całą pewnością określić roli mesalazyny w zapobieganiu ostremu i nawracającemu zapaleniu uchyłków ze względu na niejednorodność i błędy systematyczne opublikowanych badań.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Niektóre schematy leczenia stosowane długoterminowo, które obejmują rifaksyminę alfa i mesalazynę zmniejszają możliwość wystąpienia nowych objawów ostrego zapalenia uchyłków w porównaniu z mesalazyną stosowaną w monoterapii. <p>[Jakość dowodów B; Siła rekomendacji: 2, słaba, na korzyść interwencji; poziom zgodności ekspertów: 80% - pełna zgoda, 10% - zgoda częściowa, 10% - osoby niepewne]**</p> <hr/> <p>* Fink A, Kosecoff J, Chassin M, et al. Consensus methods: Characteristics and guidelines for use. Am J Public Health. 1984;74:979-83.</p> <p>** Jakość dowodów: Wysoka – A, Umiarkowana – B, Niska – C, bardzo niska – D. Siła rekomendacji: Silna, na korzyść interwencji – 1, Słaba, na korzyść interwencji – 2, Słaba, na niekorzyść interwencji – 2, silna, na niekorzyść interwencji – 1. Na podstawie zmodyfikowanej skali przedstawionej w pracy: O'neate-Ocaña LF, Ochoa-Carrillo FJ. Sistema GRADE para clasificar nivel de evidencia y grado de las recomendaciones para la elaboración de guías de buena práctica clínica. Cir Ciruj. 2009;77:417-9.</p>
<p>RSGH 2018 (Rumunia) <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji. Przedstawiono konflikty interesów autorów</p>	<p>Dokument przedstawia stanowisko Rumuńskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Hepatologii dot. diagnozy i leczenia choroby uchyłkowej jelita grubego. Wytyczne oparto na przeglądzie systematycznym literatury i konsensusie eksperckim. Poziom dowodów określono na podstawie metodologii GRADE.* Leczenie niepowikłanej choroby uchyłkowej jelit (ang. Diverticular Disease):</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Istnieją ograniczone dowody, że mesalazyna (5-ASA) stosowana w monoterapii zapewnia złagodzenie objawów podczas leczenia choroby uchyłkowej jelit lub zapobiega atakom i/lub nawrotom ostrego zapalenia uchyłków [Poziom dowodów: 2b, Siła rekomendacji: B] <hr/> <p>* Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004;328:1490. doi:10.1136/bmj.328.7454.1490</p>

AMG - Asociación Mexicana de Gastroenterología; NICE - National Institute for Health and Care Excellence; RSGH - Romanian Society of Gastroenterology and Hepatology.

Podsumowanie najważniejszych rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej przedstawionych w raporcie nr: BOR.434.30.2016:

„Mikroskopowe zapalenie jelit: w ramach aktualizacji wyszukiwania odnaleziono 2 opracowania wytycznych dotyczących leczenia mikroskopowego zapalenia jelit. Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego (American Gastroenterological Association, AGA 2016) wskazują, się podanie mesalazyny zalecane jest warunkowo, jako potencjalna druga linia leczenia u pacjentów z objawowym mikroskopowym zapaleniem jelita, u których podanie budezonidu jest niemożliwe (w przypadku występowania przeciwwskazań stosowania budezonidu, braku i słabej odpowiedzi na leczenie budezonidem). Zalecenia określono jako warunkowe ze względu na niepewności w zakresie oceny stosunku ryzyka do korzyści zdrowotnych. Natomiast wytyczne Hiszpańskiej Grupy ds. Mikroskopowego Zapalenia Jelita Grubego (Spanish Microscopic Colitis Group, GECM 2015) wskazują, iż mesalazyna nie jest zalecana w leczeniu kolagenowego zapalenia jelita grubego (jakość dowodów umiarkowana; siła rekomendacji: silna) oraz na brak wystarczających dowodów, aby móc zalecić stosowanie mesalazyny w zapaleniu kolagenowym jelita grubego w celu uzyskania remisji choroby (jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: słaba). Budezonid zalecany jest jako leczenie pierwszoliniowe limfocytowego i kolagenowego zapalenia jelita grubego w celu osiągnięcia remisji choroby.”

„Uchyłkowa choroba jelit: w ramach aktualizacji wyszukiwania odnaleziono 4 opracowania wytycznych dotyczących choroby uchyłkowej jelit (PTG 2016, Tursi 2016, SICCR 2015, AGA 2015). Wytyczne wymieniają mesalazynę w zakresie terapii stosowanych w niepowikłanej, objawowej chorobie uchyłkowej. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego (PTG 2016) wskazują, iż mesalazyna wpływa na redukcję nasilenia nawrotowego bólu. Niemniej dane dotyczące skuteczności stosowania mesalazyny w zakresie leczenia i zapobiegania nawrotom innych objawów niepowikłanej, objawowej choroby uchyłkowej nie są spójne. W dwóch odnalezionych opracowaniach (Tursi 2016, Consensus Statements From the 2nd International Symposium on Diverticular Disease, SICCR 2015, Italian Society of Colon and Rectal Surgery) wskazuje się na potencjalną skuteczność mesalazyny w redukcji nasilenia objawowej niepowikłanej choroby uchyłkowej.

Wszystkie analizowane wytyczne wskazują, iż mesalazyna nie jest zalecana w prewencji nawrotów zapalenia uchyłków, ze względu na brak jednoznacznych dowodów potwierdzających jej skuteczność.”

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania:

- Mesalazyna we wskazaniach: mikroskopowe zapalenie jelit i uchyłkowa choroba jelit.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21.11.2019 w bazie medycznej Medline (przez PubMed), Embase (Elsevier B.V.) i Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 09.12.2016 r. (mikroskopowe zapalenie jelit) i 28.11.2016 (uchyłkowa choroba jelit) tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.434.30.2016.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Interwencje, populacja:

- Mesalazine/mesalamine, mikroskopowe zapalenie jelit i uchyłkowa choroba jelit

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianego leku w analizowanych populacjach pacjentów.

Typ badań:

- opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy) i badania pierwotne (RCT, niewłączone do odnalezionych przeglądów)

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

3.1.1. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono:

- mikroskopowe zapalenie jelit
 - *Miehlke 2018* – podwójnie zaślepienie RCT III fazy, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo budezonidu lub mesalazyny w porównaniu z placebo u pacjentów z czynnym limfocytowym zapaleniem jelita grubego.
 - *Chande 2017* – przegląd systematyczny RCT, którego celem jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych opcji terapeutycznych w leczeniu limfocytowego zapalenia jelita grubego.
 - *Kafil 2017* – przegląd systematyczny RCT, którego celem jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych opcji terapeutycznych w leczeniu kolagenowego zapalenia jelita grubego.
- uchyłkowa choroba jelit
 - *Iannone 2018* – przegląd systematyczny RCT, którego celem była ocena korzyści i zagrożeń terapii mesalazyną w porównaniu do wszystkich innych możliwych terapii wśród pacjentów z chorobą uchyłkową jelit.
 - *Khan 2018* – przegląd systematyczny RCT, którego celem było zbadanie wpływu mesalazyny na występowanie nawrotów zapalenia uchyłków u pacjentów z objawową niepowikłaną chorobą uchyłkową.
 - *Picchio 2018* – przegląd systematyczny RCT, którego celem było porównanie skuteczności mesalazyny w porównaniu do placebo w zakresie poprawy objawów i występowania zapalenia uchyłków u pacjentów z objawową niepowikłaną chorobą uchyłkową.
 - *Carter 2017* – przegląd systematyczny RCT, którego celem jest ocena efektywności mesalaminy w zapobieganiu nawrotowemu zapaleniu uchyłkowej choroby jelit.

3.1.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

3.1.2.1. Mikroskopowe zapalenie jelit

Miehle 2018

Cel:

Celem badania było wykazanie przewagi (superiority) krótkotrwałej terapii z udziałem budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu zależnym od pH w postaci doustnego granulatu (9 mg raz dziennie) lub granulatu mesalazyny (3 g raz dziennie) w porównaniu z placebo pod względem remisji klinicznej u pacjentów z czynnym limfocytowym zapaleniem jelita grubego.

Metodyka:

Pod względem metodycznym jest to wieloośrodkowe badanie z randomizacją, podwójnie zaślepienie, III fazy.

Do badania włączono 57 pacjentów (po 19 pacjentów do każdej z grupy otrzymującej budezonid, mesalazynę i placebo) z czynnym limfocytowym zapaleniem jelita grubego. Większość pacjentów stanowiły kobiety (72%), średni wiek wyniósł 59 lat. Kluczowymi kryteriami włączenia do badania była bezkrwista, wodnista biegunka utrzymująca się przez 12 tygodni przed randomizacją u pacjentów z nowo zdiagnozowanym limfocytowym zapaleniem jelita grubego lub potwierdzonym w wywiadzie klinicznym nawrotem choroby na 1 tydzień przed randomizacją, u pacjentów z wcześniej zdiagnozowanym limfocytowym zapaleniem jelita grubego.

Pacjenci otrzymywali budezonid 9 mg raz na dobę (1 saszетка granulatu Budenofalk 9 mg i 2 saszetki placebo Salofalk 1,5 g granulki) lub mesalazynę 3 g raz dziennie (2 saszetki Salofalk 1,5 g granulki i 1 saszетка placebo Budenofalk 9 mg granulki) lub placebo (1 saszетка placebo Budenofalk 9 mg granulki i 2 saszetki placebo Salofalk 1,5 g granulki), z rana przez 8 tygodni.

Pacjenci będący w remisji klinicznej pod koniec 8-tygodniowej podwójnie zaślepionej fazy, byli włączani do 16-tygodniowej fazy obserwacyjnej bez leczenia.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była remisja kliniczna w 8. tygodniu badania. Remisję kliniczną zdefiniowano zgodnie z kryteriami Hjortswang'a, czyli ≤ 21 stolców (w tym ≤ 6 wodnistych stolców) w ciągu ostatnich 7 dni.

Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas do remisji klinicznej, średnią liczbę wodnistych stolców na tydzień, średnią liczbę dni z wodnistym lub stałym stolcem tygodniowo; ból brzucha; jakość życia; histopatologię; bezpieczeństwo i tolerancję oraz nawrót kliniczny podczas fazy kontrolnej

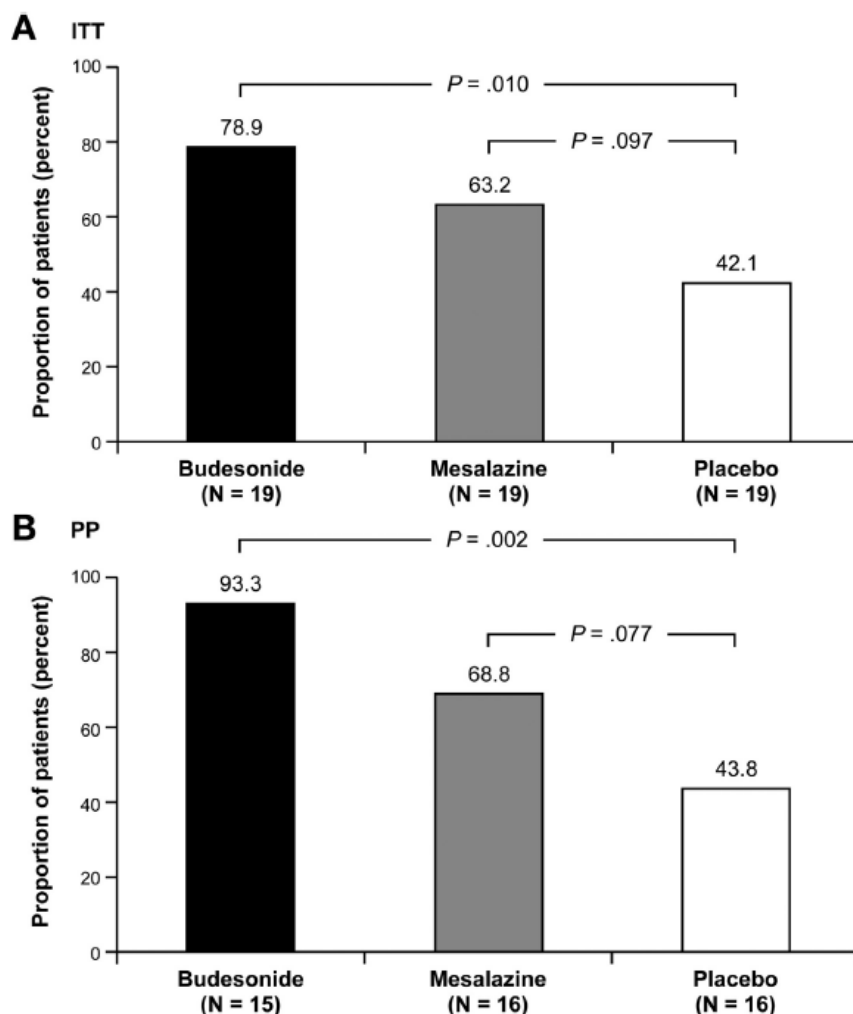
Wyniki:

Odsetek pacjentów będących w remisji klinicznej w 8 tygodniu był istotnie wyższy w grupie budezonidu niż w grupie placebo (zgodnie z analizą ITT, 79% vs 42%; $P=0,01$). Różnica w odsetkach pacjentów będących w remisji klinicznej w 8 tygodniu między mesalazyną (63%) i grupą placebo nie była istotna ($p = 0,097$). Odsetek pacjentów z remisją histologiczną w 8 tygodniu był znacząco wyższy w grupie budezonidu (68%) w porównaniu z grupą mesalazyny (26%; $P=0,02$) lub placebo (21%; $P=0,008$).

