



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Cyklosporyna
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.434.11.2016

Data ukończenia: 10 kwietnia 2019 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	10
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	10
3.1.1. Opis badań włączonych do analizy.....	10
3.1.2. Wyniki analizy skuteczności klinicznej.....	20
3.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	49
3.2. Ograniczenia analizy klinicznej	54
4. Piśmiennictwo	55
5. Załączniki.....	58
5.1. Strategie wyszukiwania publikacji	58

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr BOR-434-11-2016, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 145/2016 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej ciclosporinum we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.:

- aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego;
- białaczka z dużych granularnych limfocytów T;
- wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego;
- zespół aktywacji makrofagów;
- zespół hemofagocytowy;
- małopłytkowość oporna na leczenie;
- zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne;
- stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek.

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

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

2. Rekomendacje kliniczne

Aktualizację wytycznych dotyczących stosowania cyklosporyny w przedmiotowych wskazaniach pozarejestacyjnych przeprowadzono w stosunku do ostatniego raportu Agencji (BOR.434.11.2016). W dniach 25–27.03.2019 r. przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Guideline Clearinghouse;
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ);
- National Cancer Institute (NCI);
- Bazę informacji naukowej PubMed (zastosowano słowa kluczowe dotyczące rodzaju publikacji i jednostki chorobowej: Bone marrow aplasia, Bone marrow hypoplasia, Aplastic anemia, T-Cell Large Granular Lymphocyte Leukemia, Large Granular Lymphocytic Leukemia, Pure red cell aplasia, Macrophage Activation Syndrome);

oraz strony internetowe następujących polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:

- American Society of Clinical Oncology (ASCO);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN);
- European Society For Medical Oncology (ESMO);
- British Society for Haematology (BSH);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
- HLH Registry - Histiocyte Society (HS);
- Histiocytosis Association;
- American Society of Hematology (ASH);
- European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).

Łącznie odnaleziono 11 wytycznych klinicznych dotyczących stosowania cyklosporyny w leczeniu pacjentów z następującymi wskazaniami: aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego – anemia aplastyczna (BSH 2017), białaczka z dużych granularnych limfocytów T (NCCN 2019, NCI 2019), wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego (NCCN 2019b, BSH 2018), małopłytkowość odporna na leczenie (JWG 2018, RCHT 2017), zespoły mielodysplastyczne – leczenie paliatywne (CCO 2018, NCCN 2019 MDS, NCI 2019) oraz stan po przeszczepieniu kończyny, rogówki, tkanek lub komórek (PTT 2016).

Nie odnaleziono rekomendacji praktyki klinicznej dla następujących przedmiotowych wskazań: zespół aktywacji makrofagów (odnaleziono natomiast dwie publikacje, w których przedstawiono opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu MAS - Halyabar 2019 i Zalewska 2018) oraz zespół hemofagocytowy (odnaleziono jedną publikację, w której przedstawiono postępy w diagnostyce i opcjach terapeutycznych w leczeniu HLH – Ramachandran 2016).

Rekomendacje BSH 2017 obejmujące leczenie anemii aplastycznej w populacji pediatrycznej wskazują, iż w przypadku braku MSD (rodzeństwa zgodnego w HLA), terapia immunosupresyjną złożoną z końskiej globuliny antytymocytowej (ATG, ang. anti-thymocyte globulin) i cyklosporyny można uznać za terapię pierwszego rzutu.

Wytyczne NCCN 2019 i NCI 2019 wymieniają cyklosporynę (obok metotreksatu i cyklofosfamidu) jako jedną z opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu pierwszej linii białaczki z dużych granularnych limfocytów T.

W zaleceniach NCCN 2019b dotyczących leczenia PRCA w przebiegu przewlekłej białaczki limfatycznej wskazano, iż pacjenci mogą być leczeni za pomocą kortykosteroidów, cyklofosfamidu, cyklosporyny lub globuliny antytymocytowej. Wg wytycznym BSH 2018 dot. tożsamego wskazania początkowe leczenie powinno odbywać się za pomocą kortykosteroidów, dożylniej immunoglobuliny lub rytuksymabu – nie wymienia się cyklosporyny.

W odszukanych dodatkowo pracach Halyabar 2019 i Zalewska 2018 dot. terapii zespołu aktywacji makrofagów wskazuje się na stosowanie cyklosporyny. W publikacji Halyabar 2019, obok anakinry, jako lek pierwszego rzutu. W publikacji Zalewska 2018 wskazano, że cyklosporynę A stosuje się w przypadku braku efektów leczenia glikokortykosteroidami.

Wytyczne JWG 2018 wymieniają cyklosporynę jako opcję w III linii leczenia małopłytkowości. Wytyczne CCO 2018, NCCN 2019 MDS i NCI 2019 wymieniają terapię immunosupresyjną (w skład której wchodzi m.in. ATG i cyklosporyna) jako jedną z opcji w leczeniu zespołów mielodysplastycznych niższego ryzyka. W żadnych wytycznych nie określono leczenia paliatywnego.

Wytyczne PPT 2016 wskazują cyklosporynę jako część schematów stosowanych przy przeszczepieniu wątroby i nerki. Natomiast nie wskazano cyklosporyny, jako możliwej opcji terapeutycznej w leczeniu immunosupresyjnym po przeszczepieniu kończyny górnej.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Podsumowanie rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania cyklosporyny w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego	
<p>BSH 2017* (Wielka Brytania) <u>Źródło finansowania:</u> General Haematology Task Force, the British Society for Haematology (BSH) Guidelines Committee and the Childhood Leukaemia Clinicians Network</p>	<p><u>Wytyczne stanowią aktualizację wytycznych BSH z 2016 r. dot. leczenia dorosłych pacjentów cierpiących na anemię aplastyczną w zakresie populacji pediatrycznej.</u> Poprawka obejmuje dzieci do 16 r.ż. Rekomendacje: 1. Przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCT, ang. hematopoietic stem cell transplantation) od rodzeństwa zgodnego w HLA (MSD, ang. matched sibling donor) powinna być terapią pierwszego rzutu u dzieci z idiopatyczną ciężką niedokrwistością aplastyczną [Grade 1b]. 2. W przypadku braku MSD, terapię immunosupresyjną złożoną z końskiej globuliny antytymocytowej (ATG, ang. anti-thymocyte globulin) i cyklosporyny można uznać za terapię pierwszego rzutu [Grade 1A]. 3. Ze względu na postępy w HSCT ze zgodnym niespokrewnionym dawcą, jeżeli taki dawca jest łatwo dostępny, przeszczep taki może być również uznany za terapię pierwszego rzutu w przypadku braku MSD [Grade 2C]. U dzieci odpowiadających na leczenie immunosupresyjne (IST, ang. Immunosuppressive therapy) cyklosporyna jest zazwyczaj podawana przez minimum 12 miesięcy, po czym następuje powolne zmniejszanie dawki, aby zminimalizować ryzyko nawrotu choroby (0,25–0,5 mg/kg/miesiąc). Wskaźniki odpowiedzi na IST zmniejszają się wraz ze zwiększającym się czasem od diagnozy choroby, dlatego terapia IST powinna być rozpoczynana nie później niż 6 tygodni od diagnozy. Dzieci, które wcześniej odpowiedziały na ATG, mogą również odpowiedzieć na drugi kurs leczenia, chociaż nie powinno się rozpoczynać terapii wcześniej niż 4–6 miesięcy od pierwszego podania ATG, ponieważ czas oczekiwania na odpowiedź wynosi przynajmniej 3 miesiące.</p>
Białaczka z dużych granulanych limfocytów T	
<p>NCCN 2019 (USA) <u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznych źródeł finansowania pochodzących od przemysłu farmaceutycznego</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia chłoniaków T-komórkowych</u> Białaczka z dużych granulanych limfocytów T (LGLL, ang. T-Cell Large Granular Lymphocytic Leukemia). Pierwsza linia leczenia w przypadku wystąpienia wskazań do leczenia: <ul style="list-style-type: none"> o niska dawka metotreksatu ± kortykosteroidy¹; o cyklofosfamid ± kortykosteroidy¹; o cyklosporyna¹. W przypadku uzyskania CR/PR^{1k} należy kontynuować początkową terapię, gdy nie uzyskano odpowiedzi^k na pierwszą linię leczenia należy zastosować alternatywną terapię ze wskazanych powyżej. Jeżeli nastąpi progresja choroby lub choroba nawrotowa w stosunku do wszystkich terapii pierwszej linii, kolejna linia leczenia powinna obejmować: <ul style="list-style-type: none"> o udział w badaniach klinicznych; o analogii puryn¹; o alemtuzumab¹; o splenektomię. <hr/> ¹Metotreksat z lub bez steroidów może przynosić korzyści u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi; cyklofosfamid lub cyklosporyna mogą być użyte w pierwszej lub drugiej linii leczenia jako opcje terapeutyczne u pacjentów z anemią. ¹Całkowita odpowiedź definiowana jest jako przywrócenie: Hgb >12g/dl, ANC >1,5x10⁹/l (absolute neutrophil count, całkowita liczba neutrofilii), liczba płytek krwi >150x10⁹/l, zakończenie limfocytozy (<4x10⁹/l) i liczba krążących LGL w normalnym zakresie (<0,5 x10⁹/l). Częściowa odpowiedź definiowana jest jako przywrócenie parametrów hematologicznych do: Hgb >8g/dl, ANC >0,5 x10⁹/l, płytek krwi >50 x10⁹/l i brak konieczności wykonywania przetoczeń. ^{1k}Należy ograniczyć terapię cyklofosfamidem do 4 miesięcy, jeżeli brak jest odpowiedzi na leczenie oraz do ≤ 12 miesięcy, jeżeli wystąpi częściowa odpowiedź na leczenie obserwowana w 4 miesiącu ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju białaczki. ¹Pentostatyna, kładrybina i fludarabina były stosowane w leczeniu białaczki z dużych limfocytów. ¹Alemtuzumab nie jest dostępny komercyjnie, może jednak być uzyskany do zastosowania klinicznego. Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej. Kategoria dowodów: 1 - W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2A - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2B - W oparciu o dowody niższego</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 3 - W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.
<p>NCI 2019 (USA) <u>Źródło finansowania:</u> NCI</p>	<p><u>Opracowanie dotyczy leczenia przewlekłej białaczki limfatycznej.</u> Białaczka z dużych limfocytów ziarnistych (LGL, ang. Large granular lymphocyte) charakteryzuje się limfocytozą z immunofenotypem komórek NK (CD2, CD16 i CD56) lub immunofenotypem komórek T (CD2, CD3 i CD8). U tych pacjentów często występuje neutropenia i reumatoidalne zapalenie stawów w wywiadzie. Naturalny przebieg choroby jest powolny, często charakteryzuje się niedokrwistością i splenomegalią. Omawiana jednostka kliniczna wydaje się włączać do klinicznego spektrum zespołu Felty'ego. Charakterystyczne są zmiany genetyczne obejmujące mutacje w przekaźniku i aktywatorze sygnału transkrypcji 3 (STAT 3) u prawie 50% pacjentów z białaczką z dużych granulanych limfocytów T. Terapia obejmuje niskie dawki doustnego cyklofosfamidu lub metotreksatu, cyklosporyny i leczenie zakażeń bakteryjnych związanych z ciężką neutropenią.</p>
Wybiórca aplazja układu czerwonerwinkowego	
<p>NCCN 2019b (USA) <u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznych źródeł finansowania pochodzących od przemysłu farmaceutycznego</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia przewlekłej białaczki limfatycznej (CLL, ang. chronic lymphocytic leukemia) / chłoniaka z małych limfocytów (SLL, ang. small lymphocytic lymphoma).</u> W wytycznych wskazano, że autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna (AIHA, ang. autoimmune hemolytic anemia), trombocytopenia o podłożu immunologicznym (ITP., ang. immune thrombocytopenic purpura) oraz wybiórca aplazja układu czerwonerwinkowego (PRCA, ang. pure red cell aplasia) są najczęściej występującymi autoimmunologicznymi cytopeniami występującymi u pacjentów cierpiących na CLL. PRCA występuje rzadziej niż AIHA i ITP u pacjentów z CLL. PRCA może być leczona za pomocą kortykosteroidów, cyklofosfamidu, cyklosporyny lub globuliny antytymocytowej. Kortykosteroidy wydają się mniej efektywne w leczeniu PRCA niż w leczeniu ITP lub AIHA. W przypadkach wielokrotnie opornych na leczenie allogeniczny HCT może być konieczny. Ocena występowania parwowirusa B19 także jest zalecana u wszystkich pacjentów z PRCA, ponieważ pacjenci z udowodnioną obecnością infekcji parwowirusem B19 zazwyczaj dobrze odpowiadają na leczenie immunoglobulinami.</p>
<p>BSH 2018* (Wielka Brytania) <u>Źródło finansowania:</u> BSH</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą terapii przewlekłej białaczki limfatycznej (CLL)</u> W rozdziale dotyczącym autoimmunologicznych cytopenii (AIC, ang. autoimmune cytopenias) wskazano, że PRCA i neutropenia o podłożu autoimmunologicznym są rzadkimi powikłaniami CLL (występującymi u < 1% pacjentów). Podejście terapeutyczne jest takie samo jak w przypadku AIHA (tj.: w przypadkach, gdy AIC jest dominującą cechą kliniczną, początkowe leczenie powinno odbywać się za pomocą kortykosteroidów, dożylniej immunoglobuliny lub rytuksymabu [GRADE IV]).</p>
Zespół aktywacji makrofagów**	
-	-
Zespół hemofagocytowy (HLH)	
-	-
Małopłytkowość oporna na leczenie	
<p>JWG 2018 (Niemcy/Szwajcaria/Austria)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące małopłytkowości immunologicznej (ang. Immune Thrombocytopenia, ITP)</u> Cyklosporyna jest rekomendowana w 3 linii leczenia ITP (jako off-label).</p>
<p>RCHT 2017 (Royal Cornwall Hospitals NHS Trust, Wielka Brytania)</p>	<p><u>Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania z małopłytkowością immunologiczną (ITP) u dzieci</u> Cyklosporyna nie została wymieniona w wytycznych.</p>
Zespół mielodysplastyczny (MDS) - leczenie paliatywne	
<p>CCO 2018 (Kanada)</p>	<p><u>Zespoły mielodysplastyczne, wytyczne praktyki klinicznej w onkologii</u> Spośród terapii dostępnych w leczeniu zespołów mielodysplastycznych niższego ryzyka stosowane są: - hematopoetyczne czynniki wzrostu (tj. czynniki stymulujące erytropoezę [ESA], takie jak erytropoetyna [EPO], czynniki wzrostu kolonii granulocytów [G-CSF], romiplostem, a także eltrombopag); - lenalidomid; - leki hypometylujące (azacytydyna, decytabina); - terapia chelatująca żelazo; - leki immunosupresyjne (cyklosporyna oraz globulina antytymocytowa). Końska globulina antytymocytowa (e-ATG) w skojarzeniu z doustną cyklosporyną może być oferowana jako opcja terapeutyczna wyselekcjonowanym młodszym pacjentom z zespołem mielodysplastycznym niższego ryzyka, u których terapia czynnikami stymulującymi erytropoezę zakończyła się niepowodzeniem lub nie mogą otrzymywać takiej terapii z powodu anemii lub klinicznie istotnej cytopenii. Rekomendowany schemat terapii jest następujący: ATG w dawce 40 mg/kg/dziennie podawana przez 4 do 6 godzin przez 4 dni. Podawanie cyklosporyny należy rozpocząć w dniu 14 w dawce 5-12 mg/kg/dziennie w dwóch podzielonych dawkach (co 12 godzin) przez co najmniej 180 dni z możliwością modyfikacji dawki (cel to 200-400 ng/mL). Komentarz AOTMiT: w wytycznych nie określono leczenia paliatywnego.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2019 (MDS) (Stany Zjednoczone)	<p><u>Zespoły mielodysplastyczne, wytyczne praktyki klinicznej w onkologii</u></p> <p>Spośród opcji terapeutycznych niskiej intensywności (Low-Intensity Therapy) stosowane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> – hematopoetyczne czynniki wzrostu – biologiczne modyfikatory odpowiedzi i IST (terapia immunosupresyjna): globulina antytymocytowa (ATG), cyklosporyna i lenalidomid, z których wszystkie wykazały pewną skuteczność w badaniach fazy II i III. <p>W kilku badaniach wykazano, że stosowanie IST z ATG, z lub bez cyklosporyny, jest najbardziej skuteczne u pacjentów z MDS z typem zgodności tkankowej HLA-DR15, hipoplazją szpiku, prawidłową cytogenetyką, chorobą niskiego ryzyka i napadową hemoglobinurią nocną (PNH).</p> <p>Komentarz AOTMiT: w wytycznych nie określono leczenia paliatywnego.</p>
NCI 2019 (aktualizacja w 2019 r. wytyczny z 2005 r.) (Stany Zjednoczone)	<p>Leczenie MDS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie wspomagające (supportive care): hematopoetyczne czynniki wzrostu (HGFs), środki stymulujące erytropoezę (ESA, erythropoiesis stimulating agents) • Leki modyfikujące przebieg choroby <ul style="list-style-type: none"> ○ Lenalidomid ○ Terapia immunosupresyjna: ATG ○ Inhibitory metylotransferazy DNA: azacytydyna, decytabina ○ Chemioterapia typu indukcji AML: cytarabina • Allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCT) <p>Komentarz AOTMiT: w wytycznych nie określono leczenia paliatywnego.</p>
Stan po przeszczepie kończyny, rogowki, tkanek lub komórek	
PTT 2016 (Polska)	<p><u>Zalecenia dotyczące leczenia immuno-supresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych / po przeszczepieniu kończyny górnej.</u></p> <p>Przeszczepienie narządów unaczynionych</p> <p>W przypadku przeszczepiania nerki najczęściej stosowane schematy leczenia to połączenie takrolimusu z mykofenolanem mofetylu z glikokortykosteroidami (rzadziej bez GS). Rzadziej stosowana jest cyklosporyna.</p> <p>U przeważającej większości chorych po przeszczepieniu wątroby stosuje się takrolimus z MMF lub cyklosporynę z MMF oraz steroidy lub bez steroidów.</p> <p>Przeszczepienie kończyny górnej</p> <ul style="list-style-type: none"> – Nie wskazano cyklosporyny, jako możliwej opcji terapeutycznej w leczeniu immunosupresyjnym po przeszczepieniu kończyny górnej. – Podstawowy program leczenia immunosupresyjnego obejmuje takrolimus, mykofenolan mofetylu (MMF) i prednizon. – Doświadczenia własne: u wszystkich chorych po przeszczepieniu kończyn górnych w Ośrodku Transplantacji w Trzebnicy stosowano czterolekowy program immunosupresyjny, w skład którego wchodziła indukcja bazyliksymabem, a w leczeniu podstawowym takrolimus, MMF i kortykosteroidy. Skuteczność tego leczenia immunosupresyjnego była dobra, tylko jeden pacjent z przeszczepem obu kończyn we wczesnym okresie po transplantacji miał jawne klinicznie ostre odrzucanie, natomiast wszyscy mieli liczne objawy uboczne immunosupresji. We wczesnym okresie po transplantacji, u wszystkich wystąpiła cukrzyca, która nadal jest obserwowana u 2 chorych. Ponadto u większości chorych utrzymuje się dyslipidemia, u 2 naciśnienie tętnicze, a u jednego znaczne obniżenie eGFR. W celu zmniejszenia wymienionych skutków ubocznych leczenia immunosupresyjnego zredukowano dawki metyloprednisolonu oraz obniżono docelowe stężenie takrolimusu, pozostawiając dotychczasową dawkę MMF.

BSH – British Society for Haematology; **NCCN** – National Comprehensive Cancer Network; **NCI** - National Cancer Institute; **ITP** – małopłytkowość idiopatyczna (ang. Immune Thrombocytopenia); **JWG** - Joint Working Group of German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO), the Austrian Society for Hematology and Medical Oncology (OGHO), the Swiss Society for Hematology (SGH), the Society for Pediatric Oncology and Hematology (GPOH); **CCO** - Cancer Care Ontario; **PTT** - Polskie Towarzystwo Transplantacyjne

*GRADE, Poziomy dowód: I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędów systematycznych) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności; II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronności (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. Stopnie rekomendacji: A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad (zdarzenia niepożądane, koszty), opcjonalne; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie niezalecane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy niezalecane <http://www.gradeworkinggroup.org>. [27.03.2019 r.]

**Zespół aktywacji makrofagów (MAS)

Nie odnaleziono wytycznych towarzystw naukowych na temat terapii zespołu aktywacji makrofagów. W toku odszukiwania wytycznych praktyki klinicznej dot. leczenia MAS odnaleziono dwie publikacje, w których przedstawiono opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu MAS (Halyabar 2019 i Zalewska 2018).

Halyabar 2019

W publikacji przedstawiano wyniki prac multidyscyplinarnego zespołu roboczego, który opracował wytyczne oparte na dowodach naukowych dotyczących diagnozy i leczenia zespołu hemofagocytowego

(HLH, ang. hemophagocytic lymphohistiocytosis) oraz zespołu aktywacji makrofagów (MAS, ang. macrophage activation syndrome) w przebiegu chorób reumatologicznych.

Algorytm leczenia HLH/MAS oparty na dowodach naukowych:

Choroba o umiarkowanym nasileniu:

- występowanie poważnych infekcji:
 - anakinra[^] 2–4 mg/kg/dawkę (max 100 mg) IV/SQ Q12-24 godz.;
 - IVIG 1–2 g/kg/dawkę IV.
- brak występowania poważnych infekcji:
 - anakinra[^] 2–4 mg/kg/dawkę (max 100 mg) IV/SQ Q12-24 godz.;
 - metyloprednizolon 1 mg/kg/dawkę IV Q12 godz. lub 30 mg/kg/dawke (max 1 g) IV Q24 godz. × 3;
 - **cyklosporyna[^]** (Neoral) 3–7 mg/kg/dobę PO Q12 godz.;
 - takrolimus 0,1 mg/kg/dobę PO Q12 godz.;
 - IVIG 1–2 g/kg/dawkę IV.

Choroba o silnym nasileniu (nie dotyczy współwystępowania poważnych infekcji):

- anakinra[^] 2–4 mg/kg/dawkę IV/SQ Q6-24 godz. (można zwiększyć dawkę);
- metyloprednizolon 30 mg/kg/dawkę (max 1 g) IV Q24 godz. × 3 → 1 mg/kg/dawkę IV Q12 godz.;
- **cyklosporyna[^]** 3–7 mg/kg/dobę PO lub 3–5 mg/kg/dobę IV Q12 godz. (preferowane podanie PO);
- takrolimus 0,1 mg/kg/dobę PO lub 0,01–0,05 mg/kg/dobę IV (preferowane podanie PO);
- IVIG 1–2 g/kg/dobę IV.

IV – podanie dożylnie (ang. intravenous); **PO** – podanie doustne (łac. per os); **Q** – częstotliwość dawkowania; **SQ** – podanie podskórne (ang. subcutaneous injection).

[^]Multidyscyplinarny zespół roboczy dokonał przeglądu literatury, który wykazał skuteczność takich leków jak cyklosporyna i anakinra u niektórych pacjentów, którzy spełniają kryteria diagnozy nie tylko MAS, ale także wtórnego HLH. Ponieważ leki te mają korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż chemioterapia, zostały wybrane jako leki pierwszego rzutu.

Zalewska 2018

Praca dotyczy zespołu aktywacji makrofagów (macrophage activation syndrome, MAS) w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej.

W przypadku MAS wtórnego do chorób układowych tkanki łącznej, leczenie powinno być rozpatrywane indywidualnie zależnie od choroby podstawowej, czynnika indukującego oraz nasilenia objawów. W nielicznych przypadkach choroba ustępuje samoistnie, z tendencją do nawracania. U większości pacjentów rokowanie jest poważne i niepomyślne. Z uwagi na brak zaleceń leczenia wtórnego MAS, niektórzy badacze proponują również stosowanie protokołu HLH-2004. Twórcy protokołu uważają, że w przypadku podejrzenia zespołu MAS, nawet gdy pacjent nie spełnia kryteriów diagnostycznych dla pewnego rozpoznania, a ośrodek ma doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu MAS należy wdrożyć leczenie według tego protokołu. Wyszczególniono leczenie indukcyjne trwające 8 tygodni, a następnie ocenę odpowiedzi na leczenie w 9 tygodniu. Chorzy z wtórnym MAS nie wymagają zazwyczaj przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. hematopoietic stem cell transplantation, HSCT). Pierwszą linię leczenia przyczynowego stanowią glikokortykosteroidy podawane dożylnie w dużych dawkach - metyloprednizolon lub deksametazon. W przypadku braku efektów leczenia stosuje się **cyklosporynę A**. Udokumentowaną skutecznością charakteryzują się również immunoglobuliny podawane dożylnie. Przy nieskuteczności terapii, należy dołączyć etopozyd pomimo braku udokumentowanej skuteczności. Można rozważyć również zastosowanie metotreksatu, plazmaferezy, globuliny antytymocytarnej, a także leków biologicznych – leków anty-TNF- α lub rytuksymabu (anty-CD20). Niekiedy stosuje się GM-CSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, ang. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) i makrofagów, chociaż istnieją opinie, że może zaostrzyć przebieg choroby. Istotne jest również intensywne leczenie wspomagające, m.in. profilaktyka wtórnych infekcji oraz krwawień.

W przypadku MAS w przebiegu zaostrzenia SLE (toczeń rumieniowaty układowy, ang. systemic lupus erythematosus), przy braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami oraz cyklosporyną, opisywano dobrą odpowiedź kliniczną na leczenie takrolimusem doustnie. Odnotowano również zadowalającą odpowiedź na leczenie anakinrą - inhibitorem IL-1 u pacjentów z MAS w przebiegu choroby Stilla.

Nie odnaleziono także wytycznych towarzystw naukowych na temat terapii zespołu hemofagocytowego (które by były opublikowanych w 2016 r. lub później). W toku wyszukiwania odnaleziono publikację opisującą postępy w diagnostyce i opcjach terapeutycznych w leczeniu HLH (Ramachandran 2016).

Ramachandran 2016

W publikacji przedstawiano strategię leczenia HLH na przestrzeni lat - zaczynano od użycia etopozydu i tenipozydu wraz ze steroidami. Następnie stosowano leki immunosupresyjne - cyklosporynę i globulinę antytymocytową (ATG), które uważane są za skuteczne w rodzinnej HLH. W protokole HLH-94*, etopozyd i deksametazon były łączone z cyklosporyną A (CsA).

Wg protokołu 2004*, cyklosporyna jest zalecana jako część terapii inicjującej (1-8 tygodni), w połączeniu z etopozydem, deksametazonem i środkami osłaniającymi żołądek, takimi jak ranitydyna lub pantaprazol. Powinna być podawana codziennie (doustnie) w dawce 6 mg / kg (docelowe minimalne stężenie 200 mg / l).

*W 1991 r. Histiocyte Society zaprezentowało pierwszy zestaw wytycznych diagnostycznych dla HLH, a w 1994 r. wprowadzono pierwszy prospektywny protokół leczenia międzynarodowego (HLH-94). Doświadczenia zebrane dzięki HLH-94 oraz innym badaniom, doprowadziły do opracowania nowego protokołu leczenia - HLH-2004. Zawiera on zaktualizowane wytyczne diagnostyczne i terapeutyczne z tego Towarzystwa (Histiocyte Society).

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania cyklosporyny u pacjentów z danym stanem klinicznym:

- aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego;
- białaczka z dużych granularnych limfocytów T;
- wybiórcza aplazja układu czerwonokrwinkowego;
- zespół aktywacji makrofagów;
- zespół hemofagocytowy;
- małopłytkowość oporna na leczenie;
- zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne;
- stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 21.03.2019 i 29.03.2019 w bazach medycznych Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) i Cochrane Library (CENTRAL). Jako datę odcięcia przyjęto dzień 13.04.2016 r., tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie BOR.434.11.2016.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek.

Interwencja: cyklosporyna

Komparator: bez ograniczeń.

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

Typ badań: randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania nierandomizowane, jednoramienne, badania obserwacyjne (min. 10 pacjentów).

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

3.1.1. Opis badań włączonych do analizy

Do przeglądu systematycznego włączono następujące publikacje:

Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego

- Sasaki 2019 – badanie retrospektywne;
- Shah 2018 – retrospektywna analiza opisów przypadków;
- Atta 2017 – wieloośrodkowe badanie retrospektywne;
- Cui 2017 – retrospektywna analiza opisów przypadków;
- Nishikawa 2016 – wieloośrodkowe badanie prospektywne;
- Vaht 2017 – badanie retrospektywne;
- Wan 2016 – badanie retrospektywne.

Białaczka z dużych granularnych limfocytów T

- Sanikommu 2017 – badanie retrospektywne.

Wybiórcza aplazja układu czerwonokrwinkowego

- Fu 2018 – badanie retrospektywne;
- Balasubramanian 2018 – badanie retrospektywne;
- Wu 2018 – badanie retrospektywne.

Zespół aktywacji makrofagów

- Liu 2017 – wielośrodkowe badanie kliniczno-kontrolne.
- Kumar 2017 – badanie retrospektywne;
- Garcí'a-Pavo'n 2016 – przegląd systematyczny baz: EMBASE, PsycInfo, LILACS, Cochrane library, Elsevier, Springer, KoreaMed
- Aytaç 2016 – badanie retrospektywne.

Zespół hemofagocytowy

- Wang 2016 - badanie prospektywne
- Bergsten 2017 - długoterminowe wyniki badania randomizowanego HLH-2004 (opisanego w publikacji Henter 2007)

Małopłytkowość oporna na leczenie

- Liu 2016 – badanie retrospektywne (pacjenci z małopłytkowością oporną na leczenie)
- Cataland 2017 – badanie randomizowane III fazy, open label (pacjenci z ITP, oporni na leczenie oraz nowo zdiagnozowani): CsA vs prednizon

Zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne

- Haider 2016 – badanie retrospektywne

Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek.

- Bonifazi 2019 - badanie randomizowane: ATLG vs CsA;
- Budde 2017 - badanie randomizowane: EVE vs CsA;
- Chun 2018 - badanie randomizowane: CsA vs PLC;
- Finke 2017 - badanie randomizowane: ATLG vs CsA;
- Gao 2017 - badanie randomizowane: TAC vs CsA;
- Mutalik 2017 - badanie randomizowane: CsA vs PLC;
- Rodríguez-Perálvarez 2017 – przegląd systematyczny;
- Torlen 2016 - badanie randomizowane: CsA vs TAC+Sir;
- Ruutu 2018 - badanie randomizowane: CsA vs metyloprednizon.

Tabela 2. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego			
Sasaki 2019 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	Cel: skuteczność i bezpieczeństwo terapii króliczą antytymocytową globuliną (ang. rabbit antithymocyte globulin, rATG) w połączeniu z cyklosporyną A (CsA) u 30 dorosłych japońskich pacjentów z nabytą niedokrwistością aplastyczną (ang. aplastic anemia, AA) Rodzaj badania: retrospektywne Interwencja: rATG w połączeniu z CsA Okres obserwacji: pacjenci leczeni w latach 2009-2016 w 8 niezależnych ośrodkach	Kryteria włączenia: Niedokrwistość aplastyczna (AA), w tym: • ciężka niedokrwistość aplastyczną (SAA) z bezwzględną liczbą neutrofilii (ANC) $<0,5 \times 10^9/L$, liczba płytek krwi $<20 \times 10^9/L$, liczba ret kulocytów $<20 \times 10^9/L$ • bardzo ciężka niedokrwistość aplastyczną (VSAA) z taką samą charakterystyką wyjściową jak w przypadku SAA, ale z ANC $<0,2 \times 10^9/L$ • nieciężka niedokrwistość aplastyczną (NSAA) w przypadkach niespełniających kryteria SAA lub VSAA Kryteria wyłączenia: Brak Liczebność populacji: N=30, mediana wieku pacjentów = 54 lata (zakres 29-81)	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS) • Odpowiedź całkowita (CR) • Odpowiedź częściowa (PR) • Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) • Bezpieczeństwo
Shah 2018	Cel: ocena terapii immunosupresyjnej w niedokrwistości aplastycznej	Kryteria włączenia: Niedokrwistość aplastyczna (AA), w tym:	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź całkowita (CR) • Odpowiedź częściowa (PR)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Rodzaj badania: retrospektywna analiza opisów przypadków</p> <p>Interwencja: końska antytymocytowa globulina (ang. horse antithymocyte globulin, hATG) w dawce 40 mg/kg/dzień przez 4 dni lub 20 mg/kg/dzień przez 8 dni; cyklosporyną A (CsA) w dawce 10 mg/kg (minimum rok).</p> <p>Okres obserwacji: pacjenci leczeni w latach 2012-2015 w ośrodku medycznym w Indiach</p>	<ul style="list-style-type: none"> ciężka niedokrwistość aplastyczną (SAA) bardzo ciężka niedokrwistość aplastyczną (VSAA) nieciężka niedokrwistość aplastyczną (NSAA) pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni <p>Kryteria wyłączenia: Brak</p> <p>Liczebność populacji: N=91 pacjenci w większości z SAA (62,6%); VSAA (33%), z NSAA (4,4%). W większości osoby dorosłe (n=68) w wieku 29 lat (mediana); dzieci (n=23) w wieku 10 lat (mediana).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Zgony Bezpieczeństwo
<p>Atta 2017 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Cel: zidentyfikowanie czynników ryzyka przedwczesnej umieralności i OS po pierwszej linii terapii immunosupresyjnej z udziałem rATG i CsA u pacjentów z SAA.</p> <p>Rodzaj badania: wieloośrodkowe badanie retrospektywne</p> <p>Interwencja: rATG w połączeniu z CsA</p> <p>Okres obserwacji: pacjenci leczeni w latach 2000-2014 w 5 publicznych ośrodkach niewydolności szpiku w Brazylii. Odpowiedź na leczenie mierzona po 3 i 6 mies. terapii.</p>	<p>Kryteria włączenia: Niedokrwistość aplastyczna (AA), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ciężka niedokrwistość aplastyczną (SAA) z bezwzględną liczbą neutrofilii (ANC) $<60 \times 10^9/L$, liczba płytek krwi $<20 \times 10^9/L$; bardzo ciężka niedokrwistość aplastyczną (VSAA) z taką samą charakterystyką wyjściową jak w przypadku SAA, ale z ANC $<0,2 \times 10^9/L$ <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> nieprawidłowa cytogenetyka, morfologia spójna z zespołem mielodysplastycznym, cięża lub zapalenie wątroby związane z niedokrwistością aplastyczną, obecność napadowej nocnej hemoglobinurii (PNH) hemoliza lub zakrzepica, niedokrwistość Fanconiego <p>Liczebność populacji: N=185 mediana wieku 16 lat (zakres 1-72)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź całkowita (CR) Odpowiedź częściowa (PR) Przeżycie całkowite (OS) Zgony
<p>Cui 2017 <u>Źródło finansowania:</u> Praca wsparta przez: Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions (PAPD), Jiangsu Province's Key Medical Center (ZX201102) I Life and health special funds of the Jiangsu Province's Science and Technology Bureau</p>	<p>Cel: ocena terapii immunosupresyjnej (IST) w niedokrwistości aplastycznej u dzieci</p> <p>Rodzaj badania: retrospektywna analiza opisów przypadków</p> <p>Interwencja: świńska globulina antylimfocytarna (p-ALG, ang. porcine antithymocyte globulin) (20–30 mg/kg/dzień przez 5 dni), CsA (5 mg/kg/dzień od dnia 21 przez 10 kolejnych dni, a następnie 3-8 mg/kg/dobę doustnie w dwóch dawkach podzielonych na dobę) i metakortandracyna (prednizon) (2 mg/kg/dobę przez 5 dni), następnie połowa dawki co tydzień aż do przerwania leczenia w dniu 28.</p> <p>Okres obserwacji: pacjenci (bez rodzeństwa zgodnego w HLA) leczeni w latach 2003-2011 w ośrodkach medycznych w Chinach. Odpowiedź na leczenie mierzona po 3, 6 i 12 mies. terapii</p>	<p>Kryteria włączenia: Niedokrwistość aplastyczna (AA), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dzieci w wieku <18 r.ż. ciężka niedokrwistość aplastyczną (SAA) z komórkowością szpiku nie przekraczającą 25% normy dla wieku; bezwzględną liczbą neutrofilii (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/L$, liczbą płytek krwi $\leq 20 \times 10^9/L$, liczbą ret kulocytów $\leq 1\%$. bardzo ciężka niedokrwistość aplastyczną (VSAA) z taką samą charakterystyką wyjściową jak w przypadku SAA, ale z ANC $<0,2 \times 10^9/L$ nieciężka niedokrwistość aplastyczną (NSAA) w przypadkach niespełniających kryteria SAA lub VSAA <p>Kryteria wyłączenia:</p>	<ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź ogólna (OR) Odpowiedź częściowa (PR) Przeżycie całkowite (OS) Przeżycie wolne od choroby (DFS) Zgony

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Pacjenci z aberracjami cytogenetycznymi Liczebność populacji: N=50 mediana wieku 14 lat (zakres 5-17)	
Nishikawa 2016 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> brak danych	Cel: ocena skuteczności terapii immunosupresyjnej (IST) w umiarkowanej niedokrwistości aplastycznej u dzieci. Rodzaj badania: wielośrodkowe prospektywne badania (AA92, AA97). Interwencja: końska antytymocytowa globulina (15 mg/kg/dzień przez 5 dni), CsA (6 mg/kg/dzień). Dawkę CsA dostosowano tak, aby utrzymywać minimalne stężenie 100-200 ng/ml i podawano przez co najmniej 6 miesięcy. Danazol podawany doustnie (5 mg/kg/dobę) rozpoczęto w dniu 1 i kontynuowano do dnia 180 u 26 pacjentów z badania AA92. Okres obserwacji: nowozdiagnozowani pacjenci leczeni w dwóch badaniach prospektywnych w latach 1992 i 2009. Odpowiedź na leczenie mierzona po 3 i 6 mies. terapii IST. Okres obserwacji dla OS do 103 mies.	Kryteria włączenia: Niedokrwistość aplastyczna (AA), w tym: • Dzieci w wieku < 18 r.ż. • umiarkowana niedokrwistość aplastyczna (moderate aplastic anemia, MAA) z bezwzględną liczbą neutrofilii (ANC) <1 × 10 ⁹ /L, liczbą płytek krwi <50 × 10 ⁹ /L, liczbą retikulocytów <60 × 10 ⁹ /L Kryteria wyłączenia: Pacjenci z wrodzonymi wadami szpiku kostnego. Liczebność populacji: N=95 mediana wieku 8,5 lat (zakres 2-16)	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od niepowodzenia terapii (FFS) • Przeżycie całkowite (OS) • Odpowiedź ogólna (OR) • Odpowiedź częściowa (PR) • Odpowiedź całkowita (CR)
Vaht 2017 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Grant z ALF Västra Götaland, Gothenburg Medical Society, Stypendium z Alexion Sweden	Cel: ocena efektywności terapii wyrażona przeżyciem pacjentów z niedokrwistością aplastyczną. Rodzaj badania: narodowe badanie retrospektywne. Interwencja: pierwotne leczenie obejmowało leczenie immunosupresyjne IST (ATG lub inne przeciwciała monoklonalne + CsA) (63%, n=161), allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (SCT) (10%, n=25) lub monoterapię cyklosporyna / brak specyficznej terapii (27%, n=71). Okres obserwacji: pacjenci leczeni w 29 szpitalach w Szwecji w latach 2000 – 2011. Mediana okresu obserwacji: 76 mies. (95%CI: 66-86; zakres 0-193).	Kryteria włączenia: Niedokrwistość aplastyczna (AA), w tym: • komórkowość szpiku nie przekraczająca 25% normy (lub 25-50% przy liczbie <30% resztkowych komórek krwiotwórczych); hemoglobina <100 g/L; bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) <1,5 × 10 ⁹ /L, liczba płytek krwi <50 × 10 ⁹ /L, liczba retikulocytów <50 × 10 ⁹ /L • ciężka niedokrwistość aplastyczną (SAA) z bezwzględną liczbą neutrofilii (ANC) <0,5 × 10 ⁹ /L, liczba płytek krwi <20 × 10 ⁹ /L, liczba retikulocytów <20 × 10 ⁹ /L • bardzo ciężka niedokrwistość aplastyczną (VSAA) z taką samą charakterystyką wyjściową jak w przypadku SAA, ale z ANC < 0.2 × 10 ⁹ /L • nieciężka niedokrwistość aplastyczna (NSAA) w przypadkach niespełniających kryteria SAA lub VSAA Kryteria wyłączenia: Wykluczono pacjentów z wrodzoną chorobą, pancytopenią bez biopsji szpiku, zwłóknieniem szpiku lub innymi oznakami złośliwości lub dysplazji. Liczebność populacji: N=257 mediana wieku pacjentów = 60 lat (zakres 2-92)	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS) • Zgony
Wan 2016 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Ministry of Science and Technology of China, National Nature Science	Cel: ocena efektywności terapii u pacjentów z niedokrwistością Blackfana-Diamonda (wrodzona niedokrwistość hipoplastyczna, ang. Diamond-Blackfan anemia, DBA). Rodzaj badania: badanie retrospektywne. Interwencja: I linia leczenia: prednizon w dawce 1–2 mg/kg/dzień przez 6-8 tyg (n=94);	Kryteria włączenia: • pacjenci z niedokrwistością Blackfana-Diamonda (wrodzona niedokrwistość hipoplastyczna, ang. Diamond-Blackfan anemia).	<ul style="list-style-type: none"> • Odsetek remisji • Zgony • Zależność/brak zależności od transfuzji

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Foundation of China, doctoral innovation research fund of Peking Union Medical College	<p>II linia leczenia: Cyklosporyna (CsA) w dawce 3-5 mg/kg/dzień stosowana łącznie z prednizonem – ocena po 3 mies. terapii (n=34).</p> <p>Okres obserwacji: pacjenci leczeni w jednym ośrodku w Chinach w latach 2003 – 2015. Mediana okresu obserwacji: 1-134 mies. (mediana 39 mies.).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • uprzednia terapia z udziałem prednizonu lub CsA + prednizon <p>Kryteria wyłączenia: Brak</p> <p>Liczebność populacji: N=104 mediana czasu od zachorowania 2 mies. (zakres 0-57)</p>	
Białaczka z dużych granularnych limfocytów T			
<p>Sanikommu 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> NIH U54 RR019397 (J.P.M.), K24 HL077522 (J.P.M.), R01 CA113972 (J.P.M.) and LLS 624-13 (J.P.M.).</p>	<p>Cel: ocena efektywności terapii u pacjentów z białaczką z dużych granularnych limfocytów (LGLL)</p> <p>Rodzaj badania: badanie retrospektywne.</p> <p>Interwencja: metotreksat (MTX) w dawce 10-15 mg PO (n=34/118, 29% w ramach terapii inicjującej), cyklosporyna (CsA) w dawce 50-100 mg PO (n=44/118, 37% w ramach terapii inicjującej) i cyklofosfamid (CTX) w dawce 50–100 mg PO (n=22/118, 19%)</p> <p>Okres obserwacji: pacjenci leczeni w latach 2001 – 2016. Odpowiedź na leczenie mierzona po 12 tyg. terapii. Mediana czasu obserwacji: 36 mies. (13-84).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • T-LGL: obecność dużych ziarnistych limfocytów (> 500 / μL) we krwi przez ponad 6 miesięcy; • nieprawidłowa cytotoksyczna ekspresja limfocytów T lub NK <p>Kryteria wyłączenia: Brak</p> <p>Liczebność populacji: N=204 (90% pacjentów z T-LGLL)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS) • Odpowiedź całkowita (CR) • Odpowiedź częściowa (PR)
Zespół aktywacji makrofagów			
<p>Liu 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Natural Science Foundation of China (No. 31300721).</p>	<p>Cel: zbadanie i opisanie stanu klinicznego, wyników laboratoryjnych, czynników predysponujących, metod leczenia i ich wyników u pacjentów z zespołem aktywacji makrofagów (MAS) w przebiegu tocznia układowego rumieniowatego (SLE).</p> <p>Rodzaj badania: wieloośrodkowe badanie kliniczno-kontrolne przeprowadzone w sześciu szpitalach w Chinach.</p> <p>Interwencja: Kortykosteroidy, immunosupresanty w tym cyklosporyna (14 pacjentów z 32), leki biologiczne nie podano zastosowanych dawek.</p> <p>Okres przeprowadzenia badania: od stycznia 1997 do grudnia 2014.</p>	<p>Kryteria włączenia: Pacjenci ze zdiagnozowanym SLE wg kryteriów American College of Rheumatology (ACR) 1997 z epizodem MAS. Diagnoza MAS opierała się na diagnostyce HLH wg kryteriów zweryfikowanych przez Histiocyte Society w 2004 r. (HLH- 2004)</p> <p>Kryteria wyłączenia: Brak</p> <p>Liczebność populacji: I grupa: 32 pacjentów z MAS związany z SLE. II grupa: 64 pacjentów z SLE (grupa kontrolna)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • wyniki laboratoryjne • opis stanu klinicznego • pacjentów analizowano w dwóch punktach czasowych: ostatnia wizyta przed rozwojem MAS (pre-MAS) i zdiagnozowanie MAS
<p>Kumar 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Cel: Ocena cech klinicznych i wyników leczenia w zależności od zastosowanych opcji terapeutycznych u dorosłych pacjentów z zespołem aktywacji makrofagów i wtórnej limfocytocytomy hemofagocytarnej (MAS / sHLH) zdiagnozowanych w szpitalu University at Iowa Hospitals and Clinics</p> <p>Rodzaj badania: retrospektywne</p> <p>Interwencja: anakinra, cyklosporyna, dożylnie immunoglobuliny (IVIg) i steroidy</p> <p>Okres włączenia do oceny: styczeń 2010–październik 2015.</p>	<p>Kryteria włączenia: pacjenci z zdiagnozowanym MAS / sHLH podczas przyjęcia do szpitala i spełniający co najmniej 5 z 8 kryteriów Henter lub co najmniej 4 z 6 kryteriów HLH-2004 zgodnych z „diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis”</p> <p>Kryteria wyłączenia: brak</p> <p>Liczebność populacji: Dziewiętnastu dorosłych pacjentów z MAS / sHLH Średni wiek w chwili rozpoznania choroby 48 lat (zakres 18–82 lat) ,13 pacjentów (68,4%) to kobiety.</p>	
<p>García-Pavón 2016</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Cel: przegląd literatury, analiza cech klinicznych i opcji terapeutycznych u pacjentów z MAS z towarzyszącą chorobą Kawasaki (KD).</p> <p>Rodzaj badania: przegląd systematyczny w bazach: EMBASE, PsycInfo, LILACS,</p>	<p>Kryteria włączenia: pacjenci z MAS z towarzyszącą chorobą Kawasaki (KD)</p> <p>Kryteria wyłączenia: brak</p> <p>Liczebność populacji:</p>	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Cochrane library, Elsevier, Springer, KoreaMed z datą odcięcia wrzesień 2016. Interwencja: kortykosteroidy cyklosporyna, etopozyd i monoklonalne anty-TNF Okres włączania do oceny: brak danych	69 pacjentów, średni wiek w chwili rozpoznania wynosił 5,6 lat (zakres, 7 tygodni do 17 lat), większość przypadków stanowili mężczyźni 68% (47/69).	
Aytaç 2016 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	Cel: charakterystyka pacjentów pediatrycznych z MAS zdiagnozowanych i obserwowanych w Pediatric Rheumatology and Hematology Departments, Hacettepe University, Ankara, w Turcji Rodzaj badania: retrospektywne Interwencja: anakinra, cyklosporyna, dożylna immunoglobuliny (IVIg) i steroidy Okres obserwacji pacjentów: 2009–2015.	Kryteria włączenia: Pacjenci pediatryczni z MAS z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (SJIA), bądź z toczniem rumieniowatym układowym (SLE). Kryteria wyłączenia: brak Liczebność populacji: 34 pacjentów pediatrycznych (28 z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (SJIA), 6 z toczniem rumieniowatym układowym (SLE).	<ul style="list-style-type: none"> • obraz kliniczny pacjenta, • parametry laboratoryjne, • wyniki leczenia
Wybiórcza aplazja układu czerwokrwińkowego			
Fu 2018 <u>Źródło finansowania:</u> National Natural Science Foundation of China (81570106, 81770110); the Natural Science Foundation of Tianjin City, Chiny (14JCYBJC25400), Tianjin Science and Technology Committee (16ZXMJSY00180).	Cel: charakterystyka cech klinicznych, odporności, odpowiedzi na terapię pacjentów z aplazją układu czerwokrwińkowego (PRCA) leczonych w General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin, w Chinach Rodzaj badania: retrospektywne Interwencja: cyklosporyna 3–5 mg/kg×d ⁻¹ , dożylna immunoglobuliny (10 mg /tydzień, IVIG) i steroidy 0,5–1 mg/kg×d ⁻¹ Okres obserwacji pacjentów: styczeń 2007–styczeń 2017.	Kryteria włączenia: - zdiagnozowane PRACA Kryteria wyłączenia: brak Liczebność populacji: 53 pacjentów z nabytym PRACA (24 mężczyźni i 29 kobiet) mediana wieku 60 lat (zakres 12- 87). 30 pacjentów miało idiopatyczną PRACA (56,6%, 13 mężczyzn i 17 kobiet, a 23 pacjentów wtórne PRACA (43,4%, 11 mężczyzn i 12 kobiet)	Odpowiedź terapeutyczną oceniano za pomocą kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź całkowita (CR): hemoglobina (stężenie 120 g / L dla mężczyźni i 110 g / l dla kobiet), regeneracja szpiku kostnego • odpowiedź częściowa (PR): brak potrzeby transfuzji, wzrost stężenia hemoglobiny do ponad • 30 g / L; • brak odpowiedzi: potrzeba transfuzji, brak poprawy w przypadku anemii. • Nawrót: potrzeba wykonania transfuzji.
Balasubramanian 2018 <u>Źródło finansowania:</u> EPE1509JM - Edward P.Evans Foundation, R01HL123904 – NHLBI, R01HL118281 – NHLBI, R01HL128425 – NHLBI	Cel: charakterystyka patofizjologii PRACA i reakcji pacjentów na stosowane terapie pierwszego rzutu i terapie ratunkowe w celu zaproponowania algorytmów diagnostycznych i terapeutycznych, które mogą być pomocne w leczeniu przyszłych pacjentów w Cleveland Clinic w USA Rodzaj badania: retrospektywne Interwencja: Takrolimus / CsA; rytuksymab; danazol; mykofenolan mofetylu; bortezomib ± steroidy i erytropoetyna; globulina antytymocytowa; cyklofosfamid; dożylna immunoglobulina; metotreksat. Okres obserwacji pacjentów: 2000 –2016	Kryteria włączenia: - zdiagnozowane PRACA Kryteria wyłączenia: - brak Liczebność populacji: 62 pacjentów z PRACA potwierdzoną przez biopsję szpiku kostnego i leczonych w Cleveland Clinic, USA	I rzędowe <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź hematologiczna (oceniana pod względem odpowiedniego wzrostu retikulocytów / hemoglobiny, potrzeba transfuzji), oceniana po ośmiu tygodniach leczenia i 3 bądź 6 miesiącach.
Wu 2018 <u>Źródło finansowania:</u> brak	Cel: Ocena reakcji na cyklosporynę A (CsA) i / lub kortykosteroidy (Cs), oraz charakterystyka możliwych czynników wpływających na odpowiedź na leczenie u dorosłych pacjentów z PRACA leczonych w Nanjing Medical University w Chinach. Rodzaj badania: retrospektywne Interwencja: CsA - początkowa dawka 5 mg / kg / dobę, CS dawka początkowa prednisonu 0,5–1 mg / kg / dobę i utrzymywana co najmniej 3 miesiące. Zmniejszanie dawki leku (25 mg CsA co 2–3	Kryteria włączenia: - zdiagnozowane PRACA Kryteria wyłączenia: - brak Liczebność populacji: 42 pacjentów (20 mężczyzn i 22 kobiety), wiek w chwili rozpoznania choroby od 26 do 84 lat (średni wiek 56 lat).	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>miesiące lub 5 mg prednisonu co 2 tygodnie) rozpoczynano po co najmniej 12 miesiącach terapii, w celu zminimalizowania ryzyka późniejszy nawrót. Inne środki immunosupresyjne, takie jak takrolimus, mykofenolatemofetylu, cyklofosamid, lub metotreksat, były stosowane w celu leczenia pacjentów z opornym lub nawrotowym PRACA.</p> <p>Okres obserwacji pacjentów: październik 2009 – kwiecień 2017. Mediana czasu obserwacji wynosiła 14,5 miesiąca (12–78 miesięcy).</p>			
Zespół hemofagocytowy			
<p>Wang 2016 / NCT02631109 <u>Źródło finansowania:</u> Beijing Science and Technology Plan (Grant Z151100004015172), Beijing Natural Science Fund (7132087), Public Health Project of Science and Technology Committee of the Beijing Municipal Development projects (Z131100006813041), Medical Development Research Foundation of the Capital, China (Grant 2014-4-2025)</p>	<p>Cel: zbadanie skuteczności i profilu bezpieczeństwa zmodyfikowanego schematu DEP w połączeniu z PEG-asparagazą (L-DEP) jako terapii ratunkowej dla opornego na leczenie EBV-HLH.</p> <p>Rodzaj badania: prospektywne</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmodyfikowany schemat L-DEP: PEG-asparagaza (2000 U / m² w 5. dniu); doksorubicyna liposomalna (zastrzyk 25 mg / m² / dzień, 1. dzień); etopozyd 100 mg / m² / dzień pierwszego dnia każdego tygodnia; metyloprednizolon 15 mg / kg / dzień, w dniu 1.-3., 0,75 mg / kg / dzień w dniu 4.-7. i 0,25 mg / kg / dzień w dniach 8.-10. w ramach profilaktyki GVHD (ang. graft-versus-host disease - „chorobie przeszczep przeciw gospodarzowi”) wszyscy pacjenci otrzymali: cyklosporynę A (dożylnie, w dawce 3 mg / kg / dzień, od dnia 8.) + metotreksat + globulinę antytymocytową <p>Okres obserwacji: Październik 2014 r. - październik 2015 r.; skuteczność leczenia i bezpieczeństwo oceniano po 2 i 4 tygodniach po leczeniu L-DEP.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> spełnienie kryteriów diagnostycznych HLH-04¹, wysokie stężenie kopii EBV-DNA w krwi obwodowej lub tkankach lub duża liczba komórek zawierających małe EBV-kodujące RNA (EBER) w krwi obwodowej lub tkankach, wykluczona diagnoza pierwotnej HLH, wykluczenie pozawęzłowego chłoniaka metodą tomografii PETi powtarzanego badania patologicznego biopsji próbek, leczenie HLH-94¹ nie krócej niż 2 tygodnie przed włączeniem do badania i nie osiągnął przynajmniej PR nie miał ostrego lub przewlekłego zapalenia trzustki lub nie wystąpiło u pacjenta aktywne krwawienie z przewodu pokarmowego i pacjent nie miał frakcji wyrzutowej lewej komory $\geq 50\%$ w momencie włączenia do badania. <p>(Wybrane) kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> niewydolność serca w skali NYHA > 2 stopnia niekontrolowana infekcja <p>Liczebność populacji: N=28</p>	<p>Skuteczność L-DEP w leczeniu EBV-HLH została oceniona zgodnie z kryteriami oceny zaproponowanymi przez Marsh 2013.</p> <ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź całkowita (CR) Odpowiedź częściowa (PR) Inne wskaźniki obserwacyjne obejmowały EBV-DNA, bilirubinę, i amylazę. Bezpieczeństwo: Działania niepożądane i powikłania, w tym: zapalenie trzustki, nieprawidłowa czynność wątroby, spadek fibrynogenu, infekcje, krwotok i zakrzepica, zaburzenia czynności serca i niepożądane reakcje polekowe.
Małopłytkowość oporna na leczenie			
<p>Liu 2016 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Cel: Przedstawienie wyników dotychczas największego badania populacji pediatrycznej z przewlekłą pierwotną małopłytkowością leczoną cyklosporyną (CsA).</p> <p>Rodzaj badania: retrospektywne</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> cyklosporyna (CsA) – początkowo w dawce 3–6 mg / kg / dobę i zwiększano do docelowego poziomu leku 100–200 $\mu\text{g} / \text{L}$ (biorąc pod uwagę liczbę płytek krwi i bezpieczeństwo). <p>Okres obserwacji pacjentów: Od 1 stycznia 1998 r. do 30 czerwca 2015 r., mediana czasu trwania terapii CsA wynosiła 9,3 miesiąca (zakres 0,2–63,9 miesięcy).</p>	<p>Kryteria włączenia: Wszyscy pacjenci z utrzymującą się (persistent) lub przewlekłą (chronic) samoistną plamicą małopłytkową (choroba trwająca dłużej niż 3 miesiące od rozpoznania), zdiagnozowana w wieku <18 lat</p> <p>Kryteria wyłączenia: brak</p> <p>Liczebność populacji: 30 pacjentów poniżej 18 rż. (14 chłopców i 16 dziewczynek), mediana wieku w chwili rozpoznania choroby: 5,0 lat (zakres 0,5–16,2 lat).</p>	<p>Odpowiedź całkowita (CR, complete response) zdefiniowana jako liczba płytek $\geq 100 \times 10^9 / \text{L}$ i brak krwawienia,</p> <p>Odpowiedź (R, response) zdefiniowana jako liczba płytek $\geq 30 - < 100 \times 10^9 / \text{L}$ i co najmniej podwojenie początkowej (baseline) liczby płytek, jak również brak krwawienia.</p> <p>Brak odpowiedzi (NR, no response) zdefiniowana jako liczba płytek $< 30 \times 10^9 / \text{L}$ lub mniej niż dwukrotny wzrost w stosunku do początkowej liczby płytek lub</p>