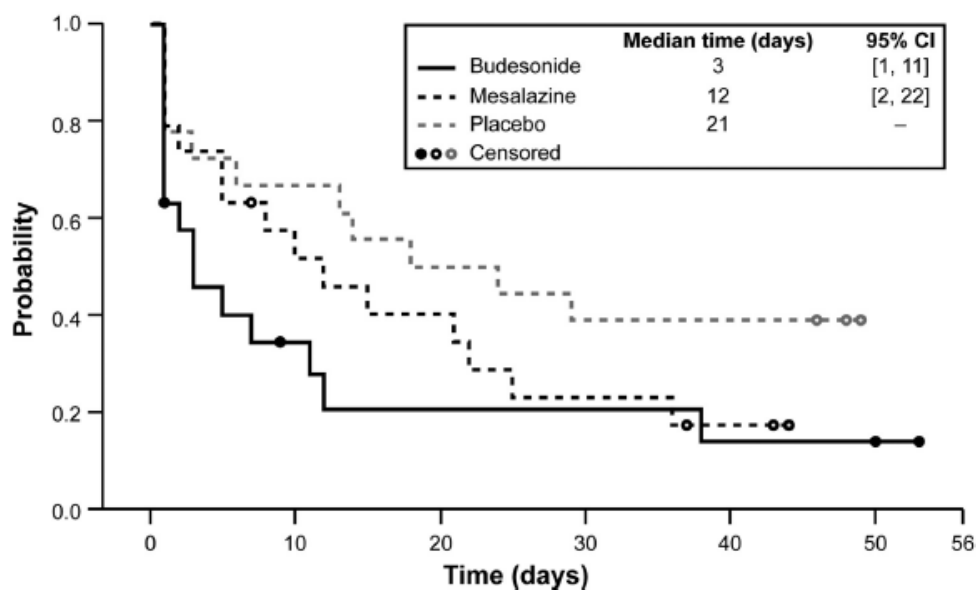
Zdarzenia niepożądane raportowano u 47,4% w grupie budezonidu, 68,4% w grupie mesalazyny i 42,1% w grupie placebo.

Wnioski autorów:

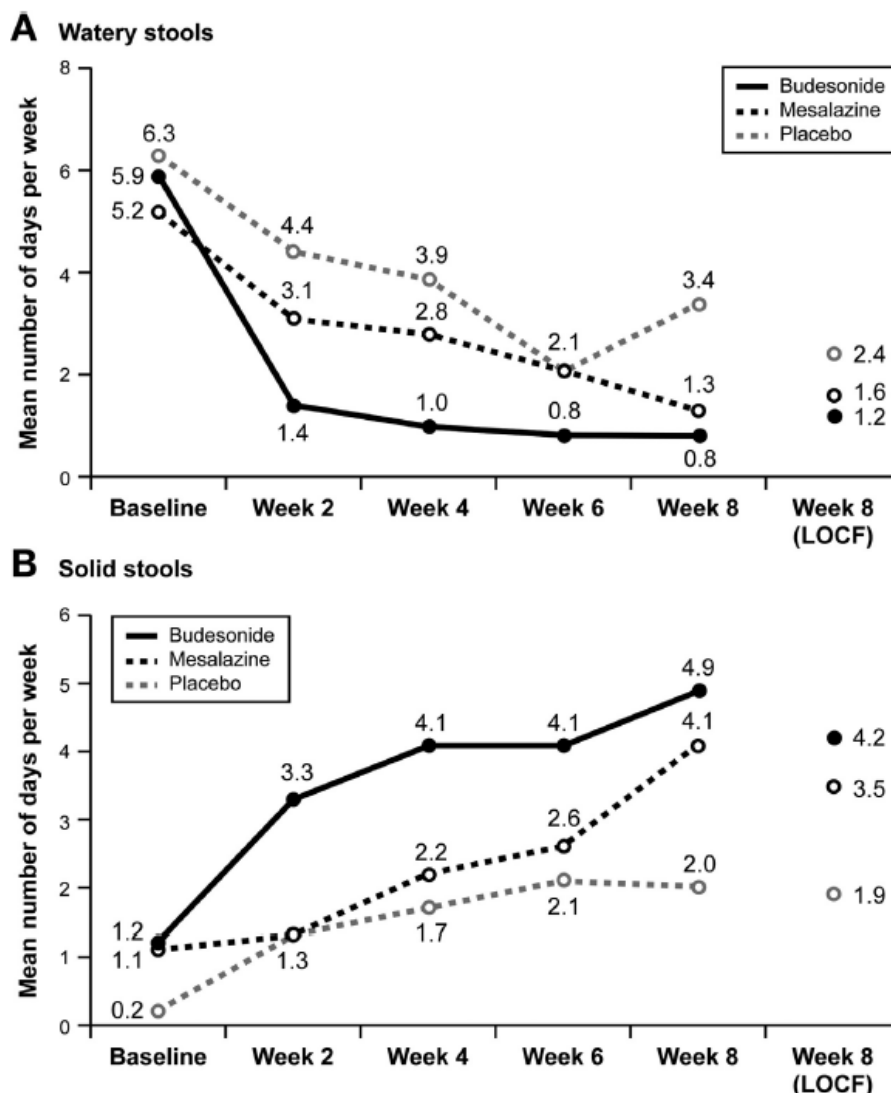
W randomizowanym wieloośrodkowym badaniu stwierdzono, że budezonid w dawce doustnej 9 mg raz na dobę jest skuteczny i bezpieczny w indukcji remisji klinicznej i histologicznej u pacjentów z limfocytowym zapaleniem jelita grubego w porównaniu z placebo. Doustna mesalazyna w dawce 3 g raz na dobę nie była znacząco lepsza od placebo.



Rycina 1. Remisja kliniczna zdefiniowana jako ≤ 21 stolców (w tym ≤ 6 wodnistych stolców) w ciągu ostatnich 7 dni w populacji (A) ITT, oraz populacji (B) PP w trakcie podwójnie zaślepionej fazy badania



Rycina 2. Czas do remisji klinicznej, zdefiniowanej jako czas do pierwszego z ≥ 7 dni ze średnią liczbą ≤ 3 stolców/dzień, w tym < 1 wodnisty stolec na dzień (Populacja ITT)



Rycina 3. Średnia liczba dni z (A) wodnistymi stolcami (B) zbitą postacią stolca na tydzień przed wizytą (Populacja ITT)

Chande 2017

Cel:

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych opcji terapeutycznych w leczeniu limfocytowego zapalenia jelita grubego.

Metodyka:

W celu zidentyfikowania dowodów naukowych, dokonano przeglądu systematycznego baz danych MEDLINE, PUBMED i EMBASE do 11 sierpnia 2016 r. Kryteria włączenia do przeglądu stanowiły: randomizowane kontrolowane badania oceniające terapię medyczną u pacjentów z limfocytowym zapaleniem jelita grubego potwierdzonym biopsją. Dodatkowo przeszukano następujące bazy: www.ClinicalTrials.gov; Cochrane Central Register of Controlled Trials; Cochrane Inflammatory Bowel Disease; Functional Bowel Disorders Group Specialized Trials Register.

Do przeglądu włączano pacjentów z potwierdzonym w biopsji czynnym limfocytowym zapaleniem jelita grubego. Wszystkie rodzaje leczenia aktywnego były dopuszczane, w tym mesalazyna.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była odpowiedź kliniczna zdefiniowana zgodnie z włączonymi badaniami (np. zmniejszona częstotliwość stolca lub waga stolca). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały odpowiedź histologiczną zdefiniowaną zgodnie z uwzględnionymi badaniami, jakość życia mierzona przy pomocy walidowanej miary i występowanie działań niepożądanych.

Wyniki:

Pięć RCT (149 pacjentów) spełniło kryteria włączenia. W badaniach oceniano subsalicylan bizmutu w porównaniu z placebo, budesonid w porównaniu z placebo, mesalazynę w porównaniu do mesalazyny plus cholestyramina i dipropionian beklometazonu w porównaniu do placebo. W badaniu, w którym oceniano mesalazynę

w porównaniu z mesalazyną plus cholestyramina oraz w badaniu, w którym oceniano dipropionian beklometazonu w porównaniu z mesalazyną, stwierdzono wysokie ryzyko błędu systematycznego z powodu braku zaślepienia. Badanie, w którym porównywano subsalicylan bizmutu w porównaniu z placebo, zostało ocenione jako niskiej jakości ze względu na bardzo małą wielkość próby i ograniczone dane. Pozostałe 3 badania uznano za obciążone niskim ryzykiem błędu systematycznego.

Budezonid (9 mg/dobę przez 6 do 8 tygodni) był istotnie skuteczniejszy niż placebo w indukcji odpowiedzi klinicznej i histologicznej. Odpowiedź kliniczną odnotowano u 88% pacjentów otrzymujących budezonid w porównaniu z 38% pacjentów otrzymujących placebo (2 badania; 57 uczestników; [RR= 2,03 (95%CI: 1,25; 3,33)]; GRADE = niski). Odpowiedź histologiczną odnotowano u 78% pacjentów otrzymujących budezonid w porównaniu z 33% pacjentów otrzymujących placebo (2 badania; 39 pacjentów; [RR= 2,44 (95%CI: 1,13; 5,28)]; GRADE = niski).

Czterdziestu jeden pacjentów włączono do badania oceniającego mesalazynę (2,4 g/dzień) w porównaniu z mesalazyną i cholestyraminą (4 g/dzień). Odpowiedź kliniczną odnotowano u 85% pacjentów w grupie mesalazyny w porównaniu do 86% pacjentów w grupie mesalazyny + cholestyramina ([RR= 0,99 (95%CI: 0,77; 1,28)]; GRADE = niski).

Pięciu pacjentów włączono do badania oceniającego subsalicylan bizmutu (9 tabletek 262 mg dziennie przez 8 tygodni w porównaniu z placebo). Nie stwierdzono różnic w odpowiedziach klinicznych ($P = 0,10$) lub histologicznych ($P = 0,71$) u pacjentów leczonych subsalicylanem bizmutu w porównaniu z placebo (GRADE = bardzo niski).

Czterdziestu sześciu pacjentów włączono do badania oceniającego dipropionian beklometazonu (5 mg/dzień lub 10 mg/dzień) w porównaniu do mesalazyny (2,4 g/dzień). Nie stwierdzono różnic w remisji klinicznej po 8 tygodniach ([RR= 0,97 (95%CI: 0,75; 1,24)]; GRADE = niski) i 12 miesiącach leczenia ([RR= 1,29 (95%CI: 0,40; 4,18)]; GRADE = bardzo niski). Chociaż pacjenci otrzymujący dipropionian beklometazonu (84%) i mesalazynę (86%) osiągnęli remisję kliniczną po 8 tygodniach, odpowiednio 26% i 20% nie utrzymało remisji w dwunastym miesiącu obserwacji.

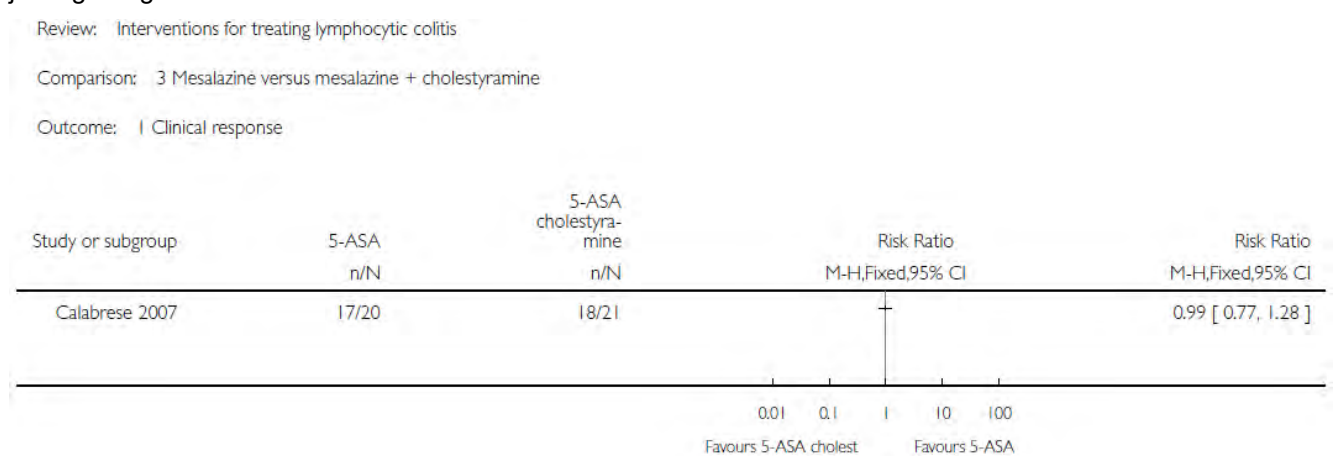
Działania niepożądane zgłaszane w badaniach budezonidu obejmowały nudności, wymioty, ból szyi, ból brzucha, nadmierne pocenie się i ból głowy. Nudności i wysypka skórna były zgłaszane jako zdarzenia niepożądane w badaniu mesalazyny. Do działań niepożądanych, raportowanych w badaniu dipropionianu beklometazonu należą: nudności, senność i zmiana nastroju. W badaniu subsalicylanu bizmutu nie zgłoszono zdarzeń niepożądanych.

Wnioski autorów:

Dowody niskiej jakości sugerują, że budezonid może być skuteczny w leczeniu aktywnego limfocytowego zapalenia jelita grubego. Ta korzyść musi zostać potwierdzona w dużym badaniu kontrolowanym placebo. Dowody niskiej jakości sugerują, że mesalazyna z cholestyraminą lub bez i dipropionian beklometazonu mogą być skuteczne w leczeniu limfocytowego zapalenia jelita grubego, jednak należy to potwierdzić badaniami kontrolowanymi placebo.