¹ protokoły Histicyte Society HLH-1994 (HLH-94) i HLH-2004 (HLH-04) obejmujące podawanie m.in. deksametazonu, etopozydu i cyklosporyny

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			obecność krwawienia pomimo 3 miesięcy leczenia cyklosporyną. Bezpieczeństwo
Cataland 2017 (NCT00713193) <u>Źródło finansowania:</u> Ohio State University	Cel: Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa cyklosporyny (CsA) vs prednizon (P) w skojarzeniu z plazmaferezą (PEX) w leczeniu TTP. Rodzaj badania: randomizowane III fazy, open-label, prospektywne Interwencja: <ul style="list-style-type: none">• cyklosporyna (CsA) - 2-3 mg / kg doustnie dwa razy na dobę przez 6 miesięcy• prednizon - 1 mg / kg doustnie, codziennie przez co najmniej 30 dni, a następnie zmniejszono dawkę w ciągu 30 dni od osiągnięcia remisji Okres obserwacji pacjentów: mediana 42 mies.#	(Wybrane) Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none">• Pacjenci z rozpoznaniem iTTP zdefiniowanym jako małopłytkowość (<100 x 10⁹/L) i m kroangiopatyczną niedokrwistością hemolityczną, bez alternatywnego wyjaśnienia klinicznego• Biorąc pod uwagę potencjał nefrotoksyczności przy przyjmowaniu CsA, wszyscy pacjenci muszą mieć stężenie kreatyniny w surowicy <2,5 mg / dl przed włączeniem do badania• Zarówno pacjenci z nowo zdiagnozowanym iTTP i wcześniejszą historią iTTP mogli być włączeni do badania, pod warunkiem, że nie byli leczeni z powodu epizodu iTTP w ciągu ostatnich 30 dni. (Wybrane) Kryteria wyłączenia: <ul style="list-style-type: none">• Pacjenci już leczeni przewlekle kortykosteroidami lub cyklosporyną i biorący je w czasie kwalifikacji zostaną wykluczeni z badania. Liczebność populacji: N=26 <ul style="list-style-type: none">• CsA = 12 pacjentów• Prednizon = 14 pacjentów	Pierwszorzędowy: <ul style="list-style-type: none">• porównanie częstości zaostrzeń pomiędzy 2 ramionami badania Drugorzędowe: <ul style="list-style-type: none">• odpowiedź na leczenie• liczba zabiegów PEX wymaganych do osiągnięcia prawidłowej liczby płytek krwi• bezpieczeństwo
Zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne			
Haider 2016 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	Cel: Badania czynników predykcyjnych odpowiedzi klinicznej u pacjentów z MDS leczonych z zastosowaniem globuliny antytymocytowej (ATG) i cyklosporyny A (CsA) Rodzaj badania: retrospektywne Interwencja: <ul style="list-style-type: none">• r-ATG +/- CsA – 60% pacjentów• e-ATG +/- CsA – 32% pacjentów Okres obserwacji pacjentów: Do badania włączano pacjentów leczonych w ośrodku w latach 2004 – 2013.	Kryteria włączenia: Pacjenci z MDS, którzy otrzymali leczenie immunosupresyjne w formie ATG +/- CsA. Kryteria wyłączenia: brak Liczebność populacji: N = 66 (w tym 39 pacjentów przyjmujących CsA)	<ul style="list-style-type: none">• Odpowiedź hematologiczna• Ocena czynników predykcyjnych odpowiedzi klinicznej• Bezpieczeństwo
Stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek			
Ruutu 2018 <u>Źródło finansowania:</u> bd	Cel: długoterminowa obserwacja skutków profilaktyki GVHD z zastosowaniem terapii cyklosporyną i metotreksatem z/bez metyloprednizolonem. Rodzaj badania: RCT Interwencja: cyklosporyna + metotreksat + metyloprednizon Komparator: cyklosporyna + metotreksat Okres obserwacji: rekrutacja do pierwotnego badania trwało od roku 1989 do roku 1994. Mediana czasu obserwacji dla pacjentów, którzy przeżyli wynosiła 24,5 roku.	Kryteria włączenia: Dorośli pacjenci ze zdiagnozowanymi nowotworami złośliwym poddani allogenicznemu przeszczepowi szpiku kostnego Kryteria wyłączenia: bd Liczebność populacji: <u>Grupa CsA + Mtx</u> + <u>metyloprednizon</u> : 53 pacjentów <u>Grupa CsA + Mtx</u> : 55 pacjentów	Przeżycie całkowite, przeżycie bez nawrotu choroby, częstość występowania przewlekłej GVHD, tempo nawrotu choroby, częstość występowania wtórnych nowotworów złośliwych.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Bonifazi 2019 <u>Źródło finansowania:</u> bd.</p>	<p>Cel: skuteczność ludzkiej globuliny przeciwko limfocytom T (ang. <i>human anti-T-lymphocyte globulin</i>, ATLG) w skojarzeniu z cyklosporyną i metotreksatem u pacjentów z ostrą białaczką w remisji, po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych w zmniejszaniu zapadalności na przewlekłą chorobę przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. <i>chronic graft-versus-host disease</i>, cGVHD)</p> <p>Rodzaj badania: RCT, wieloośrodkowe, 3 fazy.</p> <p>Interwencja: ATLG + standardowa terapia (cyklosporyna i metotreksat)</p> <p>Komparator: standardowa terapia (cyklosporyna + metotreksat)</p> <p>Okres przeprowadzenia badania: część rozszerzona badania trwała od 7 lutego 2017 r. do 30 czerwca 2017 r.</p> <p>Mediana czasu obserwacji po przeszczepie wynosiła 5,9 lat.</p>	<p>Kryteria włączenia: Pacjenci w wieku 18-65 lat z ostrą białaczką szpikową i limfoblastyczną w pierwszej lub późniejszej remisji, po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych.</p> <p>Liczebność populacji: <u>Grupa ATLG:</u> 61 pacjentów <u>Grupa nie-ATLG:</u> 53 pacjentów</p>	<ul style="list-style-type: none"> • skumulowana częstość występowania cGVHD po 2 latach. • Jakość życia.
<p>Budde 2017 <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma</p>	<p>Cel: ocena czy wczesne przyjmowanie schematów immunosupresyjnych opartych na ewerolimusie bez inhibitora kalcyneuryny (cyklosporyny, CsA) poprawia długotrwale funkcje przeszczepionej nerki.</p> <p>Rodzaj badania: RCT, otwarte, wieloośrodkowe.</p> <p>Interwencje: <u>Grupa bez CsA:</u> ewerolimus 1.5-3 mg. <u>Grupa standardowej terapii CsA:</u> cyklosporyna 100-150 ng/mL <u>Grupa z niską dawką CsA:</u> ewerolimus 1,5 mg + CsA w dawce 50% niższej niż w standardowym ramieniu CsA (50-75 ng/mL)</p> <p>Okres przeprowadzenia badania: 12-miesięczne badanie przeprowadzone w latach 2007–2011.</p>	<p>Kryteria włączenia: Pacjenci w wieku 18-70 lat, którzy otrzymali przeszczep nerki od żyjącej osoby.</p> <p>Liczebność populacji: <u>Grupa bez CsA:</u> 171 pacjentów. <u>Grupa standardowej terapii CsA:</u> 166 pacjentów. <u>Grupa z niską dawką CsA:</u> 162 pacjentów.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana w eGFR (z ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej) od randomizacji do 12 miesięcy, • występowanie ostrego odrzucenia przeszczepu potwierdzonego przez biopsję (BPAR), • utrata przeszczepu, • śmierć, • wystąpienia niepowodzenia leczenia • bezpieczeństwo - częstość występowania i stopień (poważnych) zdarzeń niepożądanych, zdarzenia niepożądane prowadzące do przedwczesnego przerwania leczenia oraz zakażenia
<p>Chun 2018 <u>Źródło finansowania:</u> bd.</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności miejscowego zastosowania cyklosporyny w profilaktyce choroby suchego oka (ang. <i>dry eye disease</i>, DED) u pacjentów po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych.</p> <p>Rodzaj badania: prospektywne randomizowane badanie porównawcze</p> <p>Interwencja: roztwór oftalmiczny cyklosporyny 0,05% stosowany w 1 kropli do oczu 4 razy dziennie przez miesiąc przed allogenicznym HSCT i kontynuowanie ich stosowania w okresie obserwacji</p> <p>Komparator: brak leczenia</p> <p>Okres obserwacji: 3 miesiące po allogenicznym HSCT</p>	<p>Kryteria włączenia: Pacjenci w wieku ≥ 20 lat po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych.</p> <p>Kryteria wykluczenia: Pacjenci z chorobami zapalnymi niezwiązanymi z DED, zabiegami chirurgicznymi oka lub urazem gałki ocznej w ciągu ostatnich 12 miesięcy, obecną ciążą, chorobami reumatycznymi lub oddechowymi, zakażeniem ogólnoustrojowym i ciężkim DED wymagającym szybkiego leczenia</p> <p>Liczebność populacji: <u>Grupa CsA:</u> 33 pacjentów <u>Grupa kontrolna:</u> 35 pacjentów</p>	<p>Różnice w wynikach testu Schirmera przed i po allogenicznym HSCT</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Finke 2017 <u>Źródło finansowania:</u> bd.</p>	<p>Cel: Ocena długoterminowych wyników po zastosowaniu standardowej profilaktyki choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. <i>graft-versus-host disease</i>, GVHD) z lub bez ludzkiej globuliny przeciwko limfocytom T (ang. <i>anti-human T-lymphocyte immunoglobulin</i>, ATLG) w przeszczepie komórek krwiotwórczych</p> <p>Rodzaj badania: RCT</p> <p>Interwencja: ATLG + standardowa terapia (cyklosporyna i metotreksat)</p> <p>Komparator: standardowa terapia (cyklosporyna + metotreksat)</p> <p>Wszyscy pacjenci otrzymywali cyklosporynę rozpoczynając 1 dzień przed przeszczepem, z docelowymi minimalnymi stężeniami 200 ng/ml lub większymi w połączeniu z metotreksatem 15 mg/m² 1 dzień po przeszczepie i 10 mg / m² 3 dni, 6 dni i 11 dni po przeszczepie.</p> <p>Pacjenci z grupy ATLG otrzymywali dodatkowe ATLG w dawce 20 mg/kg przez 3 dni, 2 dni i 1 dzień przed przeszczepem (całkowita dawka 60 mg/kg).</p> <p>Wszyscy pacjenci w trakcie trwania badania otrzymali przeszczepienie komórek macierzystych lub przeszczep szpiku kostnego.</p> <p>Okres obserwacji: badanie przeprowadzono pomiędzy 26 maja 2003 r. a 8 lutego 2007 r. Mediana obserwacji wyniosła 8,6 lat.</p>	<p>Kryteria włączenia: Pacjenci byli w wieku 8–60 lat z ostrą białaczką, zespołem mielodysplastycznym lub chorobą mieloproliferacyjną.</p> <p>Kryteria wykluczenia: Pacjenci, którzy wcześniej otrzymali przeszczep komórek macierzystych</p> <p>Liczebność populacji: <u>Grupa ATLG:</u> 90 pacjentów <u>Grupa nie-ATLG:</u> 80 pacjentów</p>	<p>Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było wczesne niepowodzenie leczenia, zdefiniowane jako występowanie ciężkiego ostrego GVHD stopnia III – IV lub zgonu w ciągu 100 dni od przeszczepienia.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: czas do przewlekłej GvHD, czas do rozległej przewlekłej GvHD, czas do nawrotu, wtórne nowotwory złośliwe, czas do zgonu bez nawrotu, czas przeżycia bez choroby, czas w terapii immunosupresyjnej i całkowity czas przeżycia po przedłużonej obserwacji</p>
<p>Gao 2017 <u>Źródło finansowania:</u> Fundusz Badawczy Fundacji Nauk Naturalnych w Chongqing, Fundację Kliniczną TMMU i Fundację „1130” Szpitala Xinqiao.</p>	<p>Cel: ocena skuteczności takrolimusu (Tac) w profilaktyce choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych (haplo-HSCT).</p> <p>Rodzaj badania: RCT.</p> <p>Interwencja: Tac + MMF + MTX (grupa A: krótkoterminowy schemat Tac). Takrolimus stosowano od 8 dni przed do 30 dni po HSCT.</p> <p>Od dnia +31 Tac zastępowano doustnym CsA (2,5 mg / kg dwa razy dziennie), a dawkę CSA dostosowywano podczas pierwszych sześciu miesięcy, a następnie zmniejszono, przyjmując około 180 dni na pełne przerwanie leczenia.</p> <p>Komparator: CsA + MMF + MTX (grupa B: klasyczny schemat CsA).</p> <p>Okres obserwacji: 180 dni.</p>	<p>Kryteria włączenia: pacjenci z nowotworami złośliwymi, u których wykonano haplo-HSCT.</p> <p>Kryteria wykluczenia: brak.</p> <p>Liczebność populacji: <u>Grupa Tac:</u> 86 pacjentów. <u>Grupa CsA:</u> 88 pacjentów.</p> <p>9,3% (8 pacjentów) włączonych do badania miało zdiagnozowany zespół mielodysplastyczny.</p>	<p>Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była skumulowana częstość występowania aGVHD i cGVHD po haplo-HSCT.</p> <p>Drugorzędowymi punktami końcowymi były zakażenia, toksyczności związane z Tac, nawrót choroby, przeżycie wolne od choroby (DFS) i OS.</p>
<p>Mutalik 2017 <u>Źródło finansowania:</u> bd.</p>	<p>Cel: celem tego pilotażowego badania była ocena roli cyklosporyny (CsA) w radzeniu sobie z najczęstszym problemem estetycznym - odbarwieniem wokół leczonego obszaru (<i>periorbital halo</i> / <i>achromic fissure</i>) po autologicznym przeszczepie komórkowym keratynocytów melanocytowych (NCMKT) u pacjentów z miejscowym, stabilnym bielactwem.</p> <p>Rodzaj badania: RCT, otwarte.</p> <p>Interwencja: cyklosporyna (CsA) w dawce 3 mg/kg/dobę przez 3 tygodnie, a następnie 1,5 mg/kg/dobę przez 6 tygodni.</p> <p>Komparator: brak leczenia.</p> <p>Okres obserwacji: 6 miesięcy.</p>	<p>Kryteria włączenia: pacjenci z miejscowym, stabilnym/opornym bielactwem, którzy przeszli NCMKT.</p> <p>Kryteria wykluczenia: pacjenci z niestabilnym i szybko rozprzestrzeniającym się bielactwem, z nadciśnieniem tętniczym, zaburzeniami parametrów nerkowych na początku badania, gruźlicą i nowotworami.</p> <p>Liczebność populacji: <u>Grupa CsA:</u> 25 pacjentów. <u>Grupa bez leczenia:</u> 25 pacjentów.</p>	<p>Różnica między grupami w przed- i pooperacyjnym obszarze pigmentacji</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Torlen 2016 <u>Źródło finansowania:</u> bd.	Cel: porównanie standardowego schematu cyklosporyny i metotreksatu ze skojarzoną terapią takrolimusem i syrolimusem w profilaktyce choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi po allogenicznym przeszczepie hematopoetycznych komórek macierzystych. Rodzaj badania: RCT Interwencja: takrolimus (Tac) + syrolimus (Sir) Komparator: standardowa terapia (cyklosporyna + metotreksat) Okres obserwacji: mediana czasu obserwacji kohort CsA + Mtx oraz Tac + Sir wynosiła odpowiednio 4,0 i 4,5 roku, przy minimalnym okresie obserwacji 1,0 roku w obu grupach w momencie oceny danych.	Kryteria włączenia: pacjenci w wieku 0,5-75 lat ze wskazaniem do leczenia HSCT. Kryteria wykluczenia: poprzednie leczenie HSCT, nawrót choroby nowotworowej, uzależnienie od narkotyków lub alkoholu, niekontrolowana infekcja, ciąża lub karmienie piersią w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia badania, zaburzenia czynności nerek, płuc lub wątroby, frakcja wyrzutowa serca <45% u dorosłych lub <26% frakcja skracająca u dzieci, poziom cholesterolu > 300 mg / dL lub poziom triglicerydów > 300 mg / d, stan sprawności Karnofsky'ego <70% Liczebność populacji: <u>Grupa CsA/Mtx:</u> 106 pacjentów. <u>Grupa Tac/Sir:</u> 103 pacjentów.	Wystąpienie ostrej GvHD, granulocytoza, liczba płytek krwi, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła, zakażenie wirusem cytomegalii (CMV)
Rodríguez-Perálvarez 2017 <u>Źródło finansowania:</u> bd.	Cel: porównawcza ocena bezpieczeństwa i skuteczności różnych schematów leczenia immunosupresyjnego u dorosłych pacjentów poddawanych przeszczepowi wątroby. Rodzaj badania: przegląd systematyczny z metaanalizą. Metody: przeszukano bazy: CENTRAL, MEDLINE, Embase, Science Citation Index Expanded, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform, oraz rejestry badań medycznych dotyczących immunosupresji w transplatacji wątroby. Interwencja: porównano ze sobą wszystkie dostępne schematy leczenia immunosupresyjnego stosowane po przeszczepie wątroby: <ul style="list-style-type: none"> • inh bitory kalcyneuryny (np. cyklosporyna A i takrolimus); • antymetabolity (np. mykofenolan mofetylu, mykofenolan lub azatiopryna); • inh bitory mTOR (np. syrolimus, ewerolimus); • glikokortykosteroidy (np. metyloprednizolon). Okres obserwacji: od 3 do 144 miesięcy	Kryteria włączenia: uwzględniono randomizowane badania kliniczne (niezależnie od języka, zaślepienia lub statusu publikacji) u dorosłych pacjentów poddawanych przeszczepowi wątroby (lub retransplatacji wątroby) z jakiegokolwiek powodu. Kryteria wykluczenia: Pacjenci z przebyłym przeszczepem wielocłonowym lub z odrzuceniami przeszczepów. Liczebność populacji: Do przeglądu włączono łącznie 26 badań (3842 pacjentów)	Śmiertelność, odrzucenie przeszczepu, zdarzenia niepożądane

HLH – zespół hemofagocytowy / limfohistiocytoza hemofagocytarna (Hemophagocytic lymphohistiocytosis); **PEX** - plazmafereza (plasma exchange), **iTTP** - zakrzepowa plamica małopłytkowa o podłożu immunologicznym (immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura); **ATG** - globulina antytymocytarna; **CsA** – cyklosporyna; **MTX** – metotreksat; **MMF** - mykofenolan mofetylu; **Tac** – takrolimus; **HSCT** – przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. Hematopoietic stem cell transplantation); **GvHD** – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease); **ATLG** - ludzka globulina przeciwko limfocytom T (ang. human anti-T-lymphocyte globulin); **NCMKT** - autologiczny przeszczep komórkowy keratynocytów melanocytowych (ang. noncultured melanocyte-keratinocyte cell transplant); **Sir** - syrolimus

dane z abstraktu konferencyjnego dotyczącego badania NCT00713193: Cataland, S., Yang, S., Masias Castanon, C., McGookey, M., Wu, H., Geyer, S., George, J. N., Jay, L., & Wu, H. M. (2016). A Prospective, Randomized Study of Cyclosporine or Corticosteroids As an Adjunct to Plasma Exchange for the Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Blood, 128(22), 133.

3.1.2. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego

Sasaki 2019

Odsetek odpowiedzi obiektywnej (ORR) u pacjentów leczonych rATG + CsA wzrastał wraz z upływem czasu do 18 miesiąca od rozpoczęcia leczenia; odsetek odpowiedzi lepszej niż częściowa odpowiedź po 18 miesiącach wyniósł 66,7%. Wskaźnik 2-letniego całkowitego przeżycia (OS) wyniósł 79% spośród wszystkich pacjentów. U ośmiu pacjentów w wieku ≥75 lat ORR wyniósł 62,5%, a 2-letni wskaźnik OS wyniósł 50% i nie był on istotnie

niższy w porównaniu do pacjentów w wieku ≤ 74 lat. Ogólna śmiertelność w grupie badanej wyniosła 16,7%. Śmiertelność wśród pacjentów w wieku ≥ 75 lat wyniosła 37,5% i była wyższa niż u pacjentów w wieku ≤ 74 lat (9,1%), chociaż różnica nie była istotna statystycznie.