Nie można wyciągnąć żadnych wniosków dotyczących subsalicylanu bizmutu ze względu na bardzo małą liczbę pacjentów uczestniczących w badaniu.

Uzasadniona jest realizacja kolejnych badań oceniających interwencje stosowane w limfocytowym zapaleniu jelita grubego.

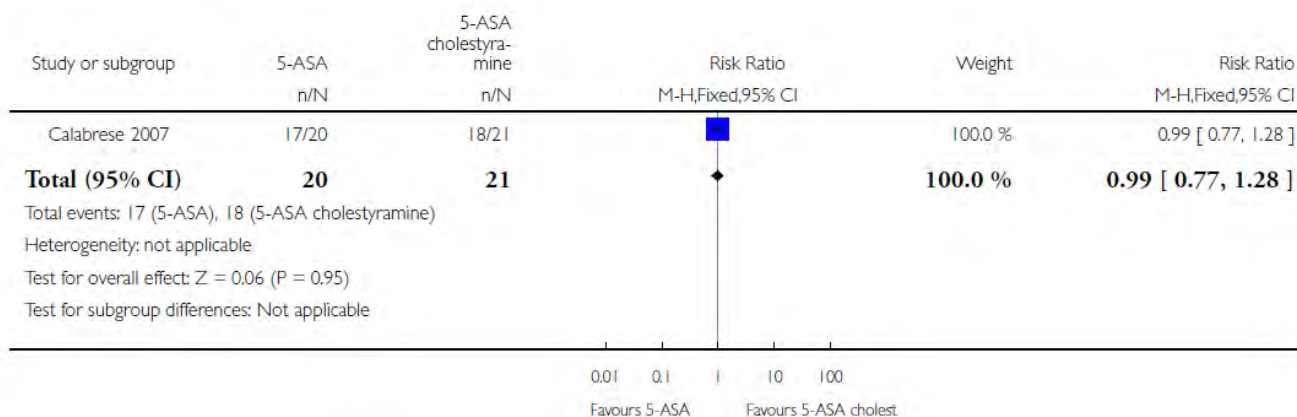


Rycina 4. Porównanie mesalazyna vs. mesalazyna + cholestyramina – odpowiedź kliniczna

Review: Interventions for treating lymphocytic colitis

Comparison: 3 Mesalazine versus mesalazine + cholestyramine

Outcome: 2 Histological response

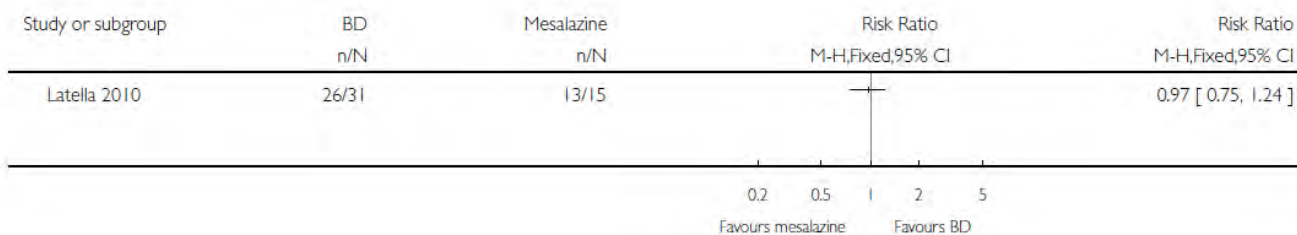


Rycina 5. Porównanie mesalazyna vs. mesalazyna + cholestyramina – odpowiedź histologiczna

Review: Interventions for treating lymphocytic colitis

Comparison: 4 Beclometasone dipropionate versus mesalazine

Outcome: 1 Clinical response at 8 weeks

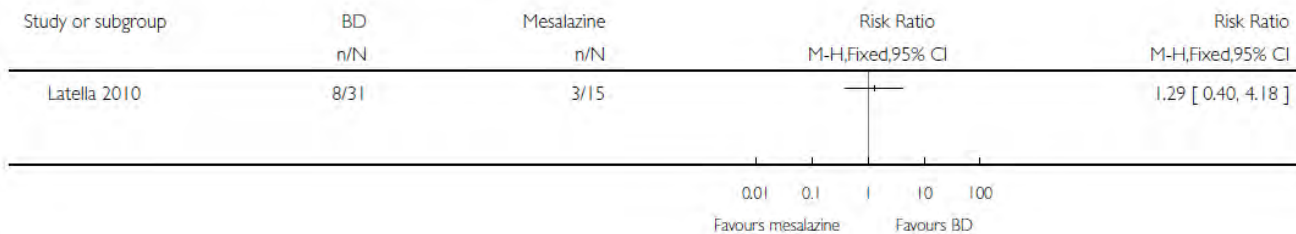


Rycina 6. Porównanie dipropionian beklometazonu vs. mesalazyna – odpowiedź kliniczna w 8 tyg.

Review: Interventions for treating lymphocytic colitis

Comparison: 4 Beclometasone dipropionate versus mesalazine

Outcome: 2 Maintenance of clinical response at 12 months



Rycina 7. Porównanie dipropionian beklometazonu vs. mesalazyna – podtrzymanie odpowiedzi klinicznej w 12 mies.

Kafil 2017

Cel:

Głównym celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych opcji terapeutycznych w leczeniu kolagenowego zapalenia jelita grubego.

Metodyka:

W celu zidentyfikowania dowodów naukowych, dokonano przeglądu systematycznego baz danych MEDLINE, PUBMED i EMBASE do 7 listopada 2016 r. Kryteria włączenia do przeglądu stanowiły: randomizowane kontrolowane badania oceniające terapię medyczną w porównaniu z placebo lub leczeniem aktywnym u pacjentów z kolagenowym zapaleniem jelita grubego. Dodatkowo przeszukano następujące bazy: Cochrane IBD Group Specialized Register.

Do przeglądu włączono pacjentów z potwierdzonym czynnym kolagenowym zapaleniem jelita grubego. Wszystkie rodzaje leczenia aktywnego były dopuszczane, w tym mesalazyna.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była odpowiedź kliniczna lub podtrzymanie odpowiedzi definiowana zgodnie z włączonymi badaniami. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały odpowiedź histologiczną zdefiniowaną zgodnie z uwzględnionymi badaniami, jakość życia mierzona przy pomocy walidowanej miary i występowanie działań niepożądanych.

Wyniki:

Do przeglądu włączono 12 RCT (476 pacjentów). W badaniach oceniano subsalicylan bizmutu, ekstrakt *Boswellia Serrata* (Kadzidłowiec indyjski), mesalazynę, cholestyraminę, probiotyki, prednizolon i terapię budezonidem.

W czterech badaniach wykazano niskie ryzyko błędu. Jedno badanie oceniające mesalazynę i cholestyraminę charakteryzowało się wysokim ryzykiem błędu systematycznego z powodu braku zaślepienia. W innych badaniach odnotowano niejasne ryzyko błędu systematycznego: generowania losowych sekwencji (pięć badań) zaślepienia przydziału (sześć badań), związane z zaślepieniem (jedno badanie), związane z prezentacją niepełnych danych dotyczących wyników (jedno badanie) i selektywne raportowanie wyników (jedno badanie).

Odpowiedź kliniczna wystąpiła u 100% (4/4) pacjentów, którzy otrzymywali subsalicylan bizmutu (9 tabletek, 262 mg dziennie przez 8 tygodni) w porównaniu do 0% (0/5) pacjentów, którzy otrzymali placebo (1 badanie; 9 uczestników; [RR= 10,80 (95%CI: 0,75; 155,93)]; GRADE = bardzo niski).

Odpowiedź kliniczna wystąpiła u 44% (7/16) pacjentów, którzy otrzymali ekstrakt *Boswellia Serrata* (3 kapsułki 400 mg/dobę przez 8 tygodni) w porównaniu z 27% (4/15) pacjentów otrzymujących placebo (1 badanie; 31 uczestników; [RR= 1,64 (95%CI: 0,60; 4,49)]; GRADE = niski).

Odpowiedź kliniczna wystąpiła u 80% (24/30) pacjentów otrzymujących budezonid w porównaniu z 44% (11/25) pacjentów otrzymujących mesalazynę (1 badanie; 55 uczestników; [RR =1,82, (95%CI: 1,13; 2,93)]; GRADE = niski). Odpowiedź histologiczną zaobserwowano u 87% (26/30) pacjentów otrzymujących budezonid w porównaniu z 44% (11/25) pacjentów otrzymujących mesalazynę (1 badanie, 55 uczestników; [RR= 1,97 (95%CI: 1,24; 3,13)]; GRADE = niski). Nie było różnicy między dwoma terapiami w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych [RR= 0,69 (95%CI: 0,43; 1,10); GRADE = niski], wycofania z powodu zdarzeń niepożądanych [RR= 0,09 (95%CI 0,01; 1,65); GRADE = niski] i poważnych zdarzeń niepożądanych [RR= 0,12 (95%CI: 0,01; 2,21); GRADE = niski].

Odpowiedź kliniczna wystąpiła u 44% (11/25) pacjentów otrzymujących mesalazynę (3 g/dzień) w porównaniu z 59% (22/37) pacjentów otrzymujących placebo (1 badanie; 62 uczestników; [RR= 0,74 (95%CI: 0,44; 1,24)]; GRADE = niski). Odpowiedź histologiczną obserwowano odpowiednio u 44% (11/25) i 51% (19/37) pacjentów otrzymujących mesalazynę i placebo (1 badanie; 62 uczestników; [RR= 0,86 (95%CI: 0,50; 1,47)]; GRADE=niski). Nie było różnicy między dwoma terapiami w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych [RR= 1,26 (95%CI: 0,84; 1,88)]; GRADE = niski), wycofania z powodu zdarzeń niepożądanych [RR= 5,92 (95%CI: 0,70; 49,90)]; GRADE = niski) i poważnych zdarzeń niepożądanych [RR= 4,44 (95%CI: 0,49; 40,29); GRADE = niski].

Odpowiedź kliniczna wystąpiła u 63% (5/8) pacjentów z grupy prednizolonu (50 mg/dobę przez 2 tygodnie) w porównaniu do 0% (0/3) pacjentów otrzymujących placebo (1 badanie, 11 uczestników; [RR= 4,89 (95%CI: 0,35; 68,83)]; GRADE = bardzo niski). Odpowiedź kliniczna wystąpiła u 29% (6/21) pacjentów, którzy otrzymywali probiotyki (2 kapsułki zawierające $0,5 \times 10^{10}$ CFU każda z *L. acidophilus* LA-5 i *B. animalis* subsp. *lactis* szczep BB-12 dwa razy dziennie przez 12 tygodni) w porównaniu do 13% (1/8) pacjentów z grupy placebo (1 badanie, 29 uczestników, [RR= 2,29 (95%CI: 0,32; 16,13)]; GRADE = bardzo niski).

Odpowiedź kliniczna wystąpiła u 73% (8/11) pacjentów otrzymujących mesalazynę (800 mg trzy razy na dobę) w porównaniu do 100% (12/12) pacjentów otrzymujących mesalazynę + cholestyraminę (4 g dziennie) (1 badanie, 23 uczestników; [RR= 0,74 (95%CI: 0,50; 1,08)]; GRADE = bardzo niski).

Odpowiedź kliniczna wystąpiła u 81% (38/47) pacjentów, którzy otrzymywali budezonid (9 mg dziennie w schemacie zmniejszania dawki przez 6 do 8 tygodni) w porównaniu do 17% (8/47) pacjentów otrzymujących placebo (3 badania; 94 uczestników; [RR= 4,56 (95%CI: 2,43; 8,55)]; GRADE = niski). Odpowiedź histologiczna była wyższa w grupie budezonidu (72%, 34/47) w porównaniu do placebo (17%, 8/47) [RR= 4,15 (95%CI: 2,25; 7,66); GRADE = niski]. Odpowiedź kliniczną utrzymano u 68% (57/84) pacjentów otrzymujących budezonid w porównaniu z 20% (18/88) pacjentów otrzymujących placebo (3 badania, 172 uczestników, [RR= 3,30 (95%CI: 2,13; 5,09)]; GRADE = niski). Odpowiedź histologiczna

utrzymała się u 48% (19/40) pacjentów otrzymujących budesonid w porównaniu z 15% (6/40) pacjentów otrzymujących placebo (2 badania; 80 uczestników; ([RR= 3,17 (95%CI: 1,44; 6,95)]; GRADE = bardzo niski). Nie stwierdzono różnicy między budesonidem a placebo w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych (5 badań; 290 uczestników; [RR= 1,18 (95%CI: 0,92; 1,51)]; GRADE = niski), wycofania z powodu zdarzeń niepożądanych (5 badań, 290 uczestników; [RR= 0,97 (95%CI: 0,43; 2,17)]; GRADE = bardzo niski) lub poważnych zdarzeń niepożądanych (4 badania, 175 uczestników; [RR= 1,11 (95%CI: 0,15; 8,01)]; GRADE = bardzo niski).

Do działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach budesonidu należą nudności, wymioty, ból szyi, ból brzucha, nadmierne pocenie się i ból głowy. Do działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach mesalazyny należały nudności i wysypka skórna. Działania niepożądane w badaniu z prednizolonem obejmowały ból brzucha, ból głowy, zaburzenia snu, zmianę nastroju i zwiększenie masy ciała.

Wnioski autorów:

Dowody niskiej jakości sugerują, że budesonid może być skuteczny w indukowaniu i utrzymaniu odpowiedzi klinicznej i histologicznej u pacjentów z kolagenowym zapaleniem jelita grubego.

Istnieje niepewność co do korzyści i szkód wynikających z zastosowania subsalicylanu bizmutu, ekstraktu Boswellia Serrata, mesalazyny z cholestraminą lub bez, prednizolonu i probiotyków. Zastosowanie niniejszych terapii oraz innych wymaga przeprowadzenia dalszych badań.

Patient or population: Patients with collagenous colitis

Setting: Outpatient

Intervention: Budesonide

Comparison: Mesalazine

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with mesalazine	Risk with Budesonide				
Clinical response	440 per 1000 ¹	801 per 1000 (497 to 1000)	RR 1.82 (1.13 to 2.93)	55 (1 RCT)	⊕⊕○○ low ²	
Histological response	440 per 1000 ¹	867 per 1000 (546 to 1000)	RR 1.97 (1.24 to 3.13)	55 (1 RCT)	⊕⊕○○ low ³	
Adverse events	680 per 1000 ¹	469 per 1000 (292 to 748)	RR 0.69 (0.43 to 1.10)	55 (1 RCT)	⊕⊕○○ low ⁴	
Withdrawals due to adverse events	160 per 1000 ¹	14 per 1000 (2 to 264)	RR 0.09 (0.01 to 1.65)	55 (1 RCT)	⊕⊕○○ low ⁵	
Serious adverse events	120 per 1000 ¹	14 per 1000 (1 to 265)	RR 0.12 (0.01 to 2.21)	55 (1 RCT)	⊕⊕○○ low ⁶	

* The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Rycina 8. Porównanie budesonid vs. mesalazyna – leczenie kolagenowego zapalenia jelita grubego

Patient or population: Patients with collagenous colitis
 Setting: Outpatient
 Intervention: Mesalamine
 Comparison: Placebo

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with Mesalamine				
Clinical response	595 per 1000 ¹	440 per 1000 (262 to 737)	RR 0.74 (0.44 to 1.24)	62 (1 RCT)	⊕⊕○○ low ²	
Histological response	514 per 1000 ¹	442 per 1000 (257 to 755)	RR 0.86 (0.50 to 1.47)	62 (1 RCT)	⊕⊕○○ low ³	
Adverse events	541 per 1000 ¹	681 per 1000 (454 to 1000)	RR 1.26 (0.84 to 1.88)	62 (1 RCT)	⊕⊕○○ low ⁴	
Withdrawals due to adverse events	27 per 1000 ¹	160 per 1000 (19 to 1000)	RR 5.92 (0.70 to 49.90)	62 (1 RCT)	⊕⊕○○ low ⁵	
Serious adverse events	27 per 1000 ¹	120 per 1000 (13 to 1000)	RR 4.44 (0.49 to 40.29)	62 (1 RCT)	⊕⊕○○ low ⁶	

* The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
 High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
 Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
 Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
 Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Rycina 9. Porównanie mesalazyna vs. placebo – leczenie kolagenowego zapalenia jelita grubego

Patient or population: Patients with collagenous colitis
 Setting: Outpatient
 Intervention: Mesalazine
 Comparison: Mesalazine + cholestyramine

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with mesalazine + cholestyramine	Risk with Mesalazine				
Clinical response	167 per 1000 ¹	123 per 1000 (83 to 180)	RR 0.74 (0.50 to 1.08)	23 (1 RCT)	⊕○○○ very low ^{2,3}	
Adverse events	0 per 1000 ¹	0 per 1000 (0 to 0)	RR 0.22 (0.01 to 4.07)	23 (1 RCT)	⊕○○○ very low ^{2,4}	

* The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
 High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
 Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
 Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
 Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Rycina 10. Porównanie mesalazyna vs. mesalazyna + cholestyramina – leczenie kolagenowego zapalenia jelita grubego

3.1.2.2. Uchyłkowa choroba jelit

Iannone 2018

Cel:

Przegląd systematyczny wszystkich dowodów naukowych na temat korzyści i zagrożeń terapii mesalazyną w porównaniu do wszystkich innych możliwych terapii wśród pacjentów z chorobą uchyłkową jelit (DD, ang. diverticular disease).

Metodyka:

Przeszukano bazy: MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, ClinicalTrials.gov z datą odcięcia lipiec 2018, w celu odnalezienia badań RCT porównujących mesalazynę (w jakiegokolwiek dawce, postaci i długości terapii) z dowolnym komparatorem w leczeniu DD. Wykluczono badania, w których porównywano mesalazynę z terapią skojarzoną składającą się m.in. z mesalazyny. Przegląd i selekcja abstraktów została wykonana przez dwóch badaczy.

Estymowano ryzyko względne (RR) dla parametrów dychotomicznych (remisja/nawrót choroby, wystąpienie ostrego zapalenia uchyłków w niepowikłanej DD, konieczność wykonania zabiegu, hospitalizacja, zgony związane z chorobą/śmiertelność całkowita, zdarzenia niepożądane), różnicę średnich lub standaryzowaną różnicę średnich szacowano dla parametrów ciągłych (jakość życia, skale objawowe, czas do nawrotu/remisji) i ich 95% przedziały ufności z zastosowaniem modelu efektów losowych. Następnie wykonano metaanalizę. Heterogeniczność oszacowano na podstawie testu Chi² i I². Wykonano analizę podgrup dla podtypu choroby, uwzględnionego komparatora, okresu obserwacji, dawki mesalazyny i drogi podania leku. Ryzyko błędu systematycznego określono na podstawie procedury opisanej w Cochrane Handbook. Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów. Nie przedstawiono informacji nt. źródeł finansowania pracy.

Wyniki:

Odnaleziono 13 badań RCT, w których uczestniczyło 3028 pacjentów. Wielkość próby w badaniach wahała się od 43 do 592 uczestników. Sześć badań (46%) obejmowało osoby z objawową niepowikłaną DD, do 7 (54%) włączano pacjentów z ostrym niepowikłanym zapaleniem uchyłków. Żadne badanie nie obejmowało pacjentów z ostrym powikłanym zapaleniem uchyłków. Mesalazynę porównywano z probiotykami w 1 (8%) badaniu, z rifaksyminą w 2 (15%) badaniach, z placebo w 8 (61%) badaniach, z brakiem leczenia w 1 (8%) badaniu oraz zarówno z probiotykami, jak i placebo w 1 (8%) badaniu. W żadnym badaniu nie porównywano mesalazyny z antybiotykami stosowanymi ogólnoustrojowymi.

Cztery (31%) spośród 13 włączonych badań charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego w większości domen. Szczegóły przedstawia rycina poniżej.

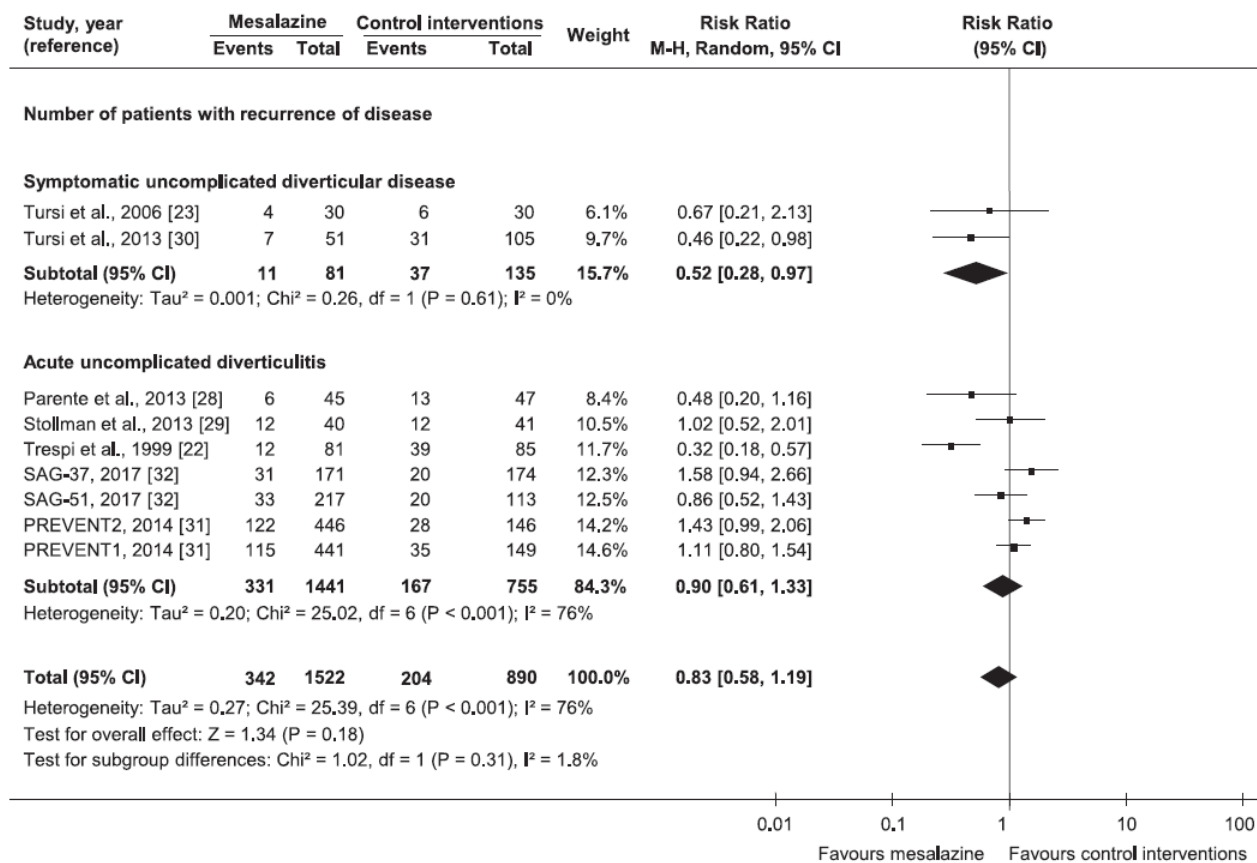
Author	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Comparato et al. 2007a	?	?	?	?	+	+	+
Comparato et al. 2007b	?	?	-	?	+	+	+
Kruis et al. 2013	+	+	+	+	+	+	+
Kruis et al. 2017a	+	?	+	+	+	+	+
Kruis et al. 2017b	+	?	+	+	-	+	+
Parente et al. 2013	?	?	+	?	-	+	+
Raaskin et al. 2014a	+	?	+	+	-	+	+
Raaskin et al. 2014b	+	?	+	+	+	+	+
Smith et al. 2012	?	?	?	?	-	?	?
Stollman et al. 2013	+	+	+	+	-	+	+
Trespici et al. 1999	?	?	?	?	-	?	?
Tursi et al. 2006	?	?	-	?	+	+	?
Tursi et al. 2013	+	?	+	?	+	+	?

Rycina 11. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do pracy Iannone 2018

Selection bias - błąd selekcji (randomizacji, przydzielenia do grupy), performance bias - błąd wykonania, detection bias - błąd detekcji, attrition bias - błąd utraty, reporting bias - błąd raportowania, other bias - inne błędy systematyczne
 Kolorem zielonym oznaczono niskie ryzyko błędu systematycznego; Kolorem czerwonym oznaczono wysokie ryzyko błędu systematycznego; Kolorem żółtym oznaczono niejednoznaczne ryzyko błędu systematycznego (nie można określić).

Występowało wyższe prawdopodobieństwo remisji choroby w przypadku zastosowania mesalazyny niż w grupie kontrolnej w ostrym niepowikłanym zapaleniu uchyłków (1 badanie, N=81, RR=2,67; 95%CI = 1,05-6,79), lecz nie w objawowej niepowikłanej DD (1 badanie, N=123, RR = 1,04; 95%CI = 0,81-1,34).

Nie było statystycznie istotnej różnicy w prawdopodobieństwie nawrotu DD między mesalazyną a komparatorami (9 badań, N=2414, RR=0,83; 95% CI = 0,58-1,19, I² = 73%). Występowało mniejsze prawdopodobieństwo nawrotu choroby w przypadku stosowania mesalazyny niż w grupie kontrolnej w objawowej niepowikłanej chorobie uchyłkowej (2 badania, N=216, RR=0,52; 95% CI = 0,28-0,97), lecz nie w ostrym niepowikłanym zapaleniu uchyłków (7 badań, N=2196, RR=0,90; 95% CI = 0,61-1,33). Szczegóły w postaci wykresu forest plot przedstawiono na rycinie poniżej.