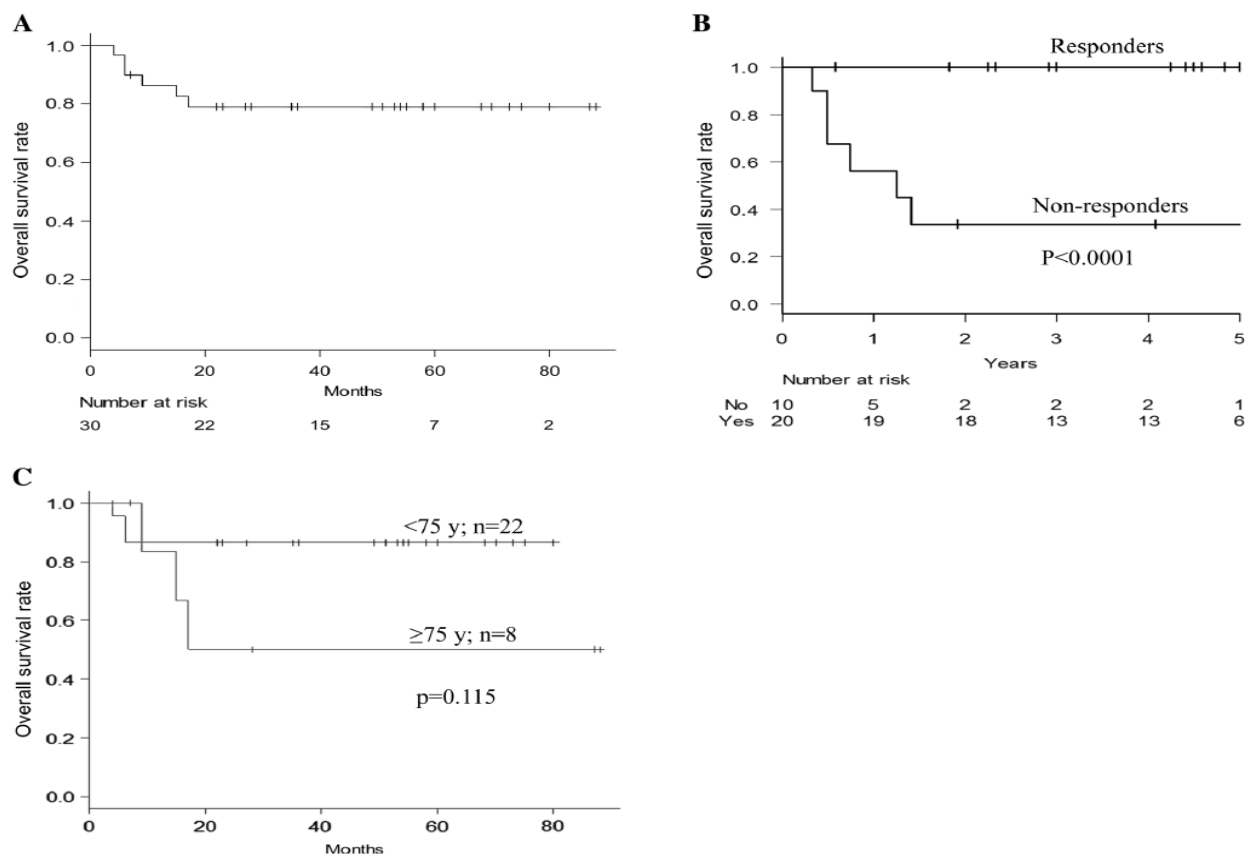
Time since rATG treatment	3M	6M	12M	18M	Eventual outcome
All patients ($n=30$)					
Cumulative CR	0	1	2	4	7
Cumulative ORR (CR plus PR)	8	15	18	20	20
Patients ≤ 74 years old ($n=22$)					
Cumulative CR	0	1	2	3	6
Cumulative ORR (CR plus PR)	4	10	13	15	15
Patients ≥ 75 years old ($n=8$)					
Cumulative CR	0	0	0	1	1
Cumulative ORR (CR plus PR)	4	5	5	5	5

CR complete response, PR partial response, NR no response

Rysunek 1. Powiązanie czasu od terapii immunosupresyjnej rATG + CsA i odpowiedzi na leczenie

Duration to rATG since diagnosis (months)	Cumulative numbers of patients with objective response					Total
	0-3	3-6	6-9	9-12	> 12	
Disease grade						
All ($n=30$)	15	3	1	1	0	20
SAA and VSAA ($n=11$)	6	1	0	0	0	7
NSAA ($n=19$)	9	2	1	1	0	13

Rysunek 2. Łączna liczba pacjentów z obiektywną odpowiedzią



Rysunek 3. Przeżycie całkowite po zastosowaniu terapii immunosupresyjnej rATG + CsA. A - u wszystkich pacjentów B - u pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających C - u pacjentów w wieku ≥ 75 lat i ≤ 74 lat

Wnioski autorów

Terapia rATG + CsA jest skuteczną i możliwą do zastosowania terapią pacjentów z AA

Shah 2018

Dla 2-letniego okresu obserwacji pacjentów z AA, 23,5% dorosłych i 39,1% dzieci wykazało całkowitą odpowiedź, a ogółem 68,1% przypadków nie wymagało dalszych przetoczeń. Dwudziestu ośmiu (31%) pacjentów zmarło w okresie obserwacji.

Time-point	Overall (n = 91)		Adults (n = 68)		Children (n = 23)	
	CR	PR	CR	PR	CR	PR
3 months	2 (2.2%)	36 (39.6%)	1 (1.5%)	24 (35.3%)	1 (4.3%)	12 (52.2%)
6 months	8 (8.8%)	36 (39.6%)	6 (8.8%)	24 (35.3%)	2 (8.7%)	12 (52.2%)
12 months	17 (18.7%)	34 (37.4%)	12 (17.6%)	23 (33.8%)	5 (21.7%)	11 (47.8%)
24 months	25 (27.5%)	37 (40.7%)	16 (23.5%)	30 (44.1%)	9 (39.1%)	7 (30.4%)

CR complete response, PR partial response

Rysunek 4. Liczba pacjentów osiągających odpowiedź na leczenie w różnych punktach czasowych

Wnioski autorów

Wyniki badania potwierdzają skuteczność hATG wraz z CsA w terapii AA.

Atta 2017

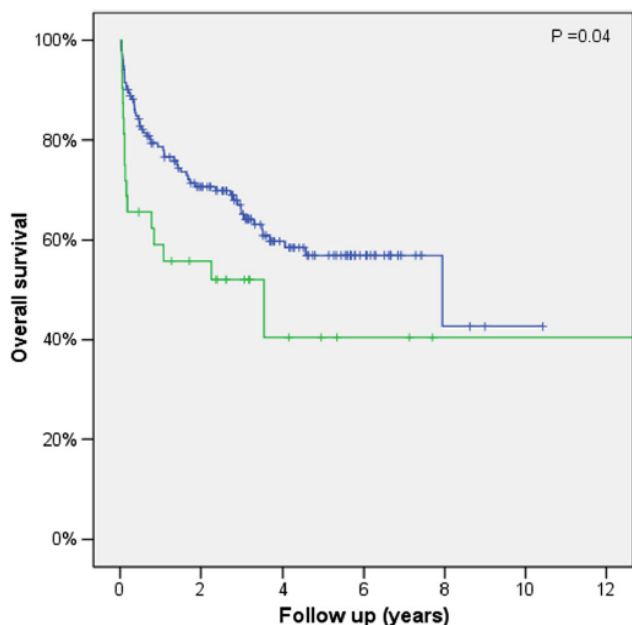
Odsetek zgonów w ciągu 3 miesięcy po leczeniu rATG i CsA wyniósł 15,1% (28/185). Zgony były głównie związane z powikłaniami infekcyjnymi, pomimo stosowania odpowiedniego antybiotyku i/lub leczenia

przeciwgrzybiczego. Wiek >35 lat (OR=5,06; p = 0,001) i wyjściowy ANC $\leq 0,1 \times 10^9/L$ (OR=7,64; p <0,001) były niezależnym czynnikiem ryzyka wczesnego zgonu po zastosowaniu leczenia immunosupresyjnego.

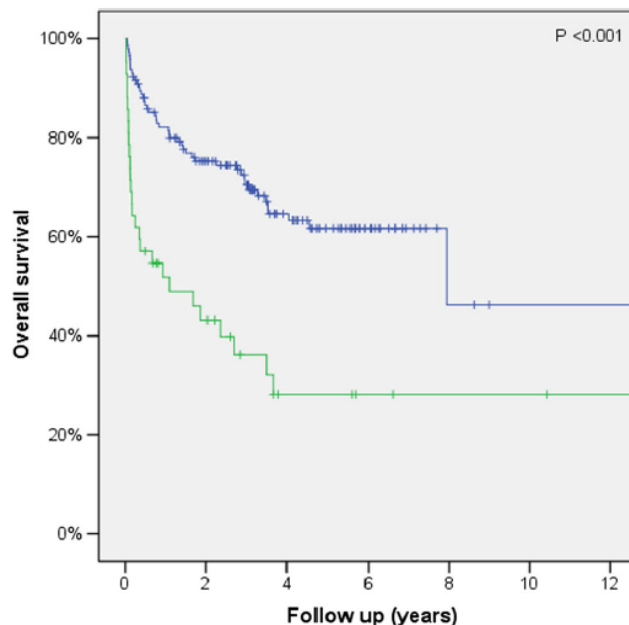
Odpowiedź hematologiczną po 6 miesiącach obserwowano u 29,7% pacjentów. OS w 1 roku po zastosowaniu terapii rATG i CsA wyniósł 75,3%; wiek >35 lat (OR=1,88; p = 0,03), wyjściowy ANC $\leq 0,1 \times 10^9/L$ (OR=2,65; P <0,001) i brak odpowiedzi na rATG i CsA (OR=11,40; P <0,001) były niezależnymi czynnikami związanymi ze śmiertelnością.

Wnioski autorów

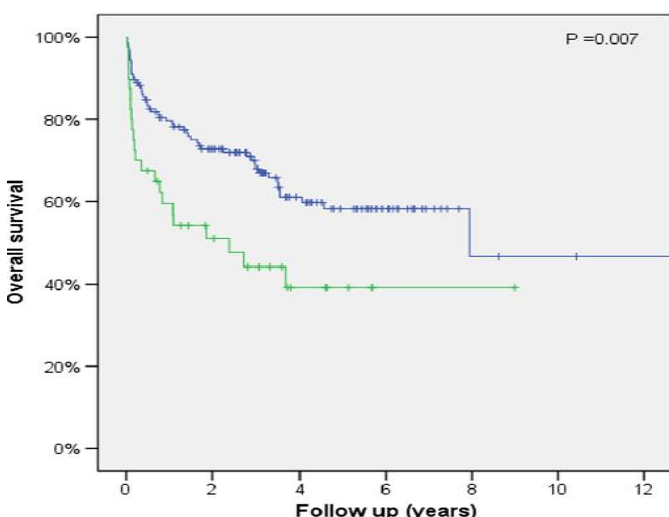
W krajach, w których hATG jest niedostępny, potrzebne są alternatywne terapie do stosowania u pacjentów cierpiących na SAA, szczególnie u osób z wysokim ryzykiem przedwczesnej umieralności po zastosowaniu terapii rATG i CsA, tj. w starszym wieku i wyjściową małą liczbą neutrofilii.



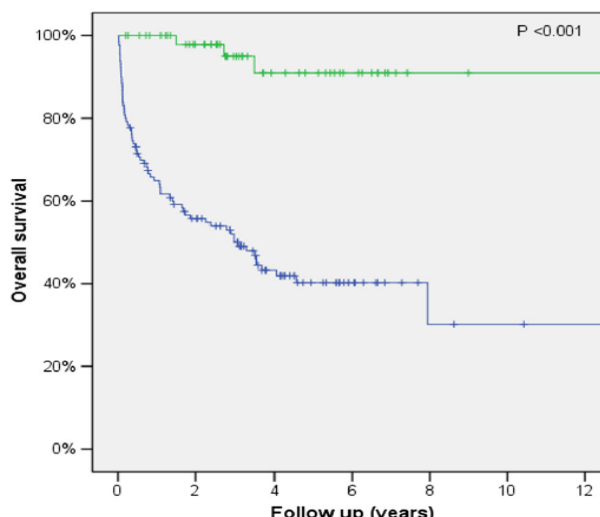
Rysunek 5. OS u 185 pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną którzy otrzymali rATG i CsA. Roczny OS był istotnie niższy u pacjentów w wieku >35 lat; 59,1 % vs 78,7% (P = 0,04)



Rysunek 6. OS u 185 pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną, którzy otrzymali rATG i CsA. Roczny OS był istotnie niższy u pacjentów z ANC $\leq 0,1 \times 10^9/L$ przed leczeniem rATG; 51,8% vs 82,2% (P<0,001)



Rysunek 7. OS u 185 pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną, którzy otrzymali rATG i CsA według ALC (całkowita liczba limfocytów) przed otrzymaniem rATG. Roczny OS był istotnie niższy u pacjentów z ALC $\leq 1000 \times 10^9/L$, przed rATG 59,5% vs 79,6% (P = 0,007)



Rysunek 8. OS u 185 pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną, którzy otrzymali rATG i CsA według odpowiedzi hematologicznej po rATG. Dwuletni OS był istotnie lepszy u pacjentów odpowiadających na rATG; 97,8% vs 55,8% (P <0,001)

Cui 2017

Osiemnastu pacjentów z SAA, u których nastąpił rozwój choroby z początkowego stanu NSAA została sklasyfikowana jako SAA-II; pozostałych 32 pacjentów sklasyfikowano jako SAA-I. Odsetek OR po 3, 6 i 12 miesiącach wyniósł odpowiednio 56, 64 i 62%. 10-letni wskaźnik całkowitego przeżycia (OS) i wskaźnik przeżycia wolnego od choroby (DFS) wyniósł 80 i 56%. Odsetki OR, OS i DFS były wyraźnie lepsze w grupie SAA-I niż w grupie SAA-II. Odsetek zgonów z powodu infekcji w ciągu 30 dni od rozpoczęcia terapii wyniósł 4%.

Wnioski autorów

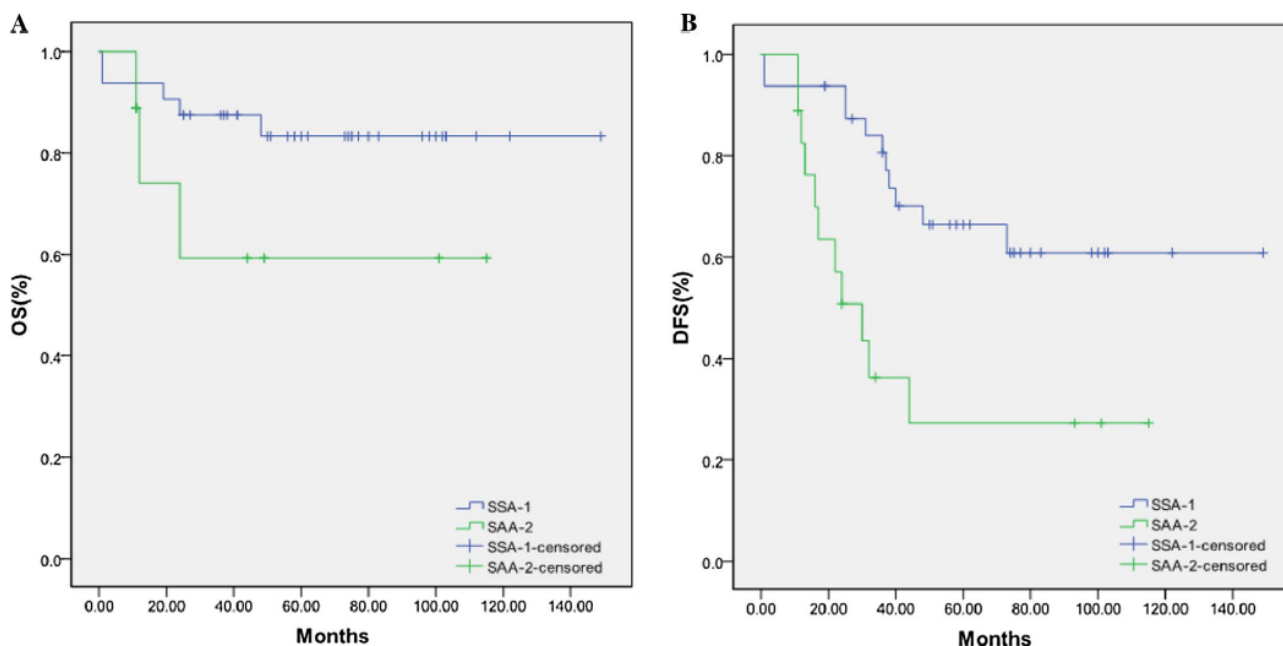
Zmodyfikowany IST z p-ALG plus opóźnione stosowanie CsA to niezawodny i dobrze tolerowany schemat terapeutyczny u dzieci z SAA, który zmniejsza wczesną śmiertelność związaną z infekcjami. Zmodyfikowany IST jest bardziej odpowiedni dla dzieci z grupy SAA-I.

	SAA (50)	SAA-I (32)	SAA-II (18)	<i>p</i> value ^b
Overall response^a				
3 months (<i>n</i> %)	26/(56%)	18/(56.25%)	8/(44.44%)	0.052
6 months (<i>n</i> %)	32/(64%)	24/(75%)	8/(44.44%)	0.031
12 months (<i>n</i> %)	31/(62%)	24/(75%)	7/(38.89%)	0.012
Relapse	5/(10%)	3/(9.38%)	2/(11.11%)	0.599
Clonal evolution	3/(6%)	1/(3.16%)	2/(11.11%)	0.291
Death				
Total death (<i>n</i> %)	10/(20%)	4/(12.5%)	6/(33.3%)	0.083
Early death (<i>n</i> %)	4/(8%)	2/(6.25%)	2/(11.1%)	0.456
Later death (<i>n</i> %)	6/(12%)	2/(6.25%)	4/(22.2%)	0.114

^aOverall response = complete response + partial response

^bCompare between SAA-I and SAA-II, *p* value was calculated by Chi-square test

Rysunek 9. Odpowiedź na leczenie IST 50 pacjentów z SAA



Rysunek 10. Porównanie 10-letniego wskaźnika całkowitego przeżycia (OS) i przeżycia wolnego od choroby (DFS) między grupą SAA-I (n = 32) i SAA-II (n = 18) (A i B). 10-letni wskaźnik OS i DFS w grupie SAA-I był znacząco wyższy w porównaniu z grupą SAA-II (p <0,05)

Nishikawa 2016

U pacjentów z MAA 6-miesięczny odsetek odpowiedzi wyniósł 54,7% (CR= 13,7%; PR= 41,1%). Nie było statystycznie istotnych różnic w ogólnej odpowiedzi na leczenie pomiędzy grupami zależnymi (48,8%, n = 41) i niezależnymi od transfuzji (59,3%; n = 54; P = 0,4).

Niepowodzenie leczenia zdefiniowano jako wymóg leczenia ratunkowego i obserwowano u 52 pacjentów. 10-letni FFS wyniósł 44,0% (95%CI: 32,9%; 54,6%). Spośród 22 pacjentów, którzy przeszli drugą terapię immunosupresyjną (IST), 12 odpowiedziało. Czterdziestu pacjentom przeszczepiono hematopoetyczne komórki macierzyste w ramach drugiej lub trzeciej linii leczenia. Trzech pacjentów zmarło w wyniku powikłań. W konsekwencji 10-letni wskaźnik całkowitego przeżycia wyniósł 96,0% (95%CI: 88,0% -98,7%) z medianą okresu obserwacji wynoszącą 103 miesiące (zakres 29-221 miesięcy).

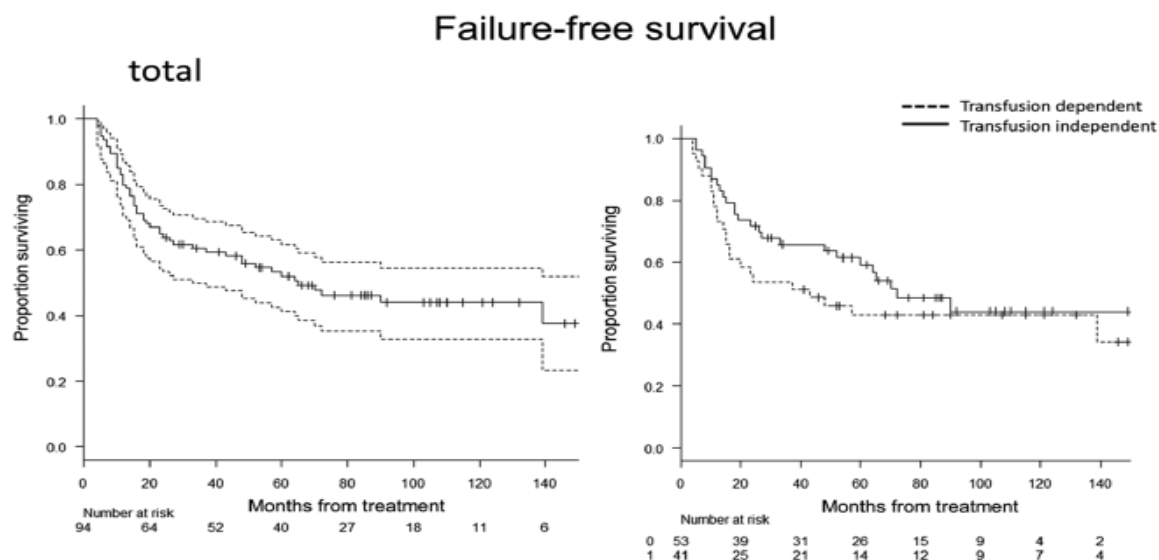
Wnioski autorów

Chociaż obecne wytyczne zalecają jedynie obserwację u pacjentów z niezależnym od transfuzji MAA, wyniki badania uzasadniają wczesne stosowanie ATG i CsA. W celu ustalenia ryzyka i korzyści uzasadnione jest przeprowadzenie prospektywnego randomizowanego badania z wczesną IST i wyłącznie obserwacją do progresji SAA u pacjentów z MAA.

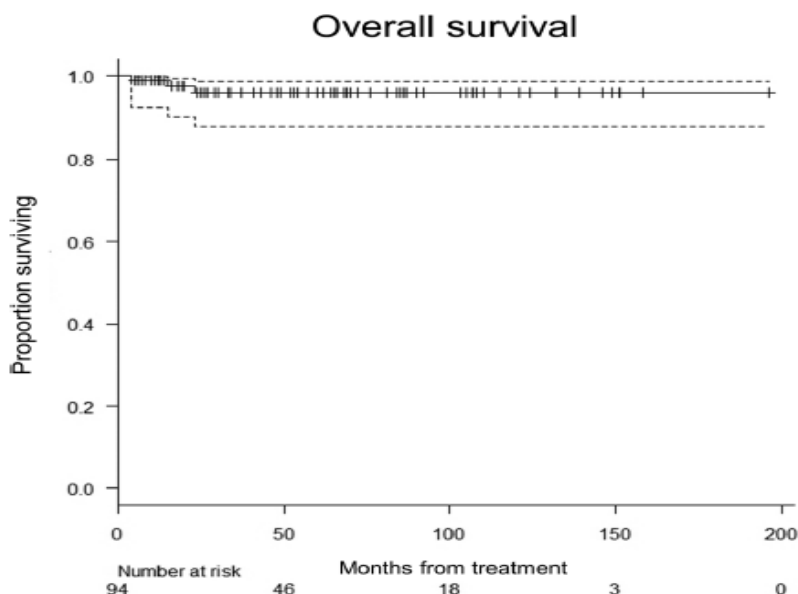
	Total cohort n = 95	Transfusion dependent n = 41	Transfusion independent n = 54	P value
Response at 3 months after IST				
CR	7 (7.3%)	3 (7.3%)	4 (7.4%)	
PR	37 (37.6%)	12 (29.3%)	25 (46.3%)	
CR/PR	44 (46.3%)	15 (36.6%)	29 (53.7%)	0.15
Response at 6 months after IST				
CR	13 (13.6%)	2 (4.9%)	11 (20.4%)	
PR	39 (41.1%)	18 (43.9%)	21 (38.9%)	
CR/PR	52 (54.7%)	20 (48.8%)	30 (55.6%)	0.41

CR, complete response; PR, partial response.

Rysunek 11. Odpowiedź na leczenie po 3 i 6 mies. terapii



Rysunek 12. Przeżycie wolne od niepowodzenia terapii (FFS). 10-letni FFS wyniósł 44,0% (95%CI: 32,9%-54,6%). 10-letni FFS w populacji zależnej od transfuzji wyniósł 42,9% (95%CI: 27,4%-57,5%) i był zbliżony do 10-letniego FFS w populacji niezależnej od transfuzji, który wyniósł 44,1% (95%CI: 28,2%-58,8%)



Rysunek 13. Przeżycie całkowite (OS). 10-letni OS wyniósł 96,0% (95%CI: 88,0%-98,7%) przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 103 mies.

Vaht 2017

Mediana okresu obserwacji wyniosła 76 miesięcy (95%CI: 66-86, zakres: 0-193). Podczas okresu obserwacji 121 (47,1%) pacjentów zmarło. Dwadzieścia sześć osób zmarło w ciągu pierwszych 3 miesięcy, a kolejnych 48 w ciągu pierwszych 24 miesięcy. Najczęstszymi przyczynami zgonów w ciągu pierwszych 24 miesięcy były infekcje ($n = 41$), krwawienia ($n = 14$) i nieokreślone objawy związane z AA ($n = 8$).

Pięcioletnie przeżycie u wszystkich pacjentów z AA wyniosło 60,7% (95%CI: 57,7-63,7), a mediana przeżycia wyniosła 150 miesięcy. Pięcioletnie przeżycie niezależnie od sposobu leczenia, było zróżnicowane dla różnych grup wiekowych i było znacząco niższe w grupach pacjentów w wieku 40-59 lat i ≥ 60 lat. Pięcioletnie przeżycie niezależnie od sposobu leczenia wynosiło: 90,7% (95%CI: 77,1-96,4) dla grupy 0-18 lat; 90,5% (95%CI: 76,6-96,3) dla grupy 19-39 lat ($p=0,95$); 70,7% (95%CI: 54,3-82,2) dla grupy 40-59 lat ($p = 0,029$) i 38,1% (95%CI: 29,8-46,4) dla grupy ≥ 60 lat ($p=0,001$). Przy podziale grupy ≥ 60 lat na grupy 60-69 lat i ≥ 70 lat, 5-letnie przeżycie wyniosło odpowiednio 57,5% (41,8-70,5) i 27,9% (18,9-37,6) ($p = 0,001$).