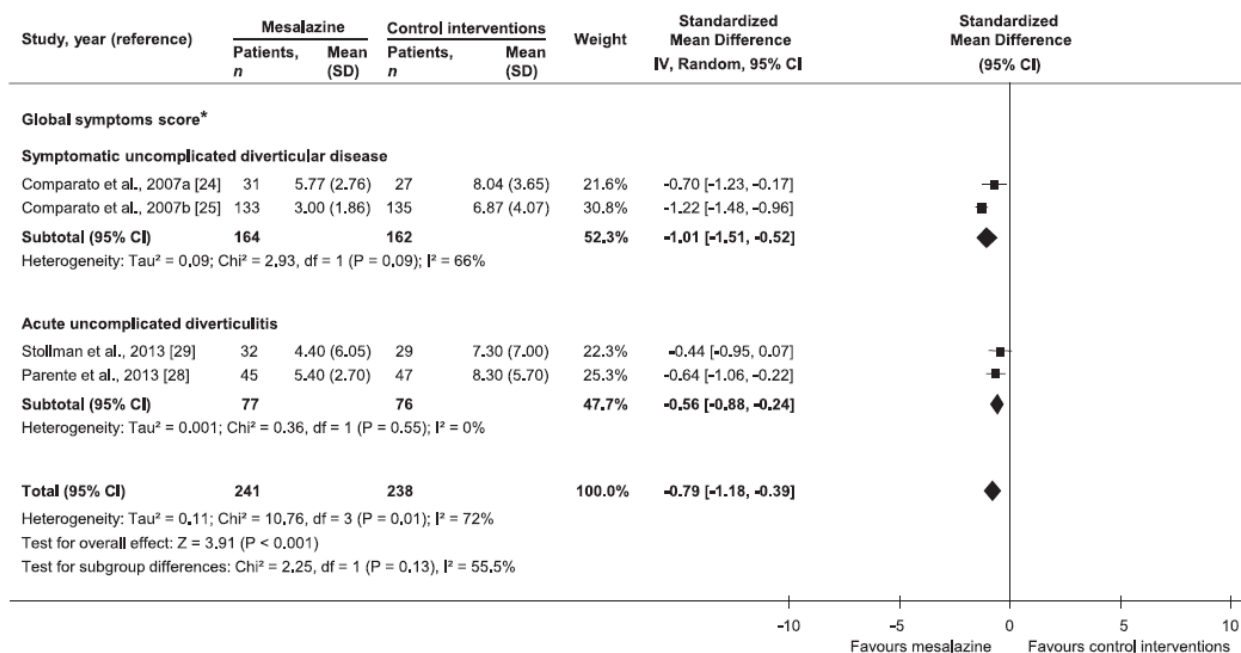


Rycina 12. Porównanie efektywności mesalazyny vs interwencja kontrolna z uwzględnieniem podtypu DD – liczba pacjentów, u których nastąpił nawrót choroby [Iannone 2018]

Pełne kwadraty oznaczają iloraz szans, linie poziome reprezentują 95% przedziały ufności, a diament oznacza sumę RR.

Nie było różnicy w prawdopodobieństwie wystąpienia ostrego zapalenia uchyłków w objawowej niepowikłanej postaci choroby uchyłkowej między dwiema porównywanymi grupami (3 badania, N=484, RR=0,26; 95%CI=0,06-1,20).

Analiza 4 badań, w których raportowano wyniki dla skali ogólnego nasilenia objawów choroby, wskazuje na uzyskanie niższego średniego wyniku dla najdłuższego okresu obserwacji podczas terapii mesalazyną w porównaniu z interwencjami kontrolnymi (metaanaliza 4 badań, N=479, SMD=-0,79; 95% CI = -1,18, -0,39 oraz I²=72%). W objawowej niepowikłanej DD obserwowano wyższą redukcję wyniku dla skali ogólnego nasilenia objawów choroby podczas terapii mesalazyną w porównaniu do grupy kontrolnej (2 badania, N=326, SMD=-1,01; 95% CI=-1,51, -0,52), efekt ten obserwowano także w ostrym niepowikłanym zapaleniu uchyłków (2 badania, N=153, SMD = -0,56; 95% CI=-0,88, -0,24). Szczegóły w postaci wykresu forest plot przedstawiono na rycinie poniżej.



Rycina 13. Porównanie efektywności mesalazyny vs interwencja kontrolna z uwzględnieniem podtypu DD –skala ogólnego nasilenia objawów choroby [Iannone 2018]

* Nie było statystycznie istotnej różnicy w wyjściowej skali nasilenia objawów choroby pomiędzy ramieniem mesalazyny a ramieniem grupy kontrolnej we wszystkich włączonych badaniach. Pełne kwadraty oznaczają iloraz szans, linie poziome reprezentują 95% przedziały ufności, a diament oznacza sumę SMD.

W czterech badaniach porównano mesalazynę z kontrolnymi interwencjami pod względem jakości życia. W jednym badaniu uczestniczyli pacjenci z objawową niepowikłaną postacią choroby uchyłkowej, natomiast w pozostałych trzech badaniach uczestniczyli pacjenci z ostrym niepowikłanym zapaleniem uchyłków. Po 6 miesiącach terapii u osób z objawową niepowikłaną chorobą uchyłkową zaobserwowano wyższą poprawę funkcjonowania fizycznego (p < 0,05) i ogólnego stanu zdrowia (p = 0,01) w grupie stosującej mesalazynę niż w grupie, w której podawano rifaksyminę. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w jakości życia między grupami w leczeniu ostrego niepowikłanego zapalenia uchyłków.

Bezpieczeństwo:

Tabela 3. Dane na temat bezpieczeństwa stosowania mesalazyny – na podstawie [Iannone 2018]

Podtyp DD	N (liczba badań)	Mesalazyna vs komparator efekt bezwzględny (ilość zdarzeń na 100 leczonych pacjentów)	Mesalazyna vs komparator Efekt względny RR (95% CI)	Jakość dowodów (GRADE)	Wnioski autorów
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane					
SUDD	391 (2)	1 zdarzenie mniej na 100 leczonych pacjentów (95% CI: 5 mniej; 3 więcej)	1,04 (0,55; 1,98)	Niska	Stosowanie mesalazyny może być związane z brakiem różnic w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorem
AUD	2196 (7)	3 zdarzenia więcej na 100 leczonych pacjentów (95% CI: 2 mniej; 7 więcej)	1,03 (0,96; 1,11)	Umiarkowana	Stosowanie mesalazyny jest prawdopodobnie związane z brakiem różnic w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorem
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny					
SUDD	607 (4)	Brak zdarzeń	Brak zdarzenia w badaniach	Bardzo niska	Istnieje niepewność co do wpływu mesalazyny na występowania zgonów z jakiegokolwiek przyczyny
AUD	1512 (5)	Brak zdarzeń	0,52 (0,05; 5,68)	Bardzo niska	
Zgon związany z chorobą uchyłkową					
SUDD	607 (4)	Brak zdarzeń	Brak zdarzenia w badaniach	Bardzo niska	Istnieje niepewność co do wpływu mesalazyny na występowania zgonów związanych z chorobą uchyłkową
AUD	1512 (5)	Brak zdarzeń	Brak zdarzenia w badaniach	Bardzo niska	

AUD - ostre niepowikłane zapalenie uchyłków (ang. acute uncomplicated diverticulitis); **DD** – choroba uchyłkowa jelit (ang. diverticular disease); **SUDD** - objawowa niepowikłaną chorobą uchyłkową (ang. symptomatic uncomplicated diverticular disease)

Wnioski autorów:

W oparciu o całość dowodów naukowych, mesalazyna może zmniejszać nawroty objawowej niepowikłanej choroby uchyłkowej jelit, podczas gdy lek ten może nie zapobiegać nawrotom ostrego niepowikłanego zapalenia uchyłków. Istnieje niepewność co do wpływu mesalazyny na osiągnięcie remisji w objawowej niepowikłanej chorobie uchyłkowej i ostrym niepowikłanym zapaleniu uchyłków. Rozwój ostrego zapalenia uchyłków u osób z objawową niepowikłaną chorobą uchyłkową może nie być zmniejszany przez mesalazynę. Mesalazyna może poprawić jakość życia w objawowej niepowikłanej chorobie uchyłkowej i symptomy choroby pacjentów w obydwu podtypach choroby uchyłkowej, z większym efektem w objawowej niepowikłanej chorobie uchyłkowej.

Khan 2018

Cel:

Zbadanie wpływu mesalazyny na występowanie nawrotów zapalenia uchyłków u pacjentów z objawową niepowikłaną chorobą uchyłkową (ang. symptomatic uncomplicated diverticular disease, SUDD).

Metodyka:

Przeszukano elektroniczne bazy danych: MEDLINE, Embase, CINAHL i Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) w celu odnalezienia wszystkich badań RCT oceniających efekt mesalazyny na ryzyko nawrotu zapalenia uchyłków u pacjentów z SUDD. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono 25 listopada 2017 roku. Przegląd został wykonany zgodnie z uprzednio zdefiniowanym protokołem. Selekcja abstraktów została wykonana przez dwóch badaczy.

Do przeglądu włączono badania, w których: uczestniczyli pacjenci powyżej 18 roku życia z endoskopowo lub radiologicznie potwierdzoną chorobą; mesalazynę (jakakolwiek dawka i długości terapii) porównano z placebo lub z brakiem leczenia. Wykluczano badania dotyczące pacjentów z powikłanym zapaleniem uchyłków, pacjentów po operacji jelita grubego, pacjentów z lub z historią raka jelita grubego i pacjentów cierpiących na przewlekłe nieswoiste zapalenie jelit.

Za miarę wyniku uznano nawrót zapalenia uchyłków. Nawrót ostrego zapalenia uchyłków zdefiniowano jako kliniczne i radiologiczne potwierdzone zapalenie dla najdłuższego okresu obserwacji.

Estymowano iloraz szans (OR) jako główną miarę efektu. Analizę oparto na danych pochodzących z populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang. intention-to-treat, ITT). Heterogeniczność oszacowano na podstawie testu Q Cochrane. Ryzyko błędu systematycznego określono na podstawie procedury opisanej w Cochrane Handbook. Zastosowano model efektów losowych do oszacowania połączonych danych. Przeprowadzono analizę sekwencyjną badań, aby ocenić możliwość wystąpienia błędów typu I lub II i obliczyć wielkość próby wymaganą do przeprowadzenia rozstrzygającej metaanalizy.

Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów oraz brak źródeł finansowania pochodzących ze specyficznego grantu ze środków publicznych, źródeł komercyjnych lub organizacji non-profit.

Wyniki:

Odnaleziono 6 badań RCT, w których uczestniczył 1918 pacjentów (w tym 1292 pacjentów leczonych mesalazyną i 626 pacjentów w grupie placebo). Okres obserwacji w badaniach wynosił od 12 do 24 miesięcy.

Cztery spośród 6 włączonych badań charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich domenach. Szczegóły przedstawia rycina poniżej.

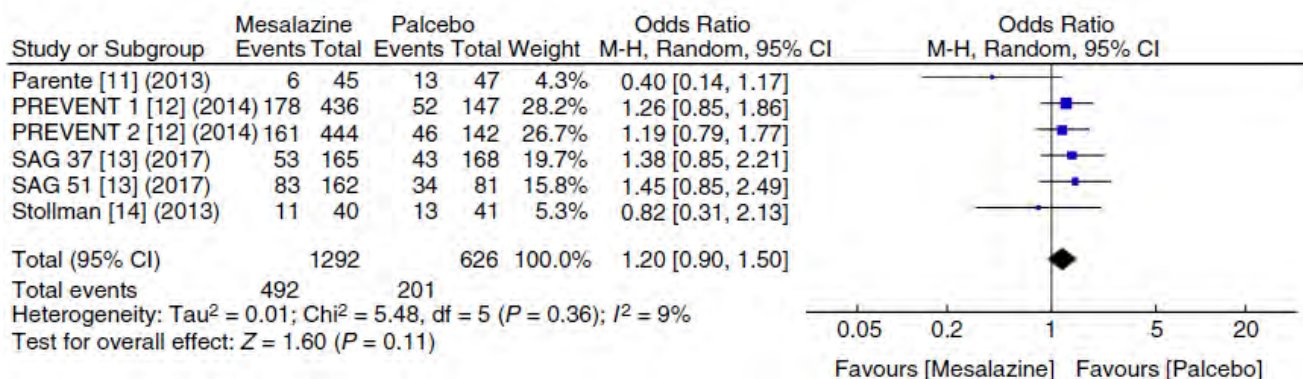
	Stollman 2013 [14]	SAG 51 2017 [13]	SAG 37 2017 [13]	PREVENT 2 2014 [12]	PREVENT 1 2014 [12]	Parente 2013 [11]	
Random sequence generation (selection bias)	+	+	+	+	+	?	
Allocation concealment (selection bias)	?	+	+	+	+	?	
Binding of participants and personnel (performance bias)	+	+	+	+	+	?	
Binding of outcome assessment (detection bias)	+	+	+	+	+	+	
Incomplete outcome data (attrition bias)	+	+	+	+	+	+	
Selective reporting (reporting bias)	+	+	+	+	+	+	
Other bias	+	+	+	+	+	+	

Rycina 14. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane Handbook dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do pracy Khan 2018

Selection bias - błąd selekcji (randomizacji, przydzielenia do grupy), performance bias - błąd wykonania, detection bias - błąd detekcji, attrition bias - błąd utraty, reporting bias - błąd raportowania, other bias - inne błędy systematyczne
 Kolorem zielonym oznaczono niskie ryzyko błędu systematycznego; Kolorem czerwonym oznaczono wysokie ryzyko błędu systematycznego; Kolorem żółtym oznaczono niejednoznaczne ryzyko błędu systematycznego (nie można określić).

Nie odnotowano różnicy w ryzyku wystąpienia nawrotu zapalenia uchyłków pomiędzy pacjentami stosującymi mesalazynę a placebo (OR=1,20; 95%CI 0,96–1,50; P=0,11). Heterogeniczność między włączonymi badaniami była niska (I²=9%, P=0,36). Szczegóły w postaci wykresu forest plot przedstawiono na rycina poniżej.

Gdy dawka mesalazyny wynosiła ≤ 2 g/dzień, nie było różnicy w częstości nawrotów między dwiema grupami (OR=1,10; 95% CI 0,79–1,54, P=0,58). Gdy dawka mesalazyny wynosiła > 2 g/dobę, ryzyko nawrotu było większe w grupie mesalazyny (OR=1,28, 95% CI 1,02–1,62, P=0,04).



Rycina 15. Wykres typu forest plot dla porównania ryzyka nawrotów zapalenia uchyłków

Pełne kwadraty oznaczają iloraz szans, linie poziome reprezentują 95% przedziały ufności, a diament oznacza sumę OR.

Bezpieczeństwo:

W pracy nie odniesiono się do wyników dot. bezpieczeństwa stosowania mesalazyny.

Wnioski autorów:

Najlepsze dostępne dowody z randomizowanych badań sugerują, że mesalazyna stosowana w monoterapii nie zapobiega nawrotom zapalenia uchyłków w porównaniu z placebo u pacjentów z objawową niepowikłaną chorobą uchyłkową. Analiza sekwencyjna badań wykazała, że metaanaliza była rozstrzygająca, a ryzyko błędu typu II było minimalne. Konieczne są dalsze badania w celu zbadania roli mesalazyny jako środka wspomagającego inne środki medyczne w zapobieganiu zapaleniu uchyłków u pacjentów z objawową niepowikłaną chorobą uchyłkową.

Picchio 2018

Cel:

Porównanie skuteczności mesalazyny w porównaniu do placebo w zakresie poprawy objawów i występowania zapalenia uchyłków u pacjentów z objawową niepowikłaną chorobą uchyłkową (ang. symptomatic uncomplicated diverticular disease, SUDD).

Metodyka:

Przeszukano elektroniczne bazy danych: MEDLINE i Cochrane Central Register of Controlled Trials z datą odcięcia listopad 2017, w celu odnalezienia badań RCT (niezależnie od języka publikacji, zaślepienia lub statusu publikacji), w których porównano mesalazynę (niezależnie od zastosowanej dawki) z placebo w leczeniu SUDD. Dodatkowo kontaktowano się z autorami prac, w celu uzyskania nieopublikowanych danych z badań, jeżeli było to konieczne. Selekcja abstraktów i ekstrakcja danych została wykonana przez dwóch badaczy.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów z ustąpieniem objawów choroby dla najdłuższego okresu obserwacji. Drugorzędowym punktem końcowym było zapalenie uchyłków dla najdłuższego okresu obserwacji.

Estymowano iloraz szans (OR) z 95% przedziałem ufności dla parametrów dychotomicznych. Zastosowano metodę Mantel-Haenszel do oszacowania sumarycznego ważonego OR. Heterogeniczność oszacowano na podstawie parametru I^2 , w przypadku I^2 istotnego statystycznie wynoszącego $<50\%$ zastosowano model efektów stałych, w innych przypadkach zastosowano model efektów losowych. Metodologiczną jakość włączonych badań określono na podstawie wytycznych Cochrane Collaboration. Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów oraz brak źródeł finansowania pracy.

Wyniki:

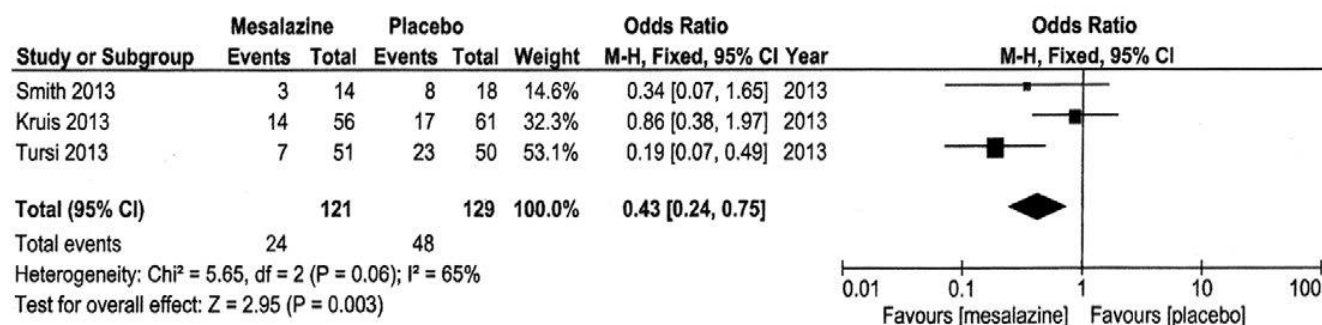
Odnaleziono cztery badania RCT, w których uczestniczyło 379 pacjentów (w tym 197 pacjentów leczonych mesalazyną i 182 pacjentów w grupie placebo). Dwa spośród czterech włączonych badań charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich domenach. Szczegóły przedstawia rysunek poniżej.

	Tursi (19)	Smith (23)	Kruis (18)	Gaman (22)	
	+	?	+	?	Random sequence generation (selection bias)
	+	?	+	?	Allocation concealment (selection bias)
	+	+	+	?	Blinding of participants and personnel (performance bias)
	+	?	+	?	Blinding of outcome assessment (detection bias)
	+	?	+	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
	+	?	+	?	Selective reporting (reporting bias)
	+	?	+	?	Other bias

Rycina 16. Rysunek 4. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do pracy Picchio 2018

Selection bias - błąd selekcji (randomizacji, przydzielenia do grupy), performance bias - błąd wykonania, detection bias - błąd detekcji, attrition bias - błąd utraty, reporting bias - błąd raportowania, other bias - inne błędy systematyczne
(+) - oznaczono niskie ryzyko błędu systematycznego; (?) oznaczono niejednoznaczne ryzyko błędu systematycznego (nie można określić).

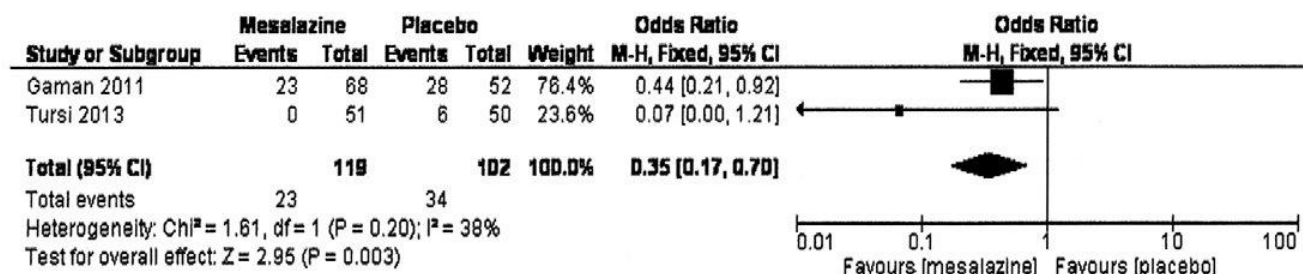
Trzy badania dostarczyły danych na temat złagodzenia objawów choroby, zgodnie z definicją: uzyskano złagodzenie objawów u 97 z 121 (80%) pacjentów w grupie mesalazyny i u 81 ze 129 (62,7%) pacjentów w grupie placebo. Analiza zbiorcza wykazała statystycznie istotną różnicę na korzyść mesalazyny (OR=0,43; 95%CI 0,24-0,75; p = 0,003). Heterogeniczność nie była istotna statystycznie ($I^2 = 65\%$, p = 0,06). Szczegóły w postaci wykresu forest plot przedstawiono na rysunku poniżej.



Rycina 17. Ustąpienie objawów choroby - efekt mesalazyny. Wykres typu forest plot

Pełne kwadraty oznaczają iloraz szans, linie poziome reprezentują 95% przedziały ufności, a diament oznacza sumę OR.

Dwa badania dostarczyły dane na temat występowania zapalenia uchyłków. Ostre zapalenie uchyłków w przebiegu SUDD wystąpiło u 23 z 119 (19,3%) pacjentów w grupie mesalazyny i u 34 z 102 (33,3%) pacjentów w grupie placebo. Analiza zbiorcza wykazała statystycznie istotną różnicę na korzyść mesalazyny (OR=0,35; 95% CI 0,17-0,70; p=0,003). Heterogeniczność nie była istotna statystycznie (I²=38%, p = 0,20). Szczegóły w postaci wykresu forest plot przedstawiono na rysunku poniżej.



Rycina 18. Zapobieganie wystąpienia ostrego zapalenia uchyłków - efekt mesalazyny. Wykres typu forest plot

Pełne kwadraty oznaczają iloraz szans, linie poziome reprezentują 95% przedziały ufności, a diament oznacza sumę OR.

Bezpieczeństwo:

W pracy nie odniesiono się do wyników dot. bezpieczeństwa stosowania mesalazyny.

Wnioski autorów:

Niniejsza analiza potwierdza, że mesalazyna jest bardziej skuteczna niż placebo w uzyskiwaniu ulgi w objawach i zapobieganiu występowania zapalenia uchyłków w SUDD. Jest to najlepszy dowód, jaki można uzyskać na ten temat, ponieważ mesalazyna jest obecnie nie jest objęta patentem i jest mało prawdopodobne, aby jakiegokolwiek duże badanie RCT mogło być kiedykolwiek sponsorowane w leczeniu pacjentów z SUDD.

Carter 2017

Cel:

Ocena efektywności mesalazyny (5-ASA) w zapobieganiu nawrotowemu zapaleniu uchyłków.

Metodyka:

W celu zidentyfikowania dowodów naukowych, dokonano przeglądu systematycznego baz danych Cochrane Central Register of Controlled Trials (do 2017 r.), Cochrane Library, MEDLINE (PUBMED) (do 9 września 2017 r.) i EMBASE (do 9 września 2017 r.). Dodatkowo przeszukano następujące strony: Digestive Disease Week (DDW), United European Gastroenterology Week (UEGW), American College of Gastroenterology (ACG) Annual Scientific Meeting – od 2010 do września 2017 r.

Kryteria włączenia do przeglądu stanowiły: randomizowane kontrolowane badania oceniające 5-ASA w porównaniu z placebo lub leczeniem aktywnym w zapobieganiu nawrotowemu zapaleniu uchyłków. Do przeglądu włączano pacjentów w wieku powyżej 18 lat z rozpoznaniem zapaleniem uchyłków.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była częstość nawrotów uchyłków. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały występowanie działań niepożądanych.

Wyniki:

Do przeglądu włączono 7 RCT (1805 pacjentów). Badania charakteryzowały się niejasnym lub wysokim ryzykiem błędu systematycznego.

Nie wykazano istotnej przewagi dla porównania 5-ASA z grupą kontrolną (placebo, probiotyk, antybiotyk) w zapobieganiu nawrotów uchyłkowej choroby jelit (31,3% vs 29,8%; [RR= 0,69 (95%CI: 0,43; 1,09)]; bardzo niska jakość dowodów).

Pięć z siedmiu badań dostarczyło danych na temat działań niepożądanych terapii 5-ASA. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były objawy ze strony przewodu pokarmowego (ból w nadbrzuszu, nudności i biegunka). Nie zaobserwowano istotnej różnicy między 5-ASA a kontrolą (67,8% vs 64,6%; [RR= 0,98 (95%CI: 0,91; 1,06)]; P= 0,63; umiarkowana jakość dowodów), nie zaobserwowano również istotnej heterogeniczności ($I^2 = 0\%$; P = 0,50).

Wnioski autorów:

Wpływ 5-ASA na zapobieganie nawrotów zapalenia uchyłków jest niepewny ze względu na niewielką liczbę badań objętych przeglądem. Częstość nawrotów zapalenia uchyłka jelita była podobna wśród pacjentów stosujących 5-ASA i technologie alternatywne.

Potrzebne są skuteczne medyczne strategie zapobiegające nawrotowemu zapaleniu uchyłków jelit. W celu określenia efektu 5-ASA (mesalazyny) w leczeniu zapalenia uchyłkowa potrzebna jest realizacja kolejnych randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badań.

Patient or population: patients with the need for management of diverticulitis

Setting: hospital

Intervention: 5-ASA

Comparison: placebo, probiotic, antibiotic

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with control (all trials)	Risk with 5-ASA				
Recurrence of diverticulitis Follow-up: range 1 to 2 years	Study population 30 per 100	21 per 100 (13 to 33)	RR 0.69 (0.43 to 1.09)	1805 (7 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c}	
Number of participants with adverse events (epigastric pain, nausea, diarrhoea) Follow-up: range 1 to 2 years	Study population 65 per 100	63 per 100 (59 to 68)	RR 0.98 (0.91 to 1.06)	1421 (5 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,d}	

* The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

5-ASA: 5-aminosalicylic acid; CI: confidence interval; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence.

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Rycina 19. Porównanie 5-ASA vs. kontrola – zapobieganie nawrotom uchyłkowej choroby jelit

3.1.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych dokonano aktualizacji przeszukiwania stron instytucji zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, przedstawionego w poprzednim raporcie Agencji dot. omawianego problemu decyzyjnego (Nr: BOR.434.30.2016). 21 listopada 2019 roku przeszukano strony: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl>), European Medicines Agency (<http://www.ema.europa.eu>) oraz Food and Drug Administration (<http://www.fda.gov>). Dodatkowo przedstawiono informacji z ChPL Salofalk na temat bezpieczeństwa mesalazyny (najbardziej aktualna ChPL spośród ChPL refundowanych w Polsce produktów leczniczych zawierających mesalazynę).

URPL

Odnaleziono jedno zalecenie dla podmiotów odpowiedzialnych, oparte na pojedynczych sygnałach, dotyczące ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości na światło. Informacja pochodzi z zaleceń PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) działającej w ramach EMA. Zalecono, aby dodać w drukach informacyjnych produktów zawierających mesalazynę informację o rzadko występującej nadwrażliwości na światło.

* https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-29-august-1-september_pl.pdf [dostęp: 28.11.2019 r.]

EMA

Odnalezione dokumenty przedstawiały informację nt. ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości na światło przedstawioną przez URPL.

FDA

Nie odnaleziono komunikatów nt. bezpieczeństwa stosowania mesalazyny.