Różnica w przeżyciu związana z wiekiem była obserwowana wcześniej po diagnozie choroby: pacjenci ≥ 60 lat mieli 3-miesięczne przeżycie na poziomie 84,0% w porównaniu z 97,7% dla pacjentów w wieku 0-18 lat; 97,6% dla pacjentów w wieku 19-39 lat i 92,7% dla pacjentów w wieku 40-59 lat (odpowiednio $p = 0,021$, $p = 0,024$ i $p = 0,155$).

W zależności od ciężkości choroby, 5-letnie przeżycie było niższe u pacjentów z VSAA w porównaniu z SAA ($p = 0,025$), ale nie w porównaniu z NSAA ($p = 0,13$). Odsetek wczesnej umieralności (po 3 miesiącach) był znacznie wyższy w populacji VSAA w porównaniu z SAA i NSAA: odpowiednio 22,6% vs. 8,2% i 4,1% ($p = 0,009$ i $<0,0001$).

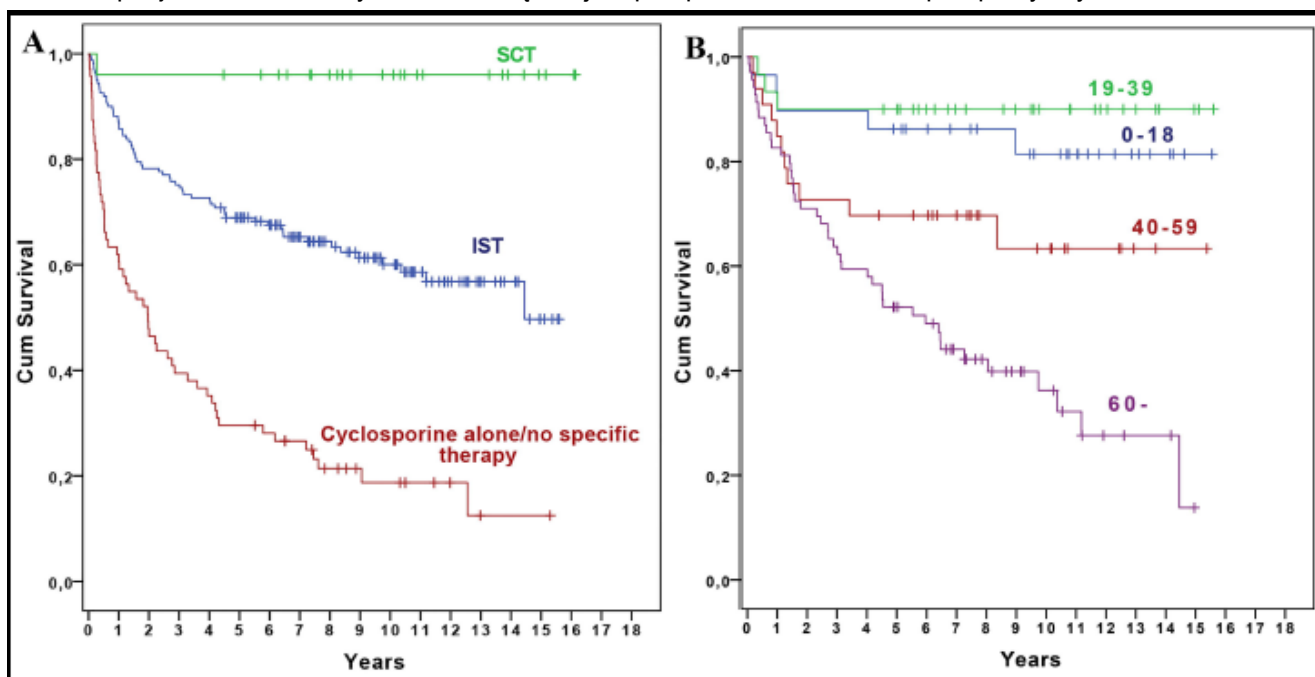
Odsetek 5-letniego przeżycia wyniósł 96,0% (74,8-99,4) u pacjentów poddanych SCT; 68,9% (61,2-75,5) w grupie IST ($p = 0,009$) i 29,6% (19,5-40,4) u pacjentów, którzy otrzymali monoterapię CsA lub brak specyficznej terapii ($p < 0,0001$). U młodszych pacjentów (0-18 i 19-39 lat), nie odnotowano istotnej różnicy w przeżyciu, niezależnie od tego, czy byli oni leczeni IST lub przeszli na SCT: 0-18 lat 86,2% vs 100% ($p = 0,169$); 19-39 lat 90% vs. 100% ($p = 0,395$). Sumując pacjentów z grup wiekowych (0-18 i 19-39 lat) 5-letni OS wyniósł odpowiednio dla IST i SCT 88,1% i 100% ($p = 0,113$).

W grupie pacjentów leczonych IST ($n = 161$), nie było różnicy przeżycia po 5 latach pomiędzy grupami wiekowymi, 0-18 lat: 86,2% (67,3-94,6); 19-39 lat: 90% (72,1-96,7) i 40-59 lat: 69,7% (51,0-82,4) (odpowiednio $p = 0,67$, $p = 0,12$ i $p = 0,056$). Pacjenci ≥ 60 lat mieli istotnie niższy odsetek przeżycia 52,2% (39,8-63,2) w porównaniu z pacjentami w wieku 0-18 lat ($p = 0,003$) i 19-39 lat ($p = 0,001$), ale nie w porównaniu z pacjentami w wieku 40 – 59 lat ($p = 0,15$).

Wnioski autorów

Pomijając ograniczenia, uzyskane z badania dane dotyczące częstości występowania zdarzeń są zgodne z wcześniej znanymi danymi. Ponadto, młodszy pacjenci, niezależnie od początkowej terapii, doświadczyli bardzo dobrego przeżycia długoterminowego. Jednakże w przypadku pacjentów powyżej mediany wieku w momencie

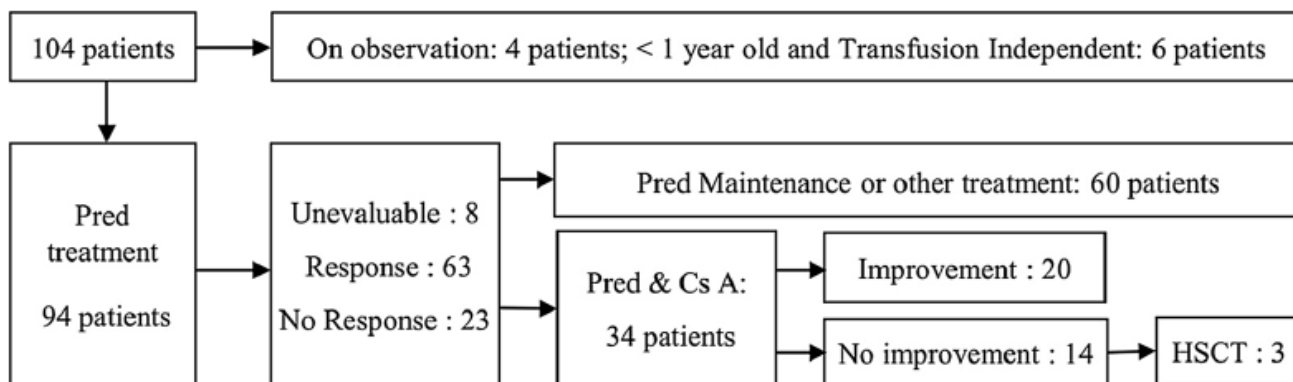
rozpoznania (≥ 60 lat), nadmierna śmiertelność była wciąż istotna. Dlatego należy poprawić leczenie starszych wiekowo pacjentów z AA. W tym celu niezbędne jest przeprowadzenie badań prospektywnych.



Rysunek 14. Przeżycie całkowite w zależności od pierwotnej terapii (A) oraz z podziałem na grupy wiekowe w populacji leczonej IST (B)

Wan 2016

Trzydziestu czterech pacjentów otrzymało prednizon w połączeniu z terapią CsA. Poprawę zaobserwowano w 20 przypadkach. W trakcie obserwacji (mediana okresu obserwacji = 39 miesięcy) w populacji całkowitej 33,7% (31/92) pacjentów uzyskało remisję, 41,3% (38/92) pacjentów pozostawało niezależnych od transfuzji, 21,7% (20/92) było zależnych od transfuzji, a trzech pacjentów zmarło.



Rysunek 15. Strategia leczenia i odpowiedź na leczenie 104 pacjentów z DBA. Dziewięćdziesięciu czterech pacjentów przyjmowało prednizon. Sześciu pacjentów było młodszych niż 1 rok i otrzymywało regularne transfuzje czerwonych krwinek. Cztery pacjentów było obserwowanych. Spośród 94 pacjentów leczonych prednizonem, 63 odpowiedziało, a 23 nie miało odpowiedzi; pozostałych 8 pacjentów nie mogło być ocenionych. Trzydzieści cztery pacjentów otrzymało terapię skojarzoną Pred i CsA. U 20 pacjentów odnotowano poprawę, podczas gdy u 14 pacjentów nie zaobserwowano poprawy. U trzech pacjentów zastosowano HSCT

	Total number	Patients after treatment	Patients after treatment except HSCT	Treatment therapy			
				No drug therapy	Pred only	Pred and Cs A	HSCT
Remission	31 (33.7 %)	29 (35.4 %)	27 (34.2 %)	4	19	6	2
Transfusion independent persistent state	38 (41.3 %)	38 (46.3 %)	38 (48.1 %)		26	12*	
Transfusion dependent	20 (21.7 %)	14 (17.1 %)	14 (17.7 %)	6	4	10	
Dead	3 (3.3 %)	3 (3.6 %)	2 (2.5 %)		1	1	1
Total number	92	82	79	10	50	29	3

* Four in these 12 patients had stopped prednisone and needed CsA to keep Hb value

Rysunek 16. Wyniki badania dla 92 pacjentów

Paper	Patients number	Combine steroid or alone	Improvement	No improvement
Seip and Zanussi [22]	2	Combine	2	0
Leonard et al. [23]	9	Alone for 3 months followed by combined for 3 months	2	7
Splain and Berman [24]	3	Combine	0	3
Alessandri et al. [17]	1	Combine	1	0
El-Beshlawy et al. [16]	8	Alone?	4	4
Bobey et al. [18]	2 (twins)	Alone?	2	0
Naithani et al. [25]	2	Not clear	2	0
Singh et al. [26]	5	Combined	0	5
Our study	34	Combined	20	14
Total	66		33	33

Rysunek 17. Porównanie monoterapii i terapii skojarzonej dla CsA u pacjentów z DBA. Przegląd badań. Większość pacjentów doświadczyła niepowodzenia terapii sterydowej i rozpoczęła leczenie CsA w połączeniu ze steroidami. Trzynastu z 32 pacjentów (41,9%) odpowiedziało na CsA

Białaczka z dużych granulanych limfocytów T

Sanikommu 2017

Początkowe wskaźniki odpowiedzi na leczenie były następujące: CsA 20/44 (45%); CTX 10/22 (47%); i MTX 15/34 (44%). Średni czas początkowej odpowiedzi wyniósł 43 mies. dla MTX, 21 mies. dla CsA i 17 mies. dla CTX ($p=0,01$). Całkowity czas odpowiedzi wyniósł odpowiednio 36, 21 i 14 mies. ($p=0,0005$). Z powodu braku początkowej odpowiedzi i/lub toksyczności, wielu pacjentów otrzymywało wiele terapii. Łączny ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wyniósł 48% dla CsA, 53% dla CTX i 43% dla MTX ($p = 0,55$).

Mediana całkowitego czasu przeżycia wśród wszystkich pacjentów LGLL wyniosła 166 miesięcy. Nie było większych różnic w przeżyciu między pacjentami z NK-LGL, CD4p i CD8p T-LGLL. Nie odnotowano istotnej różnicy w śmiertelności związanej z LGL z obecnością lub bez mutacji STAT3. Pacjenci wymagający więcej niż 3 linii leczenia mieli krótszy czas przeżycia w porównaniu z pacjentami wymagającymi mniej niż trzech linii leczenia ($p=0.00039$).

Przyczyną zgonów u 11 (30%) pacjentów była LGL, 6 z tych pacjentów miało LGL NK. Inne przyczyny zgonów to MDS / AML ($n=5$), chłoniaki ($n=3$), rak płuc ($n=2$), rak piersi ($n=1$), niewydolność serca lub niewydolność oddechowa ($n=9$).

Drug	Initial response rate	Overall response rate
(A) Common therapies		
MTX	15/34 (44)	26/61 (43)
CSA	20/44 (45)	36/74 (48)
CTX	10/22 (47)	28/53 (53)
Old regimens	7/11 (63)	7/11 (63)
<i>p</i>	.9	.55

Rysunek 18. Podsumowanie odpowiedzi na leczenie z podziałem na poszczególne terapie

Zespół aktywacji makrofażów

Liu 2017

U pacjentów z SLE z towarzyszącym MAS najczęściej choroba klinicznie manifestowała się poprzez: gorączkę 31 (96,9%) i splenomegalię 18 (56,3%). Hyperferritinemia, hypoalbuminemia i hyper-lactate dehydrogenaza (LDH) -nemia należała do najczęstszych nieprawidłowości laboratoryjnych występujących u pacjentów. Dane

pacjentów z SLE / MAS były rejestrowane w dwóch punktach czasowych: podczas wizyty przed wystąpieniem MAS i na początku zdiagnozowania MAS. W porównaniu z wizytą przed wystąpieniem MAS, u pacjentów u których zdiagnozowano MAS z większą częstotliwością występowały zaburzenia nerek (87,5 vs 45,8%, $P = 0,001$), zaburzenia czynności wątroby (84,4 vs 32,1%, $P < 0,001$) i nieprawidłowości hematologiczne (leukopenia 96,9 vs 57,1%, $P < 0,001$; niedokrwistość hemolityczna 87,5 vs 53,6%, $P = 0,005$; i małopłytkowość 84,4 vs 46,4%, $P = 0,003$). Potencjalne czynniki wyzwalające MAS w u pacjentów z SLE to infekcje i zaostrzenia SLE. Ogólny wskaźnik śmiertelności wynosił 12,5%. Wszyscy pacjenci otrzymywali kortykosteroidy. Cyklosporyna A, cyklofosamid i etopozyd były trzema najczęściej stosowanymi lekami immunosupresyjnymi.

Tabela 3. Częstotliwości klinicznych i laboratoryjnych cech MAS u 32 pacjentów z SLE

Features (no. of patients with data available) ^a	No. (%) of patients
Fever ^b	31 (96.9)
Splenomegaly ^b	18 (56.3)
Hepatomegaly	6 (18.8)
Lymphadenopathy	10 (31.3)
Cytopenias ^b	
Hemoglobin < 90 g/L	28 (87.5)
Platelets < $100 \times 10^9/L$	27 (84.4)
Neutrophils < $1.0 \times 10^9/L$ ($n = 31$)	18 (58.1)
Fibrinogen ≤ 1.5 g/L ($n = 31$) ^b	12 (38.7)
Triglycerides ≥ 3 mmol/L ($n = 31$) ^b	18 (58.1)
LDH > 250 U/L ($n = 31$)	29 (93.5)
Albuminemia < 40 g/L ($n = 31$)	30 (96.8)
Liver dysfunction	
ALT > 40 U/L	26 (81.3)
AST > 40 U/L	25 (78.1)
ESR > 20 mm/h ($n = 31$)	27 (87.1)
CRP > 8 mg/dL	17 (53.1)
Ferritin > 500 $\mu\text{g/L}$ ^b ($n = 28$)	27 (96.4)
Low or absent NK cell activity ^b ($n = 8$)	8 (100)
Soluble CD25 ≥ 2400 U/mL ^b ($n = 5$)	4 (80)
Hemophagocytosis in the bone marrow ^b	32 (100)

MAS -zespół aktywacji makrofagów, SLE- toczeń układowy rumieniowaty, LDH- dehydrogenaza mleczanowa, ALT- aminotransferaza alaninowa, AST- aminotransferaza asparaginianowa, ESR- szybkość sedymentacji erytrocytów, CRP- białko C-reaktywne, ^a liczba pacjentów z dostępnymi danymi wynosi 32, chyba że wskazano inaczej, ^b kryteria manifestacji MAS.

Porównanie pacjentów z MAS z SLE w stosunku do pacjentów z SLE wykazało, iż ferrytyna i LDH były parametrami różnicującymi obie grupy pacjentów. Ponadto inne parametry laboratoryjne w tym liczba leukocytów i płytek krwi, ALT i AST okazały się także dobrymi parametrami dyskryminującymi.

Tabela 4. Wartości laboratoryjne u pacjentów z SLE na początku MAS i u pacjentów SLE bez MAS

Laboratory test	SLE/MAS patients ^a (n = 32)	Controls ^a (n = 64)	P
White blood cell ($\times 10^9/L$) ^b	1.1 (0.6, 2.9)	4.8 (2.8, 7.0)	<0.001*
Hemoglobin (g/L) ^b	72.8 (64/0, 82.0)	104.0 (79.4, 122.8)	<0.001*
Platelet count ($\times 10^9/L$) ^b	44.0 (19.8, 67.8)	169.0 (117.0, 217.0)	<0.001*
ALT (U/L)	103.0 (44.5, 216.8)	21.0 (12.5, 35.5)	<0.001*
AST (U/L)	162.5 (41.2, 481.3)	19.0 (14.0, 39.5)	<0.001*
LDH (U/L)	736.0 (395.0, 1781.0)	227.0 (168.0, 299.0)	<0.001*
Albumin (g/L)	29.1 (24.0, 32.3)	35.6 (29.2, 39.7)	<0.001*
Fibrinogen (g/L) ^b	1.7 (1.2, 2.4)	2.8 (2.2, 3.6)	0.001*
Triglycerides (mmol/L) ^b	3.9 (2.1, 5.4)	2.0 (1.4, 2.6)	<0.001*
Serum ferritin ($\mu g/L$) ^b	1500.0 (1364.0, 2717.8)	192.2 (72.0, 354.2)	<0.001*
ESR (mm/h)	58.0 (25.0, 86.0)	26.0 (15.5, 48.0)	0.002*
CRP (mg/dL)	11.2 (3.0, 61.2)	1.8 (0.6, 7.2)	<0.001*

MAS - zespół aktywacji makrofagów, SLE - toczeń układowy rumieniowaty, LDH - dehydrogenaza mleczanowa, ALT - aminotransferaza alaninowa, AST - aminotransferaza asparaginianowa, ESR - szybkość sedimentacji erytrocytów, CRP - białko C-reaktywne, * znamienność statystyczna $P < 0,05$, ^a wartości są medianą (przedział międzykwartylowy), ^b kryteria manifestacji MAS.

Wnioski autorów

Pojawienie się gorączki bez wyraźnych przyczyn, cytopenia lub zaburzenia czynności wątroby, z wysokim poziomem ferrytyny i LDH, u pacjentów z SLE mogą sugerować podejrzenie MAS. Kortykosteroidy z lekami immunosupresyjnymi i immunoglobulinami dożylnymi stanowią odpowiednie leczenie.

Kumar 2017

Szesnastu z 19 pacjentów miało co najmniej jedną chorobę autoimmunologiczną. Najczęściej występowała chorobą Still'a, a następnie toczeń układowy rumieniowaty, reumatoidalne zapalenie stawów. U trzech pacjentów zdiagnozowano zaburzenia limfoproliferacyjne, podczas gdy u dwóch nie można było zidentyfikować choroby podstawowej. Dziesięciu pacjentów (52,6%) nie miało wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego.

Chociaż większość pacjentów otrzymała anakinrę, cyklosporynę, dożylną immunoglobulinę i steroidy, schematy leczenia zostały spersonalizowane, w zależności od obrazu klinicznego i przebiegu choroby u pacjenta. Dwóm pacjentów zapewniono jedynie opiekę paliatywną, jeden otrzymał tylko anakinrę, dwóch innych pacjentów otrzymało tylko steroidy w dużych dawkach podczas hospitalizacji. Z 19 leczonych pacjentów MAS / sHLH, 14 (74%) przeżyło, z poprawą kliniczną do czasu opuszczenia szpitala. Trzech pacjentów z białaczką / chłoniakiem zdecydowało się na opiekę paliatywną, a następnie zmarło; dwie z nich cierpiały również na choroby o etiologii autoimmunologicznej i były leczone lekami immunosupresyjnymi. Po wykluczeniu pacjentów z chorobą podstawową taką jak białaczka / chłoniak, wskaźnik przeżycia poprawił się do 88%.

U 17 pacjentów wykonano profil cytokin, który charakteryzował się podwyższonym poziomem IL-2R, IL-6, IL-8 i IL-10 u pacjentów z białaczką / z niedoborem limfatycznym z HLH i był powiązany z gorszymi rokowaniami.

Wnioski autorów

W przeciwieństwie do pierwotnego HLH, leczenie wtórnego MAH / sHLH musi być zindywidualizowane. Leczenie wspomagające może być skuteczne u niektórych pacjentów, zwłaszcza jeśli markery zapalne mają tendencję spadkową. Większość pacjentów miała podwyższony poziom cytokin tym samym potwierdzając hipotezę, że MAS / sHLH jest związana z podwyższonymi wartościami cytokin, podobnie jak w przypadku dysfunkcji wielonarządowej (MOD) i ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej (SIRS). Istnieją sugestie, że w szczególności IL-10 i IL-13 mogą mieć znaczącą wartość prognostyczną.

García-Pavón 2016

U 77% pacjentów zdiagnozowano KD. Spośród 69 analizowanych przypadków u 6% (2/34) MAS zdiagnozowano przed rozpoznaniem KD, u 21% (7/34) obie choroby były rozpoznane równocześnie, a u 73% (25/34) pacjentów MAS był zdiagnozowany po rozpoznaniu KD. U 24 z 68 pacjentów mierzony był odczyn Biernackiego (ESR), 3 z 24 pacjentów miało w normie ESR, pozostali pacjenci mieli podwyższony ESR, hipofibrinogenię stwierdzono u 38% pacjentów (21/55), AST było podwyższone u 94% (30/32) pacjentów. Ferrytyna była podwyższona u 95% (63/66) pacjentów, 69% (45/65) pacjentów miało powiększoną śledzionę. Obecność hemofagocytozy w szpiku kostnym, węzłach chłonnych, śledzionie lub wątrobie stwierdzono u 88% (51/58) pacjentów.

Wszyscy pacjenci otrzymali IVIG, 10% otrzymało 1 dawkę i 90% otrzymało >2 dawki. Kortykosteroidy otrzymywało 87% (60/69) pacjentów, cyklosporynę 49% (34/69), VP-16 39% (27/69) pacjentów, monoklonalne anty-TNF 5,7% (4/69), antagonistę receptora IL-1 4,3% (3/69) pacjentów. Dziewięciu pacjentów zmarło (13%), 7 z nich leczono zgodnie z protokołem HLH-2004. Dwóch pacjentów zmarło z powodu ostrego zawału mięśnia sercowego, 3 z powodu zapalenia płuc, 1 powodu posocznicy, a u 3 pacjentów przyczyna zgonu nie została określona.

Tabela 5. Rodzaje leczenia zastosowanego u pacjentów

Treatment	Total = 69 (n [%])	Deceased (n/Total) (% [95% CI])
Intravenous Immunoglobulins	69 (100)	9/69 (13 [5%-20%])
1 dose	7 (10)	3/7 (43 [4%-62%])
≥ 2 doses	62 (90)	6/62 (10 [5%-20%])
Corticosteroids	60 (87)	8/60 (13 [6%-23%])
Methotrexate	1 (1)	0/1 (0 [0%-79%])
Cyclosporin	34 (49)	7/34 (21 [11%-38%])
VP-16	27 (39)	7/27 (26 [14%-46%])
Selective T-cell costimulation modulator	1 (1)	0/1 (0 [0%-79%])
G-CSF	3 (4)	1/3 (33 [6%-79%])
Anti-IL-1r	3 (4)	0/3 (0 [0%-66%])
Anti-TNF- α	4 (5.7)	0/4 (0 [0%-49%])

G-CSF -czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów IL- interleukina; TNF-czynnik martwicy nowotworów

Wnioski autorów

Idealne podejście diagnostyczne i leczenie MAS/KD nie zostało zdefiniowane. Przedłużająca się gorączka wraz z powiększoną śledzioną, hiperferrytinemią, trombocytopenią i podwyższonym poziomem AST powinna skłonić do rozważenia wystąpienia MAS z towarzyszącym KD. Połączona terapia składająca się z kortykosteroidów, IVIG, cyklosporyny i przeciwciał monoklonalnych powinny być rozważone jako leczenie pierwszego rzutu.

Aytać 2016

Mediana (min-max) czasu do przyjęcia do szpitala związana z wystąpieniem MAS wynosiła 10 (1–30) dni. Średni wiek, w którym wystąpiły objawy MAS wynosił 11 lat.

U większej liczby pacjentów z SJIA zdiagnozowano MAS na początku choroby niż u pacjentów z SLE (53,6 vs 16,7%). Gorączkę (≥ 38 °C), podwyższone stężenie białka C-reaktywnego i hiperferrytinemię (ponad 600 ng / ml u wszystkich oprócz jednego pacjenta), ekstremalnie podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej zaobserwowano u wszystkich pacjentów w momencie rozpoznania MAS. U pacjentów z SLE wysypka występowała rzadziej, ale zmęczenie częściej w porównaniu do pacjentów z SJIA (odpowiednio $p = 0,03$; $p = 0,042$). Wszyscy pacjenci otrzymywali kortykosteroidy. Cyklosporynę podano w przypadku 74,2% epizodów wystąpienia MAS u pacjentów z SJIA i przypadku 66,7% epizodów wystąpienia MAS u pacjentów z SLE. Dożylnie immunoglobuliny anakinrę lub etopozyd podano odpowiednio w przypadku 67,7%; 41,9%; 32,3% epizodów wystąpienia MAS u pacjentów z SJIA i 33,3%; 33,3%; 50% epizodów MAS u pacjentów z SLE. Plazmafereza została wykonana podczas 41,9% epizodów MAS u pacjentów z SJIA i u 33,3% pacjentów z SLE. Ogólna śmiertelność wynosiła 11,8% ($n = 4$; 3 z SJIA i 1 z SLE). Mediana (min–max) czasu od wystąpienia objawów związanych z MAS do przyjęcia do szpitala wynosiła 16,5 (15–30) dni dla czterech pacjentów, którzy zmarli. Porównanie wyleczonych pacjentów z pacjentami, którzy zmarli wykazało, iż hepatosplenomegalia występowała częściej (odpowiednio 100 vs 21,2%; $p = 0,005$). Plazmaferezę wykonano także częściej (odpowiednio 100 vs. 33,3%; $p = 0,021$) w grupie pacjentów, którzy zmarli w stosunku do pacjentów, którzy zostali wyleczeni.

Tabela 6. Charakterystyka pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (SJIA) i układowym toczeniem rumieniowatym (SLE) u pacjentów z MAS

Characteristics [n (%) or median (min–max)]	Cured (30 patients; 33 MAS episodes)	Exitus (4 patients; 4 MAS episodes)	p value
Age at MAS diagnosis (years)	9 (1–15.5)	15 (7–16)	0.59
Gender (female)	12 (40)	2 (50)	1
Diagnosis (SJIA)	28 (84.8)	3 (75)	0.52
Initial diagnosis with MAS	15 (45.5)	1 (25)	0.60
Fever	33 (100)	4 (100)	–
Rash	20 (60.6)	2 (50)	1
Arthralgia/arthritis	15 (45.5)	3 (75)	0.34
Fatigue	5 (15.2)	1 (25)	0.52
Dyspnea	1 (3)	1 (25)	0.20
Pleural effusion	3 (9.1)	0 (0)	1
Pericardial effusion	2 (6.1)	0 (0)	1
Hb (g/dL)	9.2 (5.1–12.2)	9.6 (7.1–15)	0.72
WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	7.3 (0.8–40.1)	8.1 (1.6–70)	0.90
Platelet ($10^3/\text{mm}^3$)	139 (23–590)	48.5 (27–79)	0.12
Hepatosplenomegaly	7 (21.2)	4 (100)	0.005
Ferritin (ng/mL)	6952 (360–150 099)	53,822 (7682–97,767)	0.55
Fibrinogen (mg/dL)	254 (50–834)	299 (238–780)	0.55
TG (mg/dL)	233.5 (55–722)	389.5 (220–931)	0.59
LDH (U/L)	1116 (197–14 623)	2574.5 (1852–11,133)	0.09
Vit B12 (pg/mL)	317 (87–1381)	445.5 (388–503)	0.19
aPTT (s)	29.5 (21.5–61)	31 (22.4–39)	0.79
ALT (U/L)	59 (5–623)	167 (34–251)	0.55
AST (U/L)	56 (5–2007)	390.5 (38–756)	0.55
Albumin (mg/dL)	3.32 (1.8–4.59)	2.29 (1.29–2.3)	0.12
Na (mEq/L)	136 (124–144)	128.5 (128–134)	0.22
ESR (mm/h)	18.5 (2–120)	4 (2–14)	0.11
CRP (mg/dL)	8.7 (1.35–29.8)	11.6 (8.8–56.2)	1
Etoposide	10 (30.3)	3 (75)	0.11
Cyclosporine A	23 (69.7)	4 (100)	0.55
IVIG	19 (57.6)	4 (100)	0.27
Plasmapheresis	11 (33.3)	4 (100)	0.021
Anakinra	13 (39.4)	2 (50)	1
Symptom onset to hospital admission (days)	7 (1–20)	16.5 (15–30)	0.049
Symptom onset to hospital admission ≥ 15 days	8 (24.2)	4 (100)	0.008

ALT -aminotransferaza alaninowa, APTT-czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, AST -aminotransferaza asparaginianowa, CRP- białko C-reaktywne (prawidłowy zakres 0–0,5), ESR- szybkość sedymentacji erytrocytów (prawidłowy zakres 0–20), Hb- hemoglobina, IVIG- dożylna immunoglobulina, LDH- dehydrogenaza mleczanowa, MAS zespół aktywacji makrofagów, SJIA- układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, SLE- toczeń rumieniowaty układowy, TG- trójglicerydy, WBC- krwinki białe.

Wnioski autorów

Wczesna diagnoza MAS jest możliwa dzięki rozpoznaniu subtelnych zmian w parametrach laboratoryjnych przed ustabilizowaniem się objawów klinicznych. Biologiczne terapie, zwłaszcza anakinra, mogą być dobrym rozwiązaniem dla pacjentów z MAS i SJIA; jednak dalsze badania są niezbędne. Wczesne i skuteczne leczenie ma kluczowe znaczenie dla zapobiegania chorobowości i śmiertelności u pacjentów z MAS.

Wybiórcza aplazja układu czerwonokrwinkowego

Fu 2018

U 53 pacjentów wystąpiły objawy niedokrwistości, w tym zawroty głowy, zmęczenie, szum w uszach, kołatanie serca i bladość. U 8 pacjentów (15,09%) zaobserwowano objawy zakażenia, w tym u 6 (75%) zakażenia związane z układem oddechowym, u (25%) z gorączką bez żadnych innych objawów. Trzech pacjentów (5,66%) miało nieznacznie powiększoną śledzionę. Analiza pacjentów wykazała, iż grasiczak (13,21%) i parwowirus B19 (11,32%) były najczęstszymi przyczynami wtórnej PRCA. Wszyscy pacjenci mieli podwyższony poziom ferrytyny (Fer) i erytropoetyny (EPO). CR i PR w przypadku pacjentów stosujących leczenie immunosupresyjne (IST)

wynosiła odpowiednio 68,29% i 12,20%. Pacjenci z poziomem EPO > 400 U / L i z poziomem Fer > 200 ng / ml mieli znacznie niższy współczynnik CR niż inni (57,14% vs. 88,98% i 57,10% vs. 91,67% odpowiednio). Pacjenci z poziomem EPO > 400 U / L mieli również dłuższy czas regeneracji hemoglobiny ($45,57 \pm 12,75$ dni). Pacjenci leczeni kortykosteroidami (CS) wraz z cyklosporyną A (CsA) mieli niższy wskaźnik nawrotów w porównaniu z grupą CS (29,17% vs. 80,00%).

Porównanie wyników pacjentów z idiopatyczną PRCA i wtórną PRCA wykazało, iż pacjenci z wtórną PRCA mieli poważniejszą erytrocytopenię i wyższy poziom Fer. Czas regeneracji hemoglobiny i retikulocytów po terapii był dłuższy u pacjentów z wtórną PRCA. Uzyskane wyniki sugerują, że nieprawidłowa odporność może być poważniejsza w przypadku wtórnej PRCA. Jednak w przypadku CR i wskaźnika nawrotów brak było różnic między idiopatyczną, a wtórną PRCA. Leczenie IST było skuteczniejsze u pacjentów z wtórną PRCA.

Tabela 7. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie u pacjentów z wtórną PRCA

	<i>n</i>	CR (%)	<i>P</i> -value
Total	41	68.29%	
Pathogenesis			
Idiopathic PRCA	24	58.33%	.10
Secondary PRCA	17	82.35%	
EPO level			
≤400U/L	9	88.89%	.04
> 400U/L	19	57.14%	
Fer level			
≤200(ng/ml)	12	91.67%	.03
> 200(ng/ml)	28	57.10%	
Therapy			
CS	9	55.56%	.43
CS + CsA	32	71.86%	

Fer- stężenie ferrytyny, EPO-stężenie erytropoetyny, CR- odpowiedź ca kowita, CS- kortykosteroidy, CsA- cyklosporyna A

Wnioski autorów

Terapia CS + CsA może zmniejszyć częstość nawrotów PRCA. IST jest skuteczny w idiopatycznym i wtórnym PRCA, ale z dużą częstością nawrotów. Zwiększone poziomy EPO i Fer mogą być negatywnym czynnikiem prognozy wtórnego PRCA. Najczęstsze komplikacje związane z wtórnym PRCA to infekcje podczas leczenia.

Balasubramanian 2018

Mediana czasu obserwacji pacjentów z PRCA wynosiła 40 miesięcy (zakres: 1-133 miesięcy). Całkowita liczba pacjentów z PRCA, którzy byli w remisji w ciągu ostatniego follow-up wynosiła 46 (w tym częściowa i kompletna remisja). Średnia liczba różnych stosowanych metod terapeutycznych w celu osiągnięcia remisji wynosiła dwa (zakres: 1-8). Leczenie podtrzymujące lekami immunosupresyjnymi było zazwyczaj kontynuowane przynajmniej przez rok lub dwa i stopniowo zmniejszało się, jeśli choroba była stabilna. Przeżycie całkowite (OS) i czas wolny od progresji choroby (PFS) w przeciągu 5/10 lat wynosiło odpowiednio 0,835 (95% CI 0,695, 1) / 0,674 (95% CI 0,472, 0,963) i 0,675 (95% CI 0,529, 0,861) / 0,496 (95% CI 0,321, 0,764).

Wybór zastosowanego leczenia pierwszego rzutu różnił się w zależności od przyczyny PRCA. Najczęstszym lekiem pierwszego rzutu stosowanym w leczeniu idiopatycznym PRCA była cyklosporyną (CsA) w połączeniu z steroidem (głównie prednizonem). 76% (53/70) pacjentów leczonych CsA i sterydami osiągnęło ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR), całkowity wskaźnik odpowiedzi (CRR) po leczeniu ww. terapią jako pierwszą linią 40% (10/25) i ogólny CRR 49% (34/70).

Drugim najpopularniejszy wyborem leczenia pierwszego rzutu był cyklofosfamid (CP) wraz z steroidem. Pacjenci stosujący ten schemat terapii uzyskali ORR=47% (14/30), całkowity wskaźnik odpowiedzi (CRR) po leczeniu ww. terapią w ramach pierwszej linii wyniósł 15% (1/7), ogólny CRR 27% (8/30) i były one niższe w stosunku do pacjentów leczonych CsA (odpowiednio $P = 0,6$ i $P = 0,2$). Okazjonalnie metotreksat (MTX) był stosowany jako pierwszy wybór leczenia wraz z steroidem, zwłaszcza u pacjentów z PRCA i białaczką z dużych ziarnistych limfocytów (LGL). U tych pacjentów ogólny CRR wyniósł (20%, 2/10), ORR (30%, 3/10).

Tabela 8. Wskaźniki odpowiedzi na leczenie u wszystkich pacjentów z PRCA

Treatment	First-line CRR	Overall CRR	ORR
Cyclosporine/tacrolimus [‡]	40% (10/25)	49% (34/70)	76% (53/70)
CP	15% (1/7)	27% (8/30)	45% (14/31)
MTX	0/4	20% (2/10)	30% (3/10)
IVIg [®]			
Rituximab [§]	NA	30% (4/13)	62% (8/13)
Alemtuzumab (Campath)	NA	38% (5/13)	54% (7/13)
ATG	NA	10% (1/10)	30% (3/10)
Others*	NA	40% (6/15)	60% (9/15)

#Takrolimus stosowany tylko w terapii ratunkowej, gdy początkowa odpowiedź na CsA była nieoptymalna lub gdy pacjent nie tolerował CsA w pierwszej linii (7/11 pacjentów odpowiedziało na leczenie ratunkowe gdy odpowiedź na CsA była nieoptymalna). § Rytuksymab stosowany tylko w terapii ratunkowej, gdy wiele wcześniejszych IST zawiodło. * Inne obejmują danazol, mykofenolan mofetylu (Cellcept), bortezomib (Velcade) ± steroidy i erytropoetyna (Procrit). ATG: globulina antytymocytowa; CP: cyklofosfamid (Cytosan, CTX); CRR: wskaźnik całkowitej odpowiedzi (leczony CR / liczba); IVIG: dożylna immunoglobulina; ORR: ogólny odsetek odpowiedzi (CR + PR / liczba leczona); MTX: metotreksat.

Dożylne immunoglobuliny były skuteczne zarówno u pacjentów z parwowirusem, jak i hipogammaglobulinemią.

Wnioski autorów

Właściwe dostosowanie terapii wymaga uwzględnienia kontekstu klinicznego, który może dostarczyć cennych wskazówek zwłaszcza w przypadku choroby nawrotowej. Zastosowanie CsA lub CTX, jako pierwszej linii leczenia wydaje się uzasadnione.

Wu 2018

W celu indukcji remisji pacjenci stosowali CsA (n = 16), CS (n = 13) lub CsA w połączeniu z CS (n = 6), inne leki immunosupresyjne (n = 4). Dwoch pacjentów utracono w follow up, a efekt leczenia u jednego pacjenta nie był możliwy do oceny ze względu na krótki okres obserwacji (<3 miesiące).

Początkowy wskaźnik odpowiedzi pacjentów stosujących CsA, CS i CsA w połączeniu z CS i innymi lekami immunosupresyjnymi wynosił odpowiednio 75,0, 46,2, 66,7 i 75,0% (P = 0,456); z częstością CR odpowiednio 31,2, 23,1, 50,0 i 0% (P = 0,426). Wyniki pacjentów leczonych CS były gorsze aniżeli pacjentów leczonych schematami zawierającymi CsA, jednakże różnica nie była istotna statystycznie (odsetek odpowiedzi 46,2 vs 72,7%, P = 0,157; Wskaźnik CR 23,1 vs 36,4%, P = 0,478). Skumulowany odsetek odpowiedzi u pacjentów, którzy otrzymali CsA, CS, CsA w połączeniu z CS, lub inne leki immunosupresyjne wynosiły odpowiednio 69,6% (16/23), 50,0% (7/14), 71,4% (5/7), 42,9% (6/14) (P = 0,376). Skumulowany wskaźniki CR wynosił odpowiednio 26,1% (6/23), 28,6% (4/14), 57,1% (4/7), 14,3% (2/14) (P = 0,284).

Tabela 9. Odpowiedź na indukcję remisji

Initial agents	No. of patients	Response, no. (%)			
		CR	PR	CR+PR	NR
CsA	16	5 (31.3)	7 (43.8)	12 (75.0)	4 (25.0)
CS	13	3 (23.1)	3 (23.1)	6 (46.2)	7 (53.8)
CsA+CS	6	3 (50.0)	1 (16.7)	4 (66.7)	2 (33.3)
Other immunosuppressive agents	4	0 (0)	3 (75.0)	3 (75.0)	1 (25.0)

Inne leki immunosupresyjne: takrolimus lub mykofenolan mofetil lub cyklofosfamid, metotreksat lub przeciwciała monoklonalne anty-CD20, CsA- cyklosporyna A, CS- kortykosteroid, CR- całkowita remisja, PR-częściowa remisja, NR- brak odpowiedzi

Czternastu pacjentów nie zareagowało na indukcję remisji i otrzymało terapię ratunkową. Z 25 pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź u 13 (52,0%) wystąpił nawrót choroby z medianą 16 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Brak było różnic w częstości nawrotów między pacjentami z idiopatyczną i wtórną PRCA (46,2 vs 58,3%, P = 0,695). Odsetek odpowiedzi i częstość CR w przypadku terapii re-indukcyjnej wynosił odpowiednio 53,8 i 38,5%. Wśród 27 pacjentów z oporną na leczenie i nawrotową PRCA, 11 z 17 pacjentów (64,7%) osiągnęło remisję stosując CsA i / lub CS, podczas gdy 3 z 10 pacjentów (30,0%) zareagowało na inne leki immunosupresyjne (P = 0,120).

Łącznie z pacjentami, którzy przeszli z innego leczenia, łącznie wskaźniki odpowiedzi i wskaźniki CR dla pacjentów leczonych CsA, CS, kombinacją CS i CsA oraz innymi lekami immunosupresyjnymi wynosiły 69,6% (16/23), 50,0% (7/14), 71,4% (5/7), 42,9% (6/14) (P = 0,376); i 26,1% (6/23), 28,6% (4/14), 57,1% (4/7), 14,3% (2/14) (P = 0,284), odpowiednio. Brak było różnic pod względem łącznego wskaźnika odpowiedzi i współczynnika CR między grupą zawierającą CsA a grupą CS (wskaźnik odpowiedzi 70,0 vs 50,0%, P = 0,313; współczynnik CR 33,3 vs 28,6%, P = 1,000).

Wnioski autorów

CsA i / lub CS były skuteczne w leczeniu PRCA. Dla pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie PRCA nie odnaleziono zadowalających metod leczenia, jeśli próby zastosowania CsA i / lub CS nie powiodły się.

Zespół hemofagocytowy

Wang 2016

Mediana stężenia EBV-DNA przed i 2 tygodnie po otrzymaniu schematu L-DEP wynosiły $9,6 \times 10^5$ ($1,5 \times 10^4 - 1 \times 10^9$) kopii / ml i $2,2 \times 10^5$ ($3,8 \times 10^2 - 1,2 \times 10^7$) kopii / ml, odpowiednio; po zabiegu wartości były znacznie niższe niż przed zastosowaniem leczenia ($p = 0,048$). 9 z 28 pacjentów osiągnęło pełną odpowiedź (CR) i 15 z 28 częściową odpowiedź (PR), co przekłada się na ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie na poziomie 85,7% (CR + PR). 4 pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi, zmarło w ciągu 4 tygodni od otrzymania L-DEP. 13 z 24 pacjentów, którzy uzyskali częściową lub całkowitą odpowiedź otrzymało następnie allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT). 10 z tych 13 pacjentów przeżyło do 1 marca 2016 r.

Wnioski autorów

Autorzy publikacji przytaczają w dyskusji, wnioski z publikacji Imashuku 2004², w której badacze stwierdzili, że leczenie pacjentów z EBV-HLH schematami zawierającymi cyklosporynę nie skutkuje istotną różnicą w skuteczności leczenia czy OS.

HLH-2004 (Bergsten 2017)

Odnaleziono także publikację Bergsten 2017 opisującą długoterminowe wyniki badania HLH-2004 (Henter 2007³). W związku z tym, że pierwotna publikacja dotycząca tego badania została opublikowana w 2007 r. w niniejszym raporcie ograniczono się do przedstawienia najnowszych wyników z 5-letniego okresu obserwacji.

We wcześniejszym badaniu HLH-1994, z szacowanym 5-letnim prawdopodobieństwem przeżycia (pSu) wynoszącym 54% (95% CI: 48%-60%), terapia ogólnoustrojowa obejmowała: etopozyd, deksametazon, a od 9 tygodnia **cyklosporynę A** (CsA). Natomiast w badaniu HLH-2004 CsA podawano od początku badania, aby zmniejszyć śmiertelność i chorobowość przed HSCT. W latach 2004–2011 369 dzieci w wieku <18 lat spełniało kryteria włączenia HLH-2004 (5 z 8 kryteriów diagnostycznych, rodzeństwo z tą samą chorobą i / lub przeprowadzona diagnostyka molekularna w genach odpowiedzialnych za rodzinną/genetyczną HLH [FHL]).

Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 5,2 roku 230 z 369 pacjentów (62%) nadal żyło (5-letni pSu, 61% [95% CI: 56%-67%]). Pięcioletnie pSu u dzieci z ($n = 168$) i bez ($n = 201$) wywiadu rodzinnego / potwierdzonego genetycznie FHL wynosiło odpowiednio 59% (52%-67%) i 64% (57%-71%). Porównując z danymi historycznymi (badanie HLH-94), z zastosowaniem kryteriów włączenia do HLH-94, śmiertelność przed HSCT była nieznacznie zmniejszona z 27% do 19% ($p = 0,064$ skorygowane względem wieku i płci). Czas od rozpoczęcia terapii do HSCT był krótszy w porównaniu z badaniem HLH-94 ($p = 0,020$ skorygowany względem wieku i płci), a zgłoszone w HSCT zmiany neurologiczne wynosiły 22% w HLH-94 i 17% w HLH-2004 (przy użyciu kryteria włączenia z HLH-94). Ogólne 5-letnie prawdopodobieństwo przeżycia po HSCT wynosiło 66% (w podgrupie pacjentów z potwierdzonym FHL było to 70% [63%-78%]).

² Imashuku S, Teramura T, Tauchi H, Ishida Y, Otoh Y, Sawada M, et al. Longitudinal follow-up of patients with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica*. 2004;89(2):183–8.

³ Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, Ladisch S, McClain K, Webb D, Winiarski J, Janka G. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Feb;48(2):124-31.

	<u>HLH-2004</u>	<u>HLH-2004</u> <i>Verified FHL</i>	<u>HLH-2004</u> <i>Not verified FHL</i>	<u>HLH-2004</u> <i>HLH-94 criteria</i>	<u>HLH-2004</u> <i>HLH-2004 criteria only</i>	<u>HLH-94</u>
	n = 369	n = 168	n = 201	n = 240	n = 129	n = 232
GENERAL INFORMATION						
Median age at onset (mo)	12.6	3.4	21.4	13.0	12.6	8.3
Male sex (%)	187 (51)	77 (46)	110 (55)	118 (49)	69 (53)	123 (53)
Consanguinity (%)	58 (16)	50 (30)	8 (4)	39 (17)	19 (16)	43 (19)
Verified FHL	168 (46)	168 (100)	N.A.	121(50)	47 (36)	52 (22)
Affected sibling (% of all)	47 (13)	47 (28)	N.A.	47 (20)	N.A.	52 (22)
Biallelic FHL mutations (% of all)	158 (43)	158 (94)	N.A.	111 (46)	47 (36)	N.A.
OUTCOME						
Dead, no HSCT (% of all)	75 (20)	28 (17)	47 (23)	46 (19)	29 (22)	63 (27)
Dead at 2 months (% of all)	50 (14)	19 (11)	31 (15)	27 (11)	23 (18)	33 (14)
Dead at 6 months (% of all)	63 (17)	22 (13)	41 (20)	37 (15)	26 (20)	46 (20)
Dead at 1 year (% of all)	67 (18)	23 (14)	44 (22)	41 (17)	27 (21)	56 (24)
HSCT performed (%)	185 (50)	133 (79)	52 (26)	133 (55)	52 (40)	118 (51)
Median time to HSCT (days)	148	129	192	154	147	180
Alive post-HSCT (% of HSCT)	121 (65)	93 (70)	29 (56)	90 (68)	31(60)	78 (66)
Dead post-HSCT (% of HSCT)	64 (35)	40 (30)	23 (44)	43 (32)	21(40)	40 (34)
Off therapy >1 year, alive without HSCT (%)	88 (24)	2 (1)	86 (43)	48 (20)	37 (29)	48 (21)
SURVIVAL						
5-year pSu (95 % CI)	61 (56-67)	59 (52-67)	64 (57-71)	62 (56-68)	61 (53-70)	56 (50-63)
5-year pSu post-HSCT (95 % CI)	66 (59-73)	70 (63-78)	54 (40-68)	67 (60-76)	61 (48-74)	66 (58-75)

Rysunek 19. Charakterystyka pacjentów i wynik dla całej kohorty HLH-2004, dla podgrup z badania, oraz dla porównania z danymi z badania HLH-94 (HLH-1994).

Wnioski autorów

Wyniki badania HLH-2004 potwierdzają, że większość pacjentów może być uratowana dzięki skojarzeniu etopozyd + deksametazon, jednak: intensyfikacja dawkowania CsA od samego początku leczenia, dodanie kortykosteroidów do terapii dokanałowej i skrócenie czasu do HSCT nie poprawiło znacząco wyników.

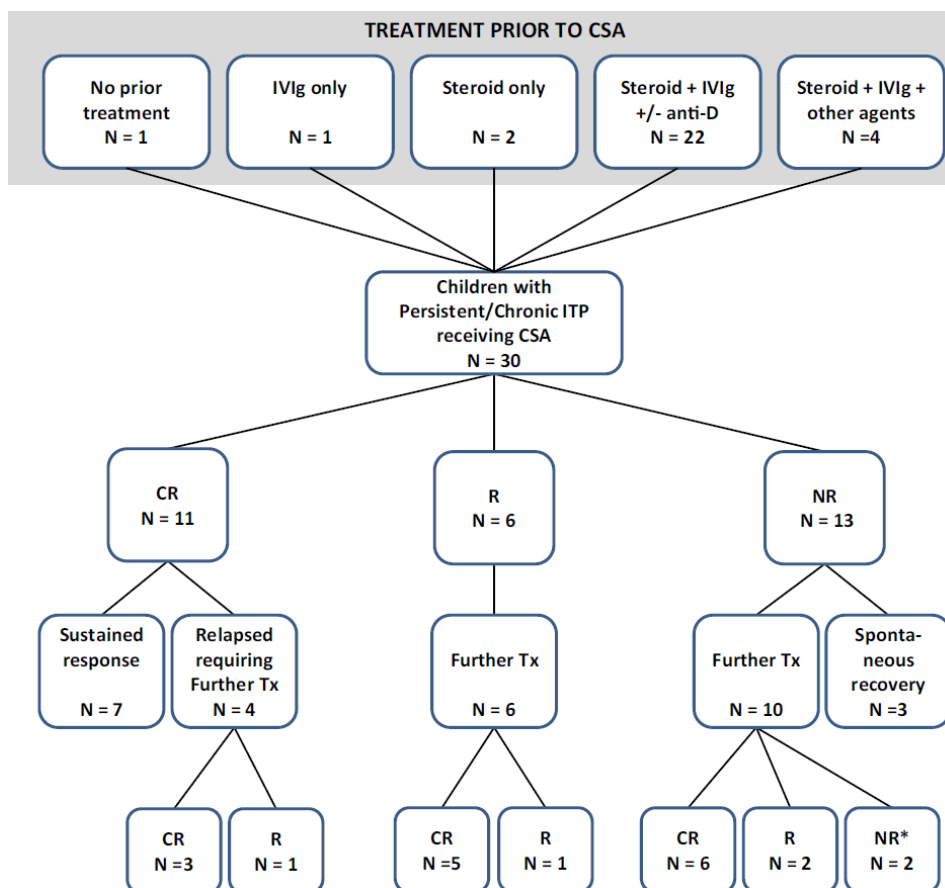
Dodatkowo autorzy badania zwracają uwagę, iż ponieważ istnieje zapotrzebowanie na ulepszoną terapię przed HSCT, cenne byłoby przeprowadzenie randomizowanego badania porównującego jedno z nowych podejść terapeutycznych z protokołami HLH-94 / HLH-04 zaktualizowanymi o przedstawione w tym badaniu dane.