ChPL Salofalk, tabletki dojelitoweDziałania niepożądane - tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych**Tabela 4. Działania niepożądane - na podstawie ChPL Salofalk**

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania według klasyfikacji MedDRA	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko (< 1/10 000)	Zaburzenia morfologii krwi (niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza, pancytopenia, neutropenia, leukopenia i trombocytopenia)
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko (< 1/10 000)	Reakcje nadwrażliwości, takie jak wysypka alergiczna, gorączka polekowa, toczeń rumieniowaty, uogólnione zapalenie jelita grubego (pancolitis)
Zaburzenia układu nerwowego	Często (≥1/100 do <1/10)	Ból głowy
	Rzadko (≥ 1/10 000 do <1/1000)	Zawroty głowy
	Nieznana częstość (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)	Neuropatia obwodowa
Zaburzenia serca	Rzadko (≥ 1/10 000 do <1/1000)	Zapalenie osierdzia, zapalenie mięśnia sercowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko (< 1/10 000)	Alergiczne i zwłókniające reakcje w obrębie płuc (w tym duszność, kaszel, skurcz oskrzeli, zapalenie pęcherzyków płucnych, eozynofilia płucna, nacieki na płuca, zapalenie płuc)
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Ból brzucha, biegunka, niestrawność, wzdęcia, nudności, wymioty, ostre zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko (≥ 1/10 000 do <1/1000)	Cholestatyczne zapalenie wątroby
	Bardzo rzadko (< 1/10 000)	Zapalenie wątroby
	Nieznana częstość (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)	Kamica układu moczowego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko (≥ 1/10 000 do <1/1000)	Nadwrażliwość na światło
	Bardzo rzadko (< 1/10 000)	Łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rzadko (≥ 1/10 000 do <1/1000)	Ból stawów
	Bardzo rzadko (< 1/10 000)	Ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko (< 1/10 000)	Zaburzenia czynności nerek, w tym ostre i przewlekłe śródmiąższowe zapalenie nerek oraz niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo rzadko (< 1/10 000)	Oligospermia (odwracalna)
Zaburzenia ogólne	Rzadko (≥ 1/10 000 do <1/1000)	Astenia, zmęczenie
Badania diagnostyczne	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Zmiany parametrów czynności wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferaz oraz wskaźników cholestazy), zmiany aktywności enzymów trzustkowych (zwiększenie aktywności lipazy i amylazy), zwiększenie liczby eozynofili

Opis wybranych działań niepożądanych

Nadwrażliwość na światło

Cięższe reakcje notowano u pacjentów z wcześniej występującymi schorzeniami skóry, takimi jak atopowe zapalenie skóry i wyprysk atopowy.

4. Piśmiennictwo

Badania pierwotne

- Carter 2017** Carter F, Alsayb M, Marshall JK, Yuan Y. Mesalazine (5-ASA) for the prevention of recurrent diverticulitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 October 3;10:CD009839.
- Chande 2017** Chande N, Al YN, Bhanji T, Nguyen TM, McDonald JW, MacDonald JK. Interventions for treating lymphocytic colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 July 13;7:CD006096.
- Iannone 2018** Iannone A, Ruospo M, Wong G, Barone M, Principi M, Di Leo A, Strippoli GFM. Mesalazine for People with Diverticular Disease: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018 Sep 16; 2018: 5437135. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6167594/pdf/CJGH2018-5437135.pdf> [dostęp: 26.11.2019 r.]
- Kafil 2017** Kafil TS, Nguyen TM, Patton PH, MacDonald JK, Chande N, McDonald JW. Interventions for treating collagenous colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 November 11;11:CD003575.
- Khan 2018** Khan RMA, Ali B, Hajibandeh S, Hajibandeh S. Effect of mesalazine on recurrence of diverticulitis in patients with symptomatic uncomplicated diverticular disease: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Colorectal Dis.* 2018 Jun;20(6):469-478. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/codi.14064> [dostęp: 27.11.2019 r.]
- Miehke 2018** Miehke S, Aust D, Mihaly E et al. Efficacy and Safety of Budesonide, vs Mesalazine or Placebo, as Induction Therapy for Lymphocytic Colitis. *Gastroenterology* 2018 December;155(6):1795-804.
- Picchio 2018** Picchio M, Elisei W, Tursi A. Mesalazine to treat symptomatic uncomplicated diverticular disease and to prevent acute diverticulitis occurrence. A systematic review with meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gastrointest Liver Dis.* 2018 Sep;27(3):291-297. <http://www.jgld.ro/wp/y2018/n3/a14.pdf> [dostęp: 27.11.2019 r.]

Rekomendacje kliniczne

- AMG 2019** Ra˘na-Garibay R, Salgado-Nesme N, Carmona-Sánchez R, Remes-Troche JM, Aguilera-Carrera J, Alonso-Sánchez L, et al. Consenso mexicano sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad diverticular del colon. *Revista de Gastroenterología de México.* 2019;84:220--240.
- NICE 2019** National Institute for Health and Care Excellence. Diverticular disease: diagnosis and management. NICE guideline. Published: 27 November 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng147/resources/diverticular-disease-diagnosis-and-management-pdf-66141784856005> [dostęp: 28.11.2019 r.]
- RSGH 2018** Trifan A, Gheorghe C, Marica Sabo C, Diculescu M, Nedelcu L, Singeap AM, Sfarti C, Gheorghe L, Sporea I, Tanțau M, Scripcariu V, Goldiș A, Gheonea D, Manuc M, Stanciu C, Scarpignato C, Dumitrascu DD. Diagnosis and Treatment of Colonic Diverticular Disease: Position Paper of the Romanian Society of Gastroenterology and Hepatology. *J Gastrointest Liver Dis.* 2018 Dec;27(4):449-457. <http://www.jgld.ro/wp/y2018/n4/a16.pdf> [dostęp: 25.11.2019 r.]

Pozostałe publikacje

- BOR.434.30.2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych. Taryfikacji. Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji. Mesalazyna w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Nr: BOR.434.30.2016. Data ukończenia: styczeń 2017. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/009/RPT/BOR-434-30_MESALAZYNA_off_label_170110_BIP.pdf [dostęp: 29.11.2019 r.]
- ChPL Salofalk** Charakterystyka Produktu leczniczego Salofalk. Salofalk 500, 500 mg, tabletki dojelitowe. Ostatnia aktualizacja 09/2019.

5. Załączniki

5.1. Strategia wyszukiwania publikacji – mikroskopowe zapalenie jelit

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed dla wskazania mikroskopowe zapalenie jelit (data ostatniego wyszukiwania: 21.11.2019)

ID	Search	Hits
#25	Search ((((((Microscopic Colitis[Title/Abstract] OR "Colitis, Microscopic"[Mesh])) OR ((Collagenous Colitis[Title/Abstract] OR "Colitis, Collagenous"[Mesh])) OR ((Lymphocytic Colitis[Title/Abstract] OR "Colitis, Lymphocytic"[Mesh])))) AND (("Mesalazine"[Mesh] OR ((Mesalazine[Title/Abstract] OR m-Aminosalicylic Acid[Title/Abstract] OR m Aminosalicylic Acid[Title/Abstract] OR 5-Aminosalicylic Acid[Title/Abstract] OR 5 Aminosalicylic Acid[Title/Abstract] OR meta-Aminosalicylic Acid[Title/Abstract] OR meta Aminosalicylic Acid[Title/Abstract] OR Asacol[Title/Abstract] OR Asacolon[Title/Abstract] OR Ascolitin[Title/Abstract] OR Canasa[Title/Abstract] OR Claversal[Title/Abstract] OR Fivasa[Title/Abstract] OR Salofalk[Title/Abstract] OR Lixacol[Title/Abstract] OR Mesalamine Hydrochloride[Title/Abstract] OR Hydrochloride, Mesalamine[Title/Abstract] OR Mesalamine Monosodium Salt[Title/Abstract] OR Monosodium Salt, Mesalamine[Title/Abstract] OR Mesasal[Title/Abstract] OR Novo-5 ASA[Title/Abstract] OR Novo 5 ASA[Title/Abstract] OR Pentasa[Title/Abstract] OR Rowasa[Title/Abstract] OR 5-Aminosalicylate[Title/Abstract] OR 5 Aminosalicylate[Title/Abstract]))) Filters: Publication date from 2016/12/09	19
#24	Search ((((((Microscopic Colitis[Title/Abstract] OR "Colitis, Microscopic"[Mesh])) OR ((Collagenous Colitis[Title/Abstract] OR "Colitis, Collagenous"[Mesh])) OR ((Lymphocytic Colitis[Title/Abstract] OR "Colitis, Lymphocytic"[Mesh])))) AND (("Mesalazine"[Mesh] OR ((Mesalazine[Title/Abstract] OR m-Aminosalicylic Acid[Title/Abstract] OR m Aminosalicylic Acid[Title/Abstract] OR 5-Aminosalicylic Acid[Title/Abstract] OR 5 Aminosalicylic Acid[Title/Abstract] OR meta-Aminosalicylic Acid[Title/Abstract] OR meta Aminosalicylic Acid[Title/Abstract] OR Asacol[Title/Abstract] OR Asacolon[Title/Abstract] OR Ascolitin[Title/Abstract] OR Canasa[Title/Abstract] OR Claversal[Title/Abstract] OR Fivasa[Title/Abstract] OR Salofalk[Title/Abstract] OR Lixacol[Title/Abstract] OR Mesalamine Hydrochloride[Title/Abstract] OR Hydrochloride, Mesalamine[Title/Abstract] OR Mesalamine Monosodium Salt[Title/Abstract] OR Monosodium Salt, Mesalamine[Title/Abstract] OR Mesasal[Title/Abstract] OR Novo-5 ASA[Title/Abstract] OR Novo 5 ASA[Title/Abstract] OR Pentasa[Title/Abstract] OR Rowasa[Title/Abstract] OR 5-Aminosalicylate[Title/Abstract] OR 5 Aminosalicylate[Title/Abstract])))	124
#23	Search ("Mesalazine"[Mesh] OR ((Mesalazine[Title/Abstract] OR m-Aminosalicylic Acid[Title/Abstract] OR m Aminosalicylic Acid[Title/Abstract] OR 5-Aminosalicylic Acid[Title/Abstract] OR 5 Aminosalicylic Acid[Title/Abstract] OR meta-Aminosalicylic Acid[Title/Abstract] OR meta Aminosalicylic Acid[Title/Abstract] OR Asacol[Title/Abstract] OR Asacolon[Title/Abstract] OR Ascolitin[Title/Abstract] OR Canasa[Title/Abstract] OR Claversal[Title/Abstract] OR Fivasa[Title/Abstract] OR Salofalk[Title/Abstract] OR Lixacol[Title/Abstract] OR Mesalamine Hydrochloride[Title/Abstract] OR Hydrochloride, Mesalamine[Title/Abstract] OR Mesalamine Monosodium Salt[Title/Abstract] OR Monosodium Salt, Mesalamine[Title/Abstract] OR Novo-5 ASA[Title/Abstract] OR Novo 5 ASA[Title/Abstract] OR Pentasa[Title/Abstract] OR Rowasa[Title/Abstract] OR 5-Aminosalicylate[Title/Abstract] OR 5 Aminosalicylate[Title/Abstract]))	1564644
#22	Search (Mesalazine[Title/Abstract] OR m-Aminosalicylic Acid[Title/Abstract] OR m Aminosalicylic Acid[Title/Abstract] OR 5-Aminosalicylic Acid[Title/Abstract] OR 5 Aminosalicylic Acid[Title/Abstract] OR meta-Aminosalicylic Acid[Title/Abstract] OR meta Aminosalicylic Acid[Title/Abstract] OR Asacol[Title/Abstract] OR Asacolon[Title/Abstract] OR Ascolitin[Title/Abstract] OR Canasa[Title/Abstract] OR Claversal[Title/Abstract] OR Fivasa[Title/Abstract] OR Salofalk[Title/Abstract] OR Lixacol[Title/Abstract] OR Mesalamine Hydrochloride[Title/Abstract] OR Hydrochloride, Mesalamine[Title/Abstract] OR Mesalamine Monosodium Salt[Title/Abstract] OR Monosodium Salt, Mesalamine[Title/Abstract] OR Mesasal[Title/Abstract] OR Novo-5 ASA[Title/Abstract] OR Novo 5 ASA[Title/Abstract] OR Pentasa[Title/Abstract] OR Rowasa[Title/Abstract] OR 5-Aminosalicylate[Title/Abstract] OR 5 Aminosalicylate[Title/Abstract])	1563381
#21	Search "Mesalazine"[Mesh]	3394
#19	Search ((((((Microscopic Colitis[Title/Abstract] OR "Colitis, Microscopic"[Mesh])) OR ((Collagenous Colitis[Title/Abstract] OR "Colitis, Collagenous"[Mesh])) OR ((Lymphocytic Colitis[Title/Abstract] OR "Colitis, Lymphocytic"[Mesh]))	1628
#18	Search (Lymphocytic Colitis[Title/Abstract] OR "Colitis, Lymphocytic"[Mesh])	567
#17	Search Lymphocytic Colitis[Title/Abstract]	527
#16	Search "Colitis, Lymphocytic"[Mesh]	186
#14	Search (Collagenous Colitis[Title/Abstract] OR "Colitis, Collagenous"[Mesh])	1016
#13	Search Collagenous Colitis[Title/Abstract]	969
#12	Search "Colitis, Collagenous"[Mesh]	301
#10	Search (Microscopic Colitis[Title/Abstract] OR "Colitis, Microscopic"[Mesh])	1028
#9	Search Microscopic Colitis[Title/Abstract]	759
#8	Search "Colitis, Microscopic"[Mesh]	635

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (Elsevier B.V.) dla wskazania mikroskopowe zapalenie jelit (data ostatniego wyszukiwania: 21.11.2019)