Małopłytkowość oporna na leczenie

Liu 2016

Po leczeniu z zastosowaniem CsA, odpowiedź całkowitą (CR) uzyskano u 11 (37%) pacjentów (jeden pacjent przyjmujący steroidy), natomiast odpowiedź (R) - u 6 (20%) pacjentów (jeden pacjent przyjmujący steroidy). U trzynastu (43%) pacjentów nie było odpowiedzi (NR). Mediana czasu trwania leczenia między początkiem podawania CsA a osiągnięciem CR lub najlepszej odpowiedzi płytkowej (platelet response) u pacjentów z R wynosiła 2,8 miesiąca (zakres 0,3–9,6 miesiąca). Spośród 17 pacjentów z CR lub R, 7 miało odpowiedź trwałą i pozostawało w remisji po leczeniu samym CsA (1 pacjent wymagał 2 kursów CsA).

Wśród siedmiu pacjentów z trwałą odpowiedzią średni czas trwania terapii CsA wynosił 23,9 miesięcy (zakres 18,9–59 miesięcy); po wyłączeniu pacjenta, którego utracono z długotrwałej obserwacji (lost to follow-up) po przerwaniu przyjmowania CsA, średni czas trwania remisji (po zaprzestaniu podawania leku) wynosił 41,7 miesięcy (zakres 5,5–116,4 miesięcy). Wiek, płeć, dodatni wynik testu ANA (przeciwciała przeciwjądrowe), badanie autoprzeciwciał płytkowych, czas trwania choroby przed rozpoczęciem terapii CsA, początkowa liczba płytek krwi, liczba płytek krwi przy rozpoczęciu terapii CsA oraz wcześniejsza odpowiedź na steryd, a także IVIg nie rzutowały na wynik leczenia CsA.



* Brak odpowiedzi pomimo stosowania wielu strategii leczenia ($< 30 \times 10^9/L$); Tx – leczenie (treatment)

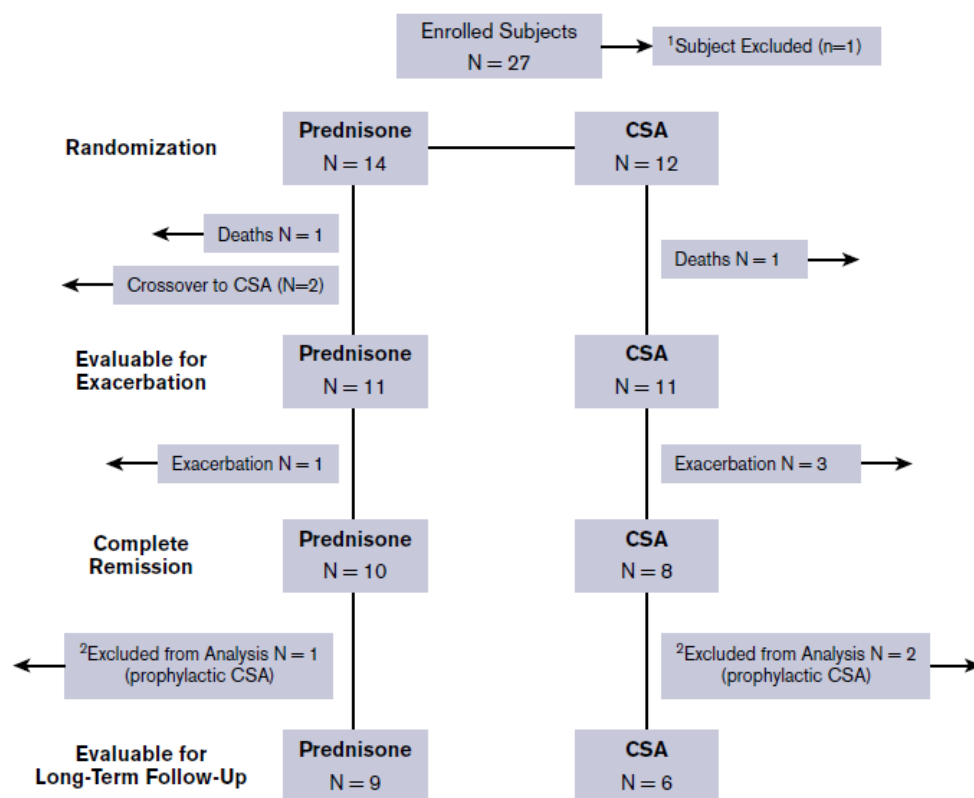
Rysunek 20. Odpowiedź na leczenie CsA w badanej grupie (kohorcie)

Wnioski autorów

CsA jest stosunkowo niedrogim środkiem w leczeniu dzieci z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP) - wydaje się bezpieczny i skuteczny u znacznej części pacjentów. Odpowiedź na leczenie cyklosporyną zapobiegałaby niekorzystnym skutkom przewlekłego stosowania steroidów i wykonania splenektomii u młodych pacjentów. Potrzebne są dalsze badania w celu ustalenia opłacalności i skuteczności stosowania cyklosporyny w porównaniu z innymi lekami drugiej linii.

Cataland 2017

Od listopada 2007 r. 26 pacjentów zostało zrandomizowanych do ramienia cyklosporyny [CsA] ($n = 12$) lub prednizonu [P] ($n = 14$). Badanie zostało wstrzymane po planowanej analizie okresowej (interim analysis). Wskaźniki odpowiedzi były porównywalne w obu ramionach (CsA: 11/12 [92%]; P: 11/14 [79%]; $p = 0,2$), przy czym w każdym ramieniu zmarł 1 pacjent przed osiągnięciem odpowiedzi, a 2 pacjentów leczonych P z powodu braku uzyskania odpowiedzi przeszło (cross-over) do ramienia CsA. Częstość zaostrzeń w ramieniu CsA wynosiła 3/11 (27%) vs 1/11 (9%) w ramieniu P ($p = 0,3$). Nawroty u pacjentów, którzy uzyskali remisję (bez zaostrzenia), wystąpiły u 5/8 pacjentów leczonych CsA i u 4/10 pacjentów leczonych P przy medianie leczenia odpowiednio 7 mies. (zakres: 3-39) i 16 mies. (zakres: 4-26).



Rysunek 21. Odpowiedź na leczenie wśród pacjentów zrandomizowanych do badania

	Prednisone/PEX*† (n=14)	CSA/PEX* (n=12)
Time to normal platelet count, median days (range)	5 (4-8)	5 (4-19)
Response rate, n/n (%)	11/14 (79)	11/12 (92)
Exacerbation rate, n/n (%)	1/11 (9)	3/11 (27)

There was no significant difference between the exacerbation rates in the prednisone arm vs the CSA arm ($P = 0.3$).

*There was 1 death in each arm of the study.

†Two patients who were refractory to prednisone crossed over to the CSA arm.

CSA – cyklosporyna, PEX - plazmafereza

Rysunek 22. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania - częstość zaostrzeń i czas do osiągnięcia prawidłowej liczby płytek krwi.

Wnioski autorów

Chociaż wyniki potwierdzają przewagę prednizonu nad CsA w początkowym leczeniu iTTP, nie należy interpretować tych wyników jako nieskuteczności immunosupresji CsA w iTTP. Istnieje kilka doniesień opisujących skuteczność CsA w opornym TTP oraz jako terapii profilaktycznej w celu zapobiegania nawrotom. Nawet jeśli u pacjentów leczonych prednizonem szybciej następowała supresja autooprzeciwciał ADAMTS13, pacjenci leczeni CsA także ją wykazywali, ale osiągnięcie tego wyniku zajmowało więcej czasu. Stosunkowo dłuższy czas wymagany do poprawy aktywności ADAMTS13 w ramieniu CsA może częściowo wyjaśniać, dlaczego cyklosporyna była mniej skuteczna niż prednizon w tym badaniu; choć nadal może być skutecznym lekiem w terapii profilaktycznej. Chociaż prednizon wydaje się być lepszy od CsA jako adiuwant do terapii PEX w leczeniu ostrych stanów iTTP, CsA może nadal odgrywać rolę w leczeniu choroby odpornej oraz jako terapia profilaktyczna.

Zespół mielodysplastyczny (MDS) - leczenie paliatywne**Haider 2016**

Do badania włączono łącznie 66 pacjentów ze zdiagnozowanym MDS, których leczono terapią immunosupresyjną (IST). Mediana czasu do rozpoczęcia terapii IST wynosiła 1 rok. Wszyscy pacjenci otrzymywali ATG, 60% otrzymywało r-ATG, a 32% otrzymywało e-ATG. Cyklosporynę (CsA) otrzymywało 60% pacjentów. Średni wiek pacjentów w badaniu wynosił 61 lat; większość było niskiego ryzyka.

Ogólna odpowiedź hematologiczna wyniosła 42% z tendencją faworyzującą e-ATG w porównaniu z r-ATG (52% vs. 39%; $p = 0,09$). Mediana przeżycia dla całej kohorty wynosiła 67 miesięcy (95% CI: 48-87). Mediana całkowitego czasu przeżycia wynosiła 96 miesięcy dla osób, które doświadczyły odpowiedzi hematologicznej w porównaniu do 52 miesięcy dla osób bez odpowiedzi hematologicznej ($p = 0,2$).

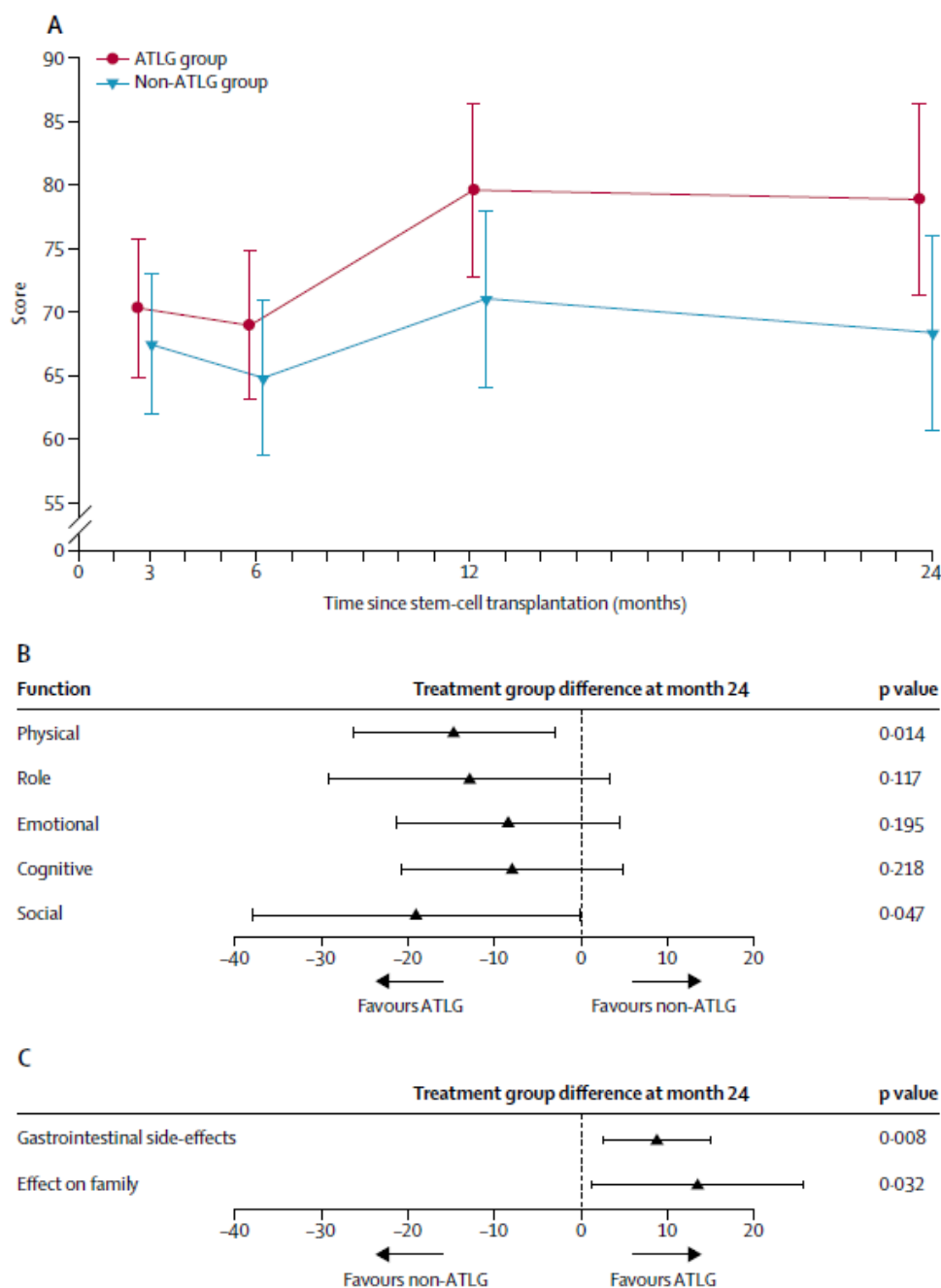
Dodanie CsA prowadziło do znacznie wyższej korzyści w porównaniu z samym ATG. 51% pacjentów przyjmujących CsA (+ATG) odpowiedziało na leczenie w porównaniu z 27% pacjentów, którzy otrzymywali same ATG ($p = 0,05$).

Wnioski autorów

To retrospektywne badanie pokazuje, że IST ma podobną skuteczność w zakresie odpowiedzi hematologicznej w porównaniu do innych terapii zatwierdzonych w MDS o niższym ryzyku. Ta opcja leczenia może zapewnić trwałą poprawę hematologiczną. U pacjentów włączonych do tego badania odsetek odpowiedzi wynosił 42%. Dodanie CsA (do ATG) wiązało się ze znacznie wyższą korzyścią terapeutyczną w porównaniu z samym ATG. Wysokie ryzyko IPSS-R, słaby kariotyp i leczenie po 2 latach od rozpoznania choroby miały niekorzystny wpływ na trend odpowiedzi.

Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek.**Bonifazi 2019**

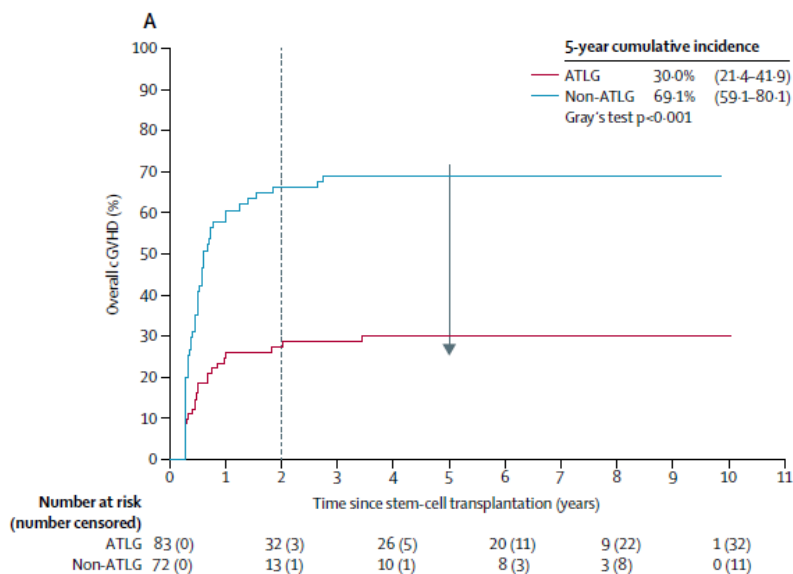
Analiza jakości życia wykazała, że globalny stan zdrowia wykazał korzystniejszy przebieg czasowy w grupie ATLG (ludzka globulina przeciwko limfocytom T) w porównaniu z grupą stosującą standardową terapię cyklosporyną + metotreksatem ($p = 0,02$). Różnica w uzyskanej punktacji w skali funkcjonalnej kwestionariusza QLQ-C30 pomiędzy grupą ATLG, a grupą stosującą standardową terapię wyniosła od 2,8 po 3 miesiącach do 10,5 po 24 miesiącach. W grupie pacjentów stosujących ATLG uzyskano istotnie korzystniejsze wyniki po 24 miesiącach dla funkcji fizycznej ($p = 0,014$), funkcji społecznej ($p = 0,047$), domeny dotyczącej skutków ubocznych ze strony przewodu pokarmowego ($p = 0,008$) oraz wpływu na rodzinę ($p = 0,032$) w porównaniu z grupą stosującą standardową terapię cyklosporyną + metotreksatem.



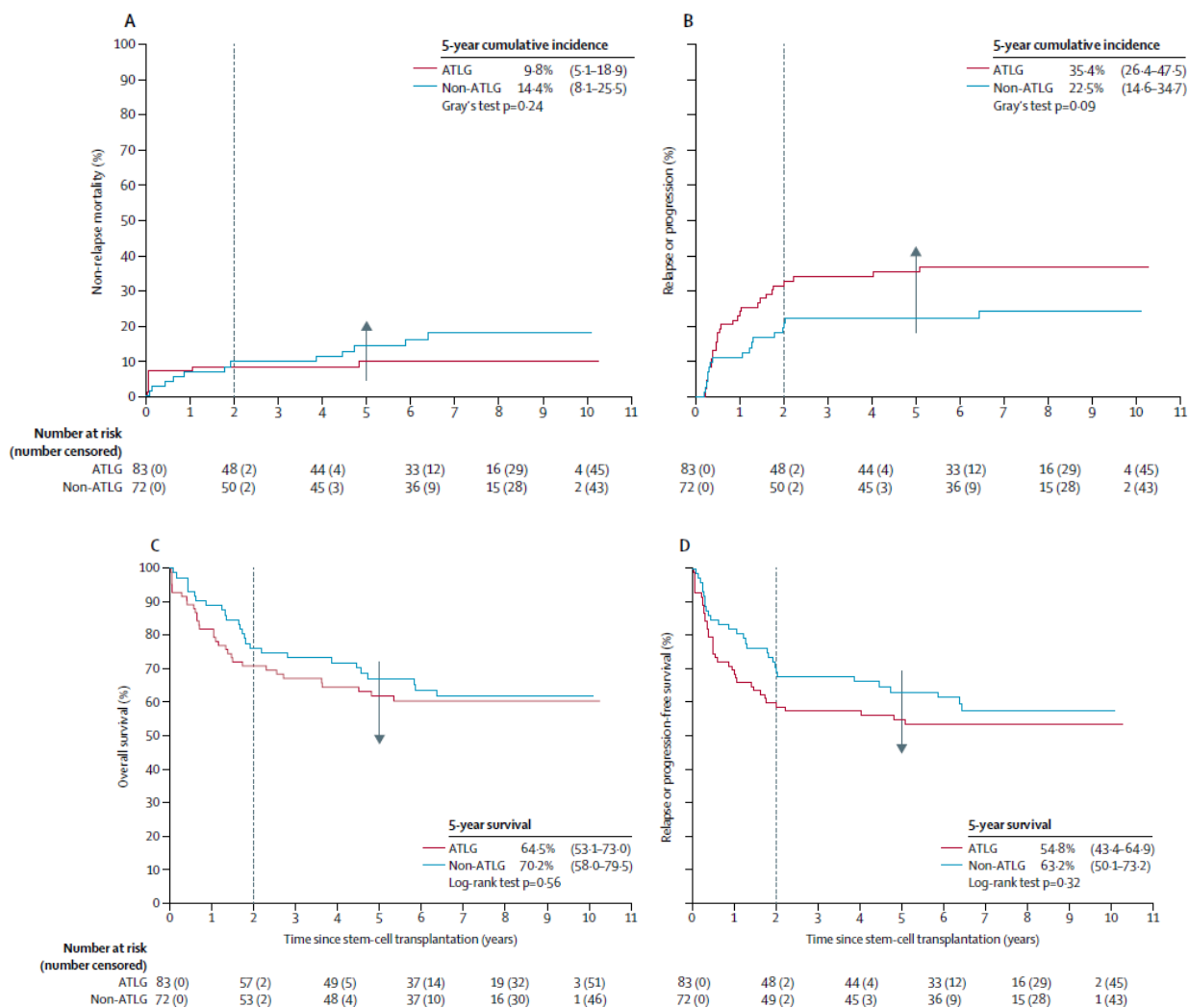
Rysunek 23. Analiza jakości życia

Rozszerzona obserwacja (mediana 5,9 lat) potwierdziła, że w grupie ATLG zaobserwowano niższą zapadalność w okresie 5-letnim na przewlekłą chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi (30,0% [95% CI 21,4–41,9] vs 69,1% [59,1–80,1], $p < 0,001$), brak wzrostu nawrotów (35,4% [26,4–47,5] vs 22,5% [14,6–34,7]; $p = 0,09$), poprawa cGRFS (3,3% [2,2–44,5] vs 13,9% [7,1–22,9]; $p = 0,005$) i mniej pacjentów pozostających w leczeniu immunosupresyjnym (9,6% vs 28,3%; $p = 0,017$) w porównaniu z grupą stosującą standardową terapię (cyklosporyna + metotreksat).

5-letnie przeżycie całkowite, przeżycie bez nawrotu choroby i śmiertelność bez nawrotu nie różniły się istotnie między grupami.



Rysunek 24. Skumulowana częstość występowania cGVHD w zależności od grupy leczonej



ATLG - anti-T-lymphocyte globulin (ludzka globulina przeciwko limfocytom T)

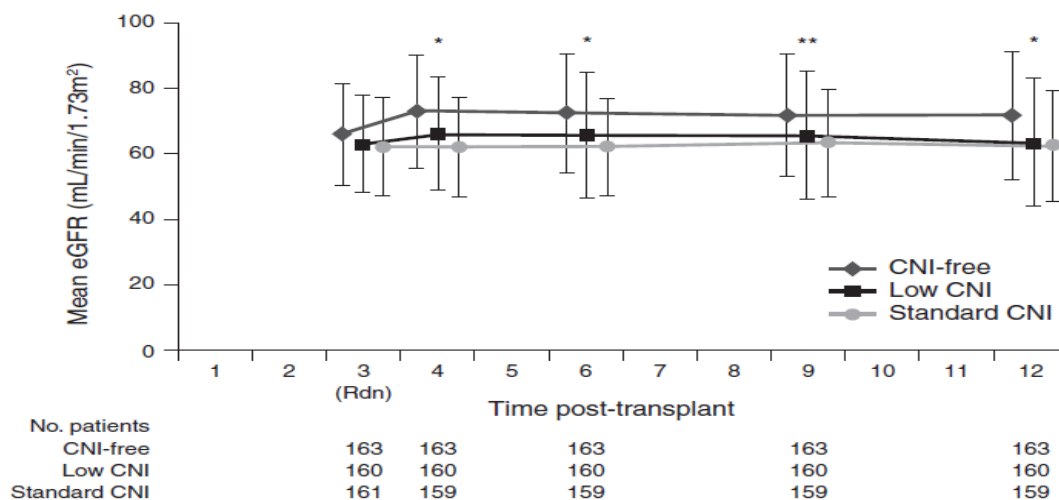
Rysunek 25. Śmiertelność bez nawrotu (A), nawrót lub progresja (B), przeżycie całkowite (C) i nawrót lub przeżycie wolne od progresji (D) według grupy leczenia

Wnioski autorów

Dodanie ATLG do standardowej profilaktyki GVHD poprawia prawdopodobieństwo przeżycia bez nawrotu choroby i ryzyko wystąpienia cGVHD po przeszczepie mieloablacyjnych komórek macierzystych krwi obwodowej u pacjentów z remisją ostrej białaczki. Dalsze dodatkowe korzyści to lepsza jakość życia i krótsze leczenie immunosupresyjne w porównaniu ze standardową profilaktyką GVHD bez ATLG. W związku z tym, ATLG plus standardowa profilaktyka GVHD powinna być preferowana ponad standardową profilaktykę GVHD.

Budde 2017

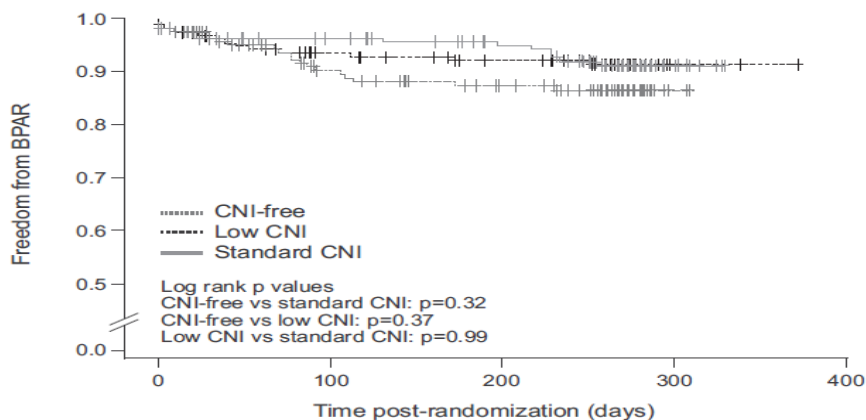
Zmiana w szacowanym współczynniku filtracji kłębuszkowej (eGFR) od randomizacji do 12. miesiąca, wykazała istotną statystycznie poprawę u pacjentów stosujących ewerolimus (bez cyklosporyny) w porównaniu ze standardową terapią cyklosporyną: średnia różnica 5,6 ml/min/1,73 m² [95% CI 2,8–8,3 ml/min/1,73 m², p <0,001] oraz w porównaniu z ramieniem stosującym cyklosporynę w niskich dawkach (średnia różnica 5,5 ml/min/1,73 m², 95% CI 2,8–8,2 ml/min/1,73 m², p <0,001). Zbliżone wyniki eGFR zaobserwowano u pacjentów stosujących niskie dawki cyklosporyny i standardowy schemat cyklosporyny.



Rysunek 26. Średnia wartość (SD) eGFR według grupy leczenia (populacja ITT)

W okresie od randomizacji do 12 miesięcy nie zaobserwowano istotnych różnic w częstości występowania złożonego punktu końcowego skuteczności oraz w żadnym pojedynczym komponentcie (potwierdzone przez biopsję ostre odrzucenie przeszczepu (ang. *biopsy-proven acute rejection*, BPAR), utrata przeszczepu, śmierć, utrata obserwacji, przerwanie badania z powodu braku skuteczności lub zdarzeń niepożądanych).