#▲	Searches	Results
1	exp microscopic colitis/	1268
2	Microscopic Colitis.ab,kw,ti.	1485
3	exp collagenous colitis/	1277
4	Collagenous Colitis.ab,kw,ti.	1416
5	exp lymphocytic colitis/	886
6	Lymphocytic Colitis.ab,kw,ti.	929
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	2902
8	exp mesalazine/	17282
9	(Mesalazine or m-Aminosalicylic Acid or m Aminosalicylic Acid or 5-Aminosalicylic Acid or 5 Aminosalicylic Acid or meta-Aminosalicylic Acid or meta Aminosalicylic Acid or Asacol or Asacolon or Ascolitin or Canasa or Claversal or Fivasa or Salofalk or Lixacol or Mesalamine Hydrochloride or Hydrochloride, Mesalamine or Mesalamine Monosodium Salt or Monosodium Salt, Mesalamine or Mesasal or Novo-5 ASA or Novo 5 ASA or Pentasa or Rowasa or 5-Aminosalicylate or 5 Aminosalicylate).ab,kw,ti.	5246
10	8 or 9	17843
11	7 and 10	386
12	limit 11 to yr="2016"	22

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library dla wskazania mikroskopowe zapalenie jelit (data ostatniego wyszukiwania: 21.11.2019)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Colitis, Microscopic] explode all trees	29
#2	(microscopic colitis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	82
#3	MeSH descriptor: [Colitis, Collagenous] explode all trees	17
#4	(Collagenous Colitis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	95
#5	MeSH descriptor: [Colitis, Lymphocytic] explode all trees	7
#6	(lymphocytic colitis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	345
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	459
#8	MeSH descriptor: [Mesalamine] explode all trees	515
#9	(Mesalazine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	871
#10	(m-Aminosalicylic Acid):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#11	(m Aminosalicylic Acid):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	31
#12	(5 Aminosalicylic Acid):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	456
#13	(meta-Aminosalicylic Acid):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#14	(meta Aminosalicylic Acid):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14
#15	(Asacol):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	111
#16	(Asacolon):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#17	(Ascolitin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#18	(Canasa):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
#19	(Claversal):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12
#20	(Fivasa):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#21	(Salofalk):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	65
#22	(Lixacol):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#23	(Mesalamine Hydrochloride):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#24	(Hydrochloride, Mesalamine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#25	(Mesalamine Monosodium Salt):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#26	(Monosodium Salt, Mesalamine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#27	(Mesasal):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6
#28	(Novo-5 ASA):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#29	(Novo 5 ASA):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7
#30	(Pentasa):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	141

#31	(Rowasa):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#32	(5 Aminosalicylate):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	552
#33	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32	1464
#34	#7 and #33 with Publication Year from 2016 to present, with Cochrane L brary publication date from Dec 2016 to present, in Trials	11

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji – choroba uchyłkowa jelit

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed dla wskazania choroba uchyłkowa jelit (data ostatniego wyszukiwania: 21.11.2019)

Search	Query	Items found
#41	Search (((("Mesalamine"[Mesh]) OR ((Mesalazine[Title/Abstract] OR m-Aminosalicylic Acid[Title/Abstract] OR m Aminosalicylic Acid[Title/Abstract] OR 5-Aminosalicylic Acid[Title/Abstract] OR 5 Aminosalicylic Acid[Title/Abstract] OR meta-Aminosalicylic Acid[Title/Abstract] OR meta Aminosalicylic Acid[Title/Abstract] OR Asacol[Title/Abstract] OR Asacolon[Title/Abstract] OR Ascolitin[Title/Abstract] OR Canasa[Title/Abstract] OR Claversal[Title/Abstract] OR Fivasa[Title/Abstract] OR Salofalk[Title/Abstract] OR Lixacol[Title/Abstract] OR Mesalamine Hydrochloride[Title/Abstract] OR Hydrochloride, Mesalamine[Title/Abstract] OR Mesalamine Monosodium Salt[Title/Abstract] OR Monosodium Salt, Mesalamine[Title/Abstract] OR Mesasal[Title/Abstract] OR Novo-5 ASA[Title/Abstract] OR Novo 5 ASA[Title/Abstract] OR Pentasa[Title/Abstract] OR Rowasa[Title/Abstract] OR 5-Aminosalicylate[Title/Abstract] OR 5 Aminosalicylate[Title/Abstract]))) AND (((((((("Diverticular Diseases"[Mesh]) OR Diverticular Diseases[Title/Abstract]) OR "Diverticulosis, Colonic"[Mesh]) OR Colonic Diverticulosis[Title/Abstract] OR "Diverticulum"[Mesh]) OR ((Diverticulum[Title/Abstract] OR Diverticula[Title/Abstract] OR Diverticulosis[Title/Abstract]))) OR "Diverticulosis, Small Intestinal" [Supplementary Concept]) OR Diverticulosis, Small Intestinal[Title/Abstract]) OR (((Intestin*[Title/Abstract] AND small[Title/Abstract]))) AND ((diverticul*[Title/Abstract] OR diverticulos*[Title/Abstract] OR diverticulosis[Title/Abstract]))) Filters: Publication date from 2016/11/28	44
#40	Search (((("Mesalamine"[Mesh]) OR ((Mesalazine[Title/Abstract] OR m-Aminosalicylic Acid[Title/Abstract] OR m Aminosalicylic Acid[Title/Abstract] OR 5-Aminosalicylic Acid[Title/Abstract] OR 5 Aminosalicylic Acid[Title/Abstract] OR meta-Aminosalicylic Acid[Title/Abstract] OR meta Aminosalicylic Acid[Title/Abstract] OR Asacol[Title/Abstract] OR Asacolon[Title/Abstract] OR Ascolitin[Title/Abstract] OR Canasa[Title/Abstract] OR Claversal[Title/Abstract] OR Fivasa[Title/Abstract] OR Salofalk[Title/Abstract] OR Lixacol[Title/Abstract] OR Mesalamine Hydrochloride[Title/Abstract] OR Hydrochloride, Mesalamine[Title/Abstract] OR Mesalamine Monosodium Salt[Title/Abstract] OR Monosodium Salt, Mesalamine[Title/Abstract] OR Mesasal[Title/Abstract] OR Novo-5 ASA[Title/Abstract] OR Novo 5 ASA[Title/Abstract] OR Pentasa[Title/Abstract] OR Rowasa[Title/Abstract] OR 5-Aminosalicylate[Title/Abstract] OR 5 Aminosalicylate[Title/Abstract]))) AND (((((((("Diverticular Diseases"[Mesh]) OR Diverticular Diseases[Title/Abstract]) OR "Diverticulosis, Colonic"[Mesh]) OR Colonic Diverticulosis[Title/Abstract] OR "Diverticulum"[Mesh]) OR ((Diverticulum[Title/Abstract] OR Diverticula[Title/Abstract] OR Diverticulosis[Title/Abstract]))) OR "Diverticulosis, Small Intestinal" [Supplementary Concept]) OR Diverticulosis, Small Intestinal[Title/Abstract]) OR (((Intestin*[Title/Abstract] AND small[Title/Abstract]))) AND ((diverticul*[Title/Abstract] OR diverticulos*[Title/Abstract] OR diverticulosis[Title/Abstract])))	378
#39	Search ((("Mesalamine"[Mesh]) OR ((Mesalazine[Title/Abstract] OR m-Aminosalicylic Acid[Title/Abstract] OR m Aminosalicylic Acid[Title/Abstract] OR 5-Aminosalicylic Acid[Title/Abstract] OR 5 Aminosalicylic Acid[Title/Abstract] OR meta-Aminosalicylic Acid[Title/Abstract] OR meta Aminosalicylic Acid[Title/Abstract] OR Asacol[Title/Abstract] OR Asacolon[Title/Abstract] OR Ascolitin[Title/Abstract] OR Canasa[Title/Abstract] OR Claversal[Title/Abstract] OR Fivasa[Title/Abstract] OR Salofalk[Title/Abstract] OR Lixacol[Title/Abstract] OR Mesalamine Hydrochloride[Title/Abstract] OR Hydrochloride, Mesalamine[Title/Abstract] OR Mesalamine Monosodium Salt[Title/Abstract] OR Monosodium Salt, Mesalamine[Title/Abstract] OR Mesasal[Title/Abstract] OR Novo-5 ASA[Title/Abstract] OR Novo 5 ASA[Title/Abstract] OR Pentasa[Title/Abstract] OR Rowasa[Title/Abstract] OR 5-Aminosalicylate[Title/Abstract] OR 5 Aminosalicylate[Title/Abstract])))	1564644
#38	Search (((((((("Diverticular Diseases"[Mesh]) OR Diverticular Diseases[Title/Abstract]) OR "Diverticulosis, Colonic"[Mesh]) OR Colonic Diverticulosis[Title/Abstract] OR "Diverticulum"[Mesh]) OR ((Diverticulum[Title/Abstract] OR Diverticula[Title/Abstract] OR Diverticulosis[Title/Abstract]))) OR "Diverticulosis, Small Intestinal" [Supplementary Concept]) OR Diverticulosis, Small Intestinal[Title/Abstract]) OR (((Intestin*[Title/Abstract] AND small[Title/Abstract]))) AND ((diverticul*[Title/Abstract] OR diverticulos*[Title/Abstract] OR diverticulosis[Title/Abstract])))	28741
#37	Search (((Intestin*[Title/Abstract] AND small[Title/Abstract]))) AND ((diverticul*[Title/Abstract] OR diverticulos*[Title/Abstract] OR diverticulosis[Title/Abstract]))	1109
#36	Search (Intestin*[Title/Abstract] AND small[Title/Abstract])	91950
#35	Search (diverticul*[Title/Abstract] OR diverticulos*[Title/Abstract] OR diverticulosis[Title/Abstract])	27870
#34	Search Diverticulosis, Small Intestinal[Title/Abstract]	149
#33	Search "Diverticulosis, Small Intestinal" [Supplementary Concept]	18
#30	Search (Diverticulum[Title/Abstract] OR Diverticula[Title/Abstract] OR Diverticulosis[Title/Abstract])	20015

#29	Search "Diverticulum"[Mesh]	17451
#26	Search Colonic Diverticulosis[Title/Abstract]	419
#25	Search "Diverticulosis, Colonic"[Mesh]	4064
#24	Search Diverticular Diseases[Title/Abstract]	49
#23	Search "Diverticular Diseases"[Mesh]	22560

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (Elsevier B.V.) dla wskazania choroba uchyłkowa jelit (data ostatniego wyszukiwania: 21.11.2019)

#▲	Searches	Results
1	exp diverticulosis/	22895
2	exp colon diverticulosis/	4855
3	Diverticular Diseases.ab,kw,ti.	56
4	Colonic Diverticulosis.ab,kw,ti.	491
5	Diverticulosis, Small Intestinal.ab,kw,ti.	0
6	(Diverticulum or Diverticula or Diverticulosis).ab,kw,ti.	17511
7	(diverticul* or diverticulos* or diverticulosis).ab,kw,ti.	26636
8	(Intestin* and small).ab,kw,ti.	91219
9	7 and 8	1291
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 9	26573
11	exp mesalazine/	17282
12	(Mesalazine or m-Aminosalicylic Acid or m Aminosalicylic Acid or 5-Aminosalicylic Acid or 5 Aminosalicylic Acid or meta-Aminosalicylic Acid or meta Aminosalicylic Acid or Asacol or Asacolon or Ascolitin or Canasa or Claversal or Fivasa or Salofalk or Lixacol or Mesalamine Hydrochloride or Hydrochloride, Mesalamine or Mesalamine Monosodium Salt or Monosodium Salt, Mesalamine or Mesasal or Novo-5 ASA or Novo 5 ASA or Pentasa or Rowasa or 5-Aminosalicylate or 5 Aminosalicylate).ab,kw,ti.	5246
13	11 or 12	17843
14	10 and 13	373
15	limit 14 to yr="2016"	37

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library dla wskazania choroba uchyłkowa jelit (data ostatniego wyszukiwania: 21.11.2019)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Mesalamine] explode all trees	515
#2	(Mesalazine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	871
#3	(m-Aminosalicylic Acid):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#4	(m Aminosalicylic Acid):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	31
#5	(5 Aminosalicylic Acid):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	456
#6	(meta-Aminosalicylic Acid):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#7	(meta Aminosalicylic Acid):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14
#8	(Asacol):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	111
#9	(Asacolon):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#10	(Ascolitin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#11	(Canasa):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
#12	(Claversal):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12
#13	(Fivasa):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#14	(Salofalk):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	65
#15	(Lixacol):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#16	(Mesalamine Hydrochloride):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#17	(Hydrochloride, Mesalamine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#18	(Mesalamine Monosodium Salt):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#19	(Monosodium Salt, Mesalamine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#20	(Mesasal):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6
#21	(Novo-5 ASA):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0

#22	(Novo 5 ASA):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7
#23	(Pentasa):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	141
#24	(Rowasa):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#25	(5 Aminosalicylate):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	552
#26	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25	1464
#27	MeSH descriptor: [Diverticular Diseases] explode all trees	208
#28	MeSH descriptor: [Diverticulosis, Colonic] explode all trees	92
#29	MeSH descriptor: [Diverticulum] explode all trees	79
#30	(Diverticular Diseases):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	212
#31	(Colonic Diverticulosis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	190
#32	(Diverticulum OR Diverticula OR Diverticulosis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	447
#33	(Diverticulosis, Small Intestinal):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16
#34	(diverticul* OR diverticulos* OR diverticulosis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	935
#35	(Intestin* AND small):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4557
#36	#34 and #35	40
#37	#27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #36	641
#38	#26 and #37 with Publication Year from 2016 to present, with Cochrane Library publication date from Nov 2016 to present, in Trials	4