Częstość występowania ostrego odrzucenia potwierdzonego biopsją wynosiła odpowiednio 11,7%, 8,1% i 7,9% w grupie wolnej od cyklosporyny, z niskimi dawkami cyklosporyny i ze standardowym schematem stosowania cyklosporyny.



Rysunek 27. Potwierdzone przez biopsję odrzucenie przeszczepu od randomizacji do 12 miesiąca (krzywa Kaplana-Meiera)

Wnioski autorów

Rozpoczęcie stosowania ewerolimusy po przeszczepie nerki powoduje znaczącą poprawę czynności narządu po 12 miesiącach, z podobną częstością ostrego odrzucenia w porównaniu ze stosowaniem cyklosporyny.

Chun 2018

W tabeli poniżej przedstawiono różnice w wynikach testu Schirmera przed i po allogenicznym HSCT u pacjentów leczonych miejscowo cyklosporyną, w porównaniu z brakiem leczenia. W ogólnej ocenie, nie zidentyfikowano różnic w wynikach testu Schirmera pomiędzy 2 grupami. Wśród osób z wartościami Schirmera <10 mm przed allogenicznym HSCT, osoby z grupy leczonej miejscowo CsA wykazywały istotnie wyższe odpowiednie wartości po 3 miesiącach od allogenicznego HSCT niż pacjenci z grupy kontrolnej.

Tabela 10. Wartości Schirmera przed i po 1, 2 i 3 miesiącach po allogenicznym przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych

<i>Schirmer</i>	<i>Baseline</i>	<i>1 month</i>	<i>2 months</i>	<i>3 months</i>
Total				
CsA	8.46 (6.5)	10.07 (8.0)	7.11 (5.3)	6.31 (4.6)
Control	8.52 (6.8)	9.31 (7.3)	6.99 (5.4)	4.67 (3.6)
<i>P</i>	0.371	0.144	0.697	0.114
≥10 mm				
CsA	22 (7.8)	16.58 (8.1)	16.42 (7.5)	14.50 (5.3)
Control	16.87 (7.4)	16.2 (10.1)	12.80 (7.1)	11.27 (7.6)
<i>P</i>	0.083	0.829	0.256	0.114
<10 mm				
CsA	6.38 (1.6)	11.0 (8.4)	10.31 (7.1)	11.19 (7.6)
Control	6.14 (1.5)	9.07 (7.7)	7.64 (5.3)	6.5 (2.4)
<i>P</i>	0.697	0.58	0.101	0.013*

Variables are expressed as mean (standard deviation).

*Statistically significant.

W badaniu wykazano również, że grupa leczona miejscowo CsA wykazuje znacząco dłuższy czas przerwania filmu łzowego (ang. *Tear Break-Up Time*, TBUT) niż w grupie kontrolnej po 2 miesiącach od HSCT. U pacjentów z wyjściowym TBUT <5 s, wykazano istotnie dłuższy TBUT po 1 i 2 miesiącach od HSCT po leczeniu cyklosporyną niż w grupie kontrolnej. W przypadku pacjentów z wyjściowym TBUT ≥5 s, nie zaobserwowano różnic między grupami.

Tabela 11. Czas przerwania filmu łzowego (ang. *Tear Break-Up Time*, TBUT) przed i po 1, 2 i 3 miesiącach po allogenicznym przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych

<i>TBUT</i>	<i>Baseline</i>	<i>1 month</i>	<i>2 months</i>	<i>3 months</i>
Total				
CsA	5.0 (3.1)	4.63 (2.9)	4.8 (2.8)	4.02 (2.8)
Control	4.5 (2.8)	4.68 (1.4)	3.79 (1.6)	3.77 (2.2)
<i>P</i>	0.597	0.4446	<0.0001*	0.3481
≥5 s				
CsA	7.36 (1.8)	5.29 (1.4)	4.71 (1.9)	5.64 (1.5)
Control	6.75 (1.8)	5.55 (2.9)	5.85 (2.3)	4.9 (2.6)
<i>P</i>	0.323	0.769	0.112	0.306
<5 s				
CsA	2.5 (0.9)	4.14 (1.1)	3.93 (0.1)	3.64 (1.3)
Control	2.7 (1.1)	2.9 (2.2)	2.3 (2.2)	2.6 (2.0)
<i>P</i>	0.585	0.022*	0.003*	0.138

Variables are expressed as mean (standard deviation).

*Statistically significant.

Wnioski autorów:

Miejscowe, wstępne leczenie cyklosporyną może być korzystne we wczesnym stadium zespołu suchego oka (DED) i może zapobiegać dalszym stanom zapalnym oka i wynikającym z nich nieodwracalnym zwłóknieniom.

Finke 2017

Po 8 latach obserwacji, częstość występowania przewlekłej GVHD wynosiła 14% (95% CI 8–29) w grupie ATLG w porównaniu z 52% (42–64) w grupie standardowej terapii (cyklosporyna + metotrexat) (HR 0,18, 95% CI: 0,09–0,34; $p < 0,0001$).

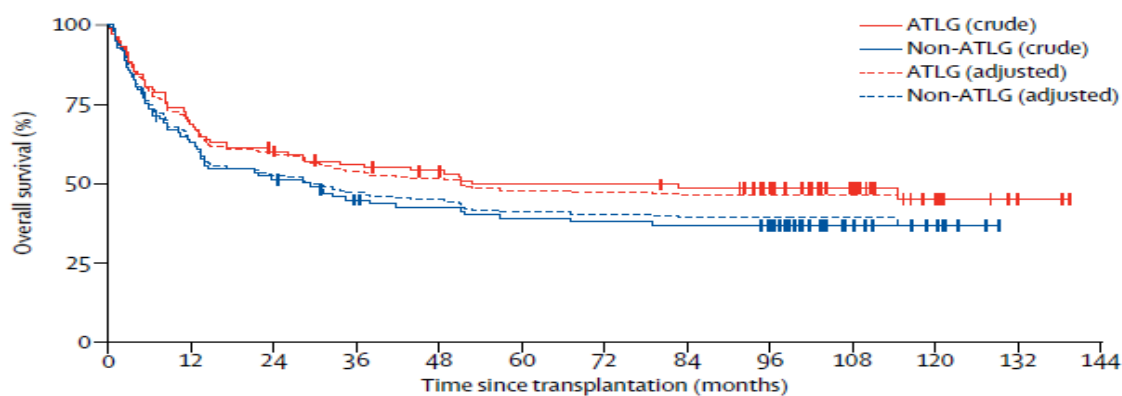
Śmiertelność bez nawrotu wyniosła 21% (95% CI: 14–30) w grupie ATLG w porównaniu z 34% (26–45) w grupie standardowej terapii (HR 0,66, 95% CI: 0,38–1,16; $p = 0,15$).

Częstość nawrotów w grupie ATLG wynosiła 35% (95% CI: 27–46) w porównaniu z 30% (22–41) w grupie kontrolnej (HR 1,17, 95% CI: 0,71–1,93; $p = 0,54$).

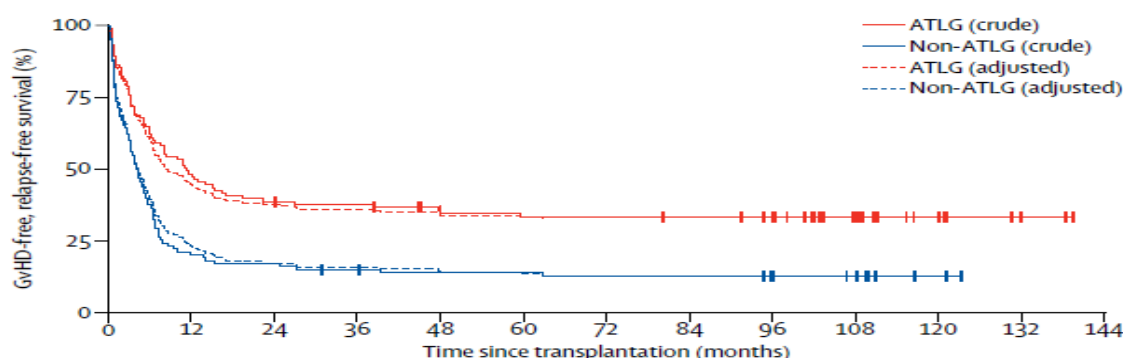
Śmiertelność z powodu nawrotu w grupie ATLG wynosiła 31% (95% CI: 23–41) w porównaniu z 29% (21–40) w grupie standardowej terapii (HR 1,03, 95% CI: 0,61–1,76; $p = 0,90$).

Czas przeżycia bez choroby w grupie ATLG wyniósł 44% (95% CI: 35–54) w porównaniu z 36% (27–46) w grupie kontrolnej (HR 0,91, 95% CI: 0,63–1,31; $p = 0,60$).

Na wykresach poniżej przedstawiono prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego, które wyniosło 49% w grupie ATLG (95% CI: 39–59) w porównaniu z 37% (27–47) w grupie kontrolnej (HR 0,82, 95% CI: 0,56–1,20; $p = 0,31$) oraz prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od ostrej GVHD i nawrotu, które wyniosło 34% (25–43) w grupie ATLG w porównaniu z 13% (7–21) w grupie standardowej (HR 0,55, 95% CI: 0,39–0,76; $p = 0,0003$).

**Number at risk**

	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144
ATLG	103	71	61	55	50	46	46	44	40	23	8	2	0
Non-ATLG	98	60	49	40	37	34	33	32	27	11	5	0	0

Rysunek 28. Przeżycie całkowite**Number at risk**

	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144
ATLG	103	50	40	38	33	31	31	30	28	16	6	2	0
Non-ATLG	98	20	17	14	12	12	11	11	9	7	2	0	0

Rysunek 29. Przeżycie wolne od ostrej GvHD i nawrotów

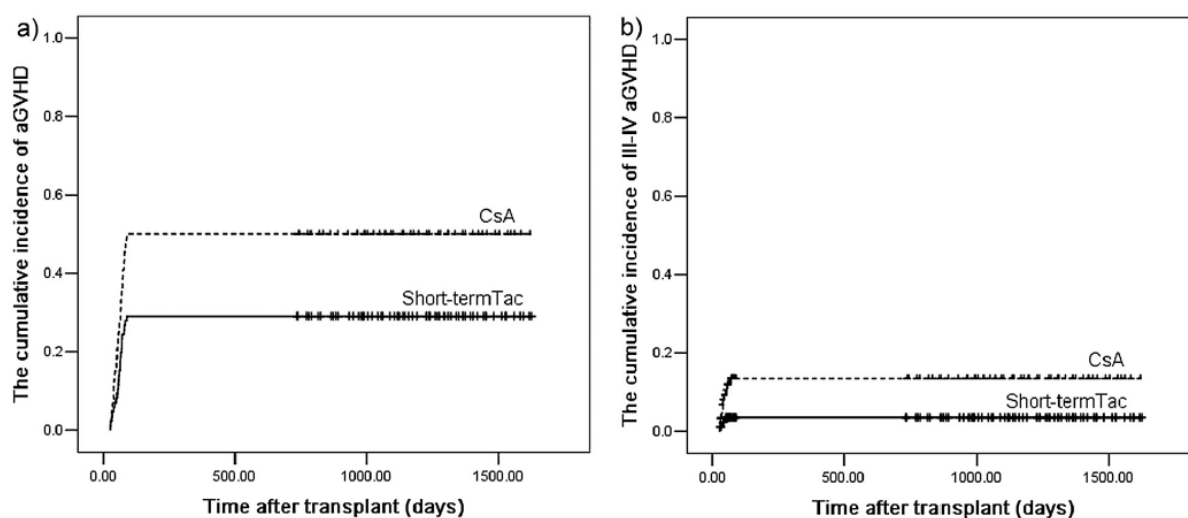
Wnioski autorów

Dołączenie ATLG do standardowego schematu cyklosporyny i metotreksatu stosowanego w profilaktyce GVHD poprawia długoterminowe przeżycie wolne od GVHD i przeżycie wolne od nawrotów.

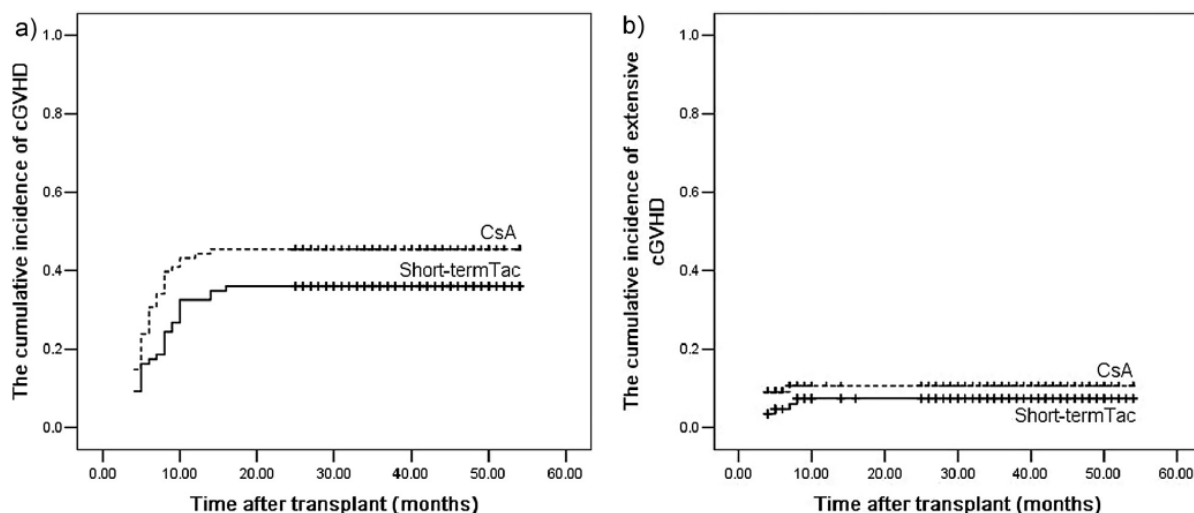
Gao 2017

Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia ostrej GVHD w 100-dniowym okresie wyniosło 29,1% (19,5–38,7%) w grupie pacjentów stosujących takrolimus (Tac) i 50% (39,6–60,4%) w grupie pacjentów stosujących cyklosporynę ($p = 0,005$). Natomiast skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia ostrej GVHD stopnia III – IV wyniosło odpowiednio 3,6% (0,0–7,5%) vs. 13,5% (6,1–20,9%) dla grupy Tac i cyklosporyny ($p = 0,027$).

Nie stwierdzono istotnych różnic w częstotliwości występowania przewlekłej GVHD (cGVHD), nawrotów i zakażenia wirusem cytomegalii.



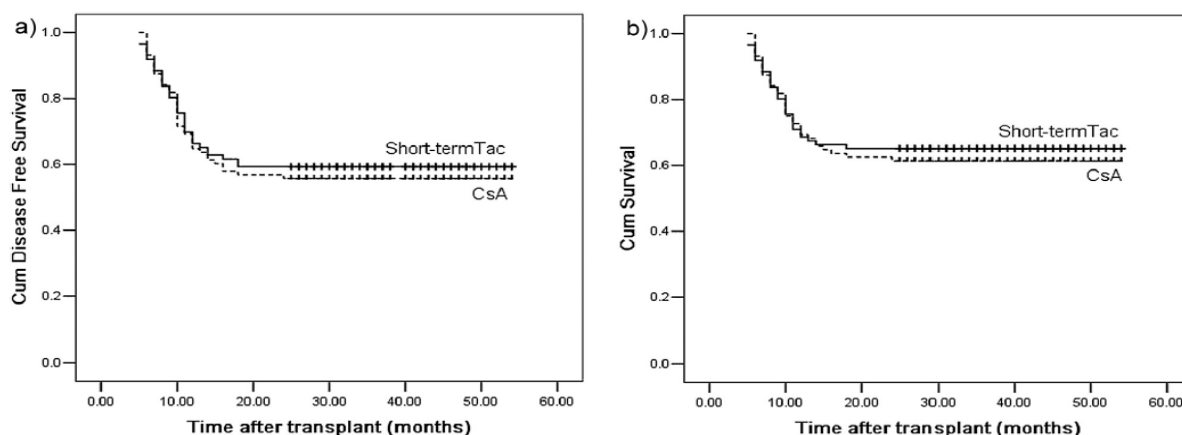
Rysunek 30. Skumulowana częstość występowania ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (aGVHD) u pacjentów stosujących schemat Tac (n = 86) i schemat CsA (n = 88). a) aGVHD; b) III – IV aGVHD



Rysunek 31. Skumulowana częstość występowania przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGVHD) u pacjentów stosujących schemat Tac (n = 86) i schemat CsA (n = 88). a) cGVHD; b) rozległa cGVHD.

Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby (DFS) wyniosło 59,3% (48,9–69,7%) w grupie grupy Tac i 55,7% (45,3–66,1%) dla grupy CsA ($p = 0,696$).

Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego u pacjentów stosujących schemat Tac wyniosło 65,1% (55,1–75,1%) wobec 61,4% (51,2–71,6%) u pacjentów stosujących CsA ($p = 0,075$).



Rysunek 32. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby (DFS) i przeżycia całkowitego (OS) u pacjentów stosujących schematy Tac i CsA

Wnioski autorów

Wyniki wykazały, że stosowanie schematu Tac + MMF + MTX w profilaktyce GVHD u pacjentów poddawanych HSCT wiąże się z małą częstością i niewielkim nasileniem aGVHD i nie zwiększa przy tym częstości nawrotów i częstości zakażenia wirusem cytomegalii.

Mutalik 2017

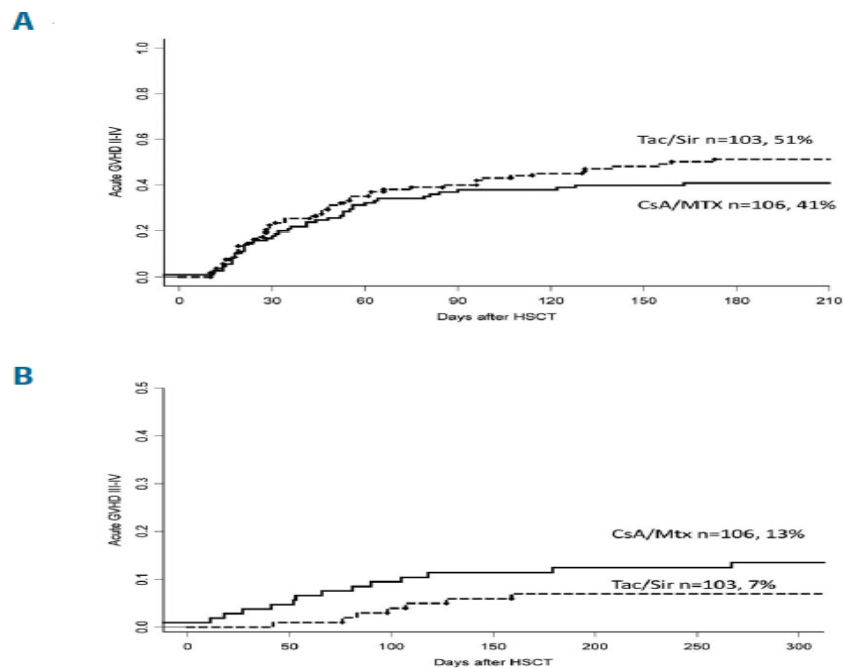
Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy wynikami uzyskanymi z porównywanych grup. W grupie pacjentów stosujących cyklosporynę, 100% osiągnęło ponad 75% repigmentacji (mediana 90,7%) po 6 miesięcznym okresie obserwacji. Z kolei w grupie pacjentów nie stosujących leczenia pooperacyjnego, tylko 28% pacjentów wykazało więcej niż 75% repigmentacji.

Wnioski autorów:

Nowy schemat leczenia przy użyciu cyklosporyny powoduje szybką i jednolitą repigmentację bez pozostawiania odbarwionych obszarów u pacjentów po NCMKT.

Torlen 2016

Nie stwierdzono istotnej różnicy w skumulowanej częstości występowania ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (aGVHD) stopnia II-IV pomiędzy pacjentami stosującymi standardową terapię CsA + Mtx, a pacjentami stosującymi Tac + Sir (41% vs 51%; $p = 0,19$). Brak istotnej różnicy pomiędzy grupami CsA + Mtx oraz Tac + Sir zaobserwowano również w przypadku skumulowanej częstości występowania aGVHD stopnia III-IV (13% vs. 7%; $p = 0,09$).

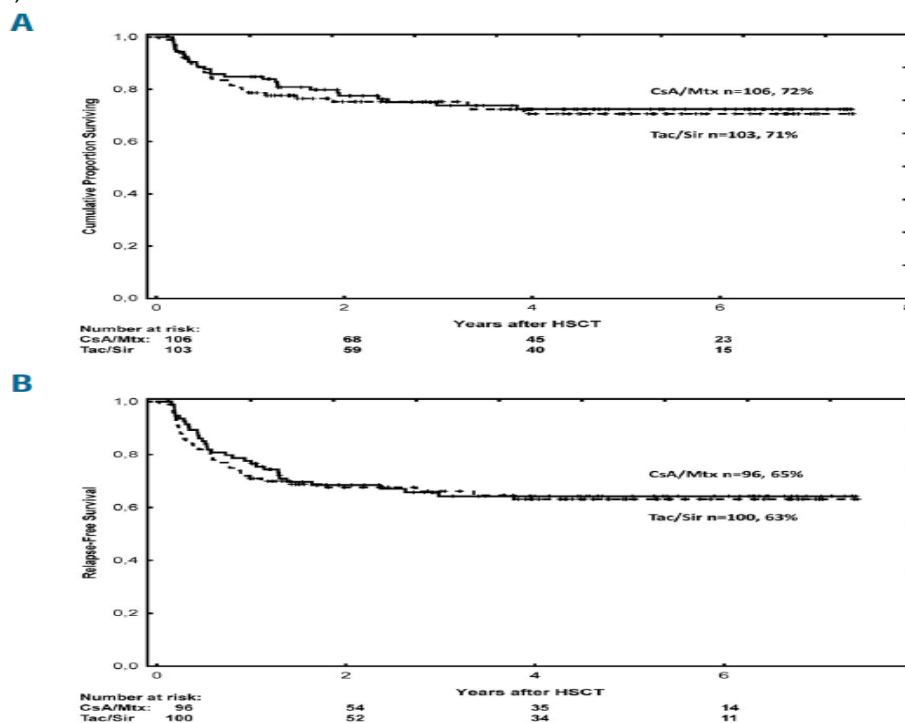


Rysunek 33. (A) Skumulowana częstość występowania ostrej GVHD stopnia II-IV. (B) Skumulowana częstość występowania ostrej GVHD stopnia III-IV

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy dwoma ramionami leczenia w częstości występowania zapalenia błony śluzowej jamy ustnej i gardła, liczbie zakażeń wirusem cytomegalii oraz toksyczności związanych z przeszczepem.

Śmiertelność związana z przeszczepem w grupach CsA + Mtx oraz Tac + Sir wyniosła odpowiednio 18% i 12% ($p = 0,40$).

W grupach CsA + Mtx oraz Tac + Sir zaobserwowano zbliżone wyniki w 5-letnim przeżyciu całkowitym (72% vs 71%; $p = 0,71$) i 5-letnim przeżyciu bez nawrotu choroby u pacjentów z rozpoznaniem nowotworu złośliwego (65% vs 63%; $p = 0,73$).



Rysunek 34. (A) Całkowite przeżycie (wszyscy pacjenci). (B) Czas przeżycia bez nawrotów (nowotwory złośliwe)

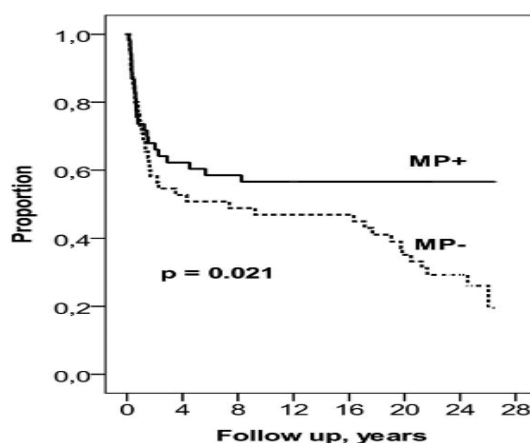
Wnioski autorów

Terapia takrolimusem i syrolimusem pozostaje ważną i bezpieczną alternatywą dla standardowej terapii cyklosporyną i metotreksatem stosowanej w profilaktyce choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi po allogenicznym przeszczepie hematopoetycznych komórek macierzystych.

Ruutu 2018

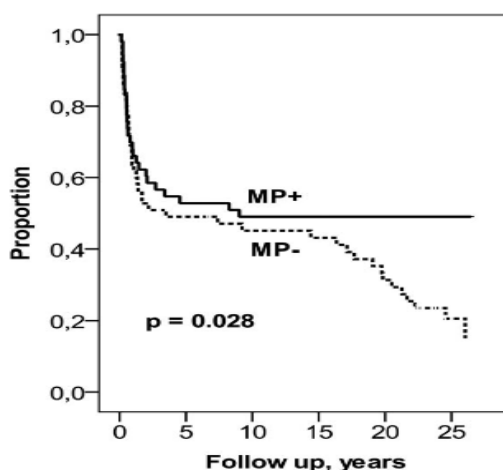
W grupie pacjentów stosujących CsA + Mtx + metyloprednizon, całkowite przeżycie i przeżycie bez nawrotu były istotnie statystycznie wyższe (odpowiednio $p = 0,021$ i $p = 0,028$), a śmiertelność bez nawrotów była mniejsza ($p = 0,003$) niż w grupie stosującej standardowy schemat CsA + Mtx.

Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitych w grupach CsA + Mtx + metyloprednizon i w grupie kontrolnej wynosiło odpowiednio 55% i 20%, a współczynniki przeżycia bez nawrotu wynosiły odpowiednio 49% i 15%.



Rysunek 35. Całkowite przeżycie pacjentów, którym podano lub nie podano metyloprednizolonu (MP)

MP+ oznacza pacjentów, którym podano metyloprednizolon; MP- to pacjenci, którym nie podawano metyloprednizolonu.



Rysunek 36. Przeżycie bez nawrotu pacjentów, którym podano lub nie podano metyloprednizolonu (MP)

MP+ oznacza pacjentów, którym podano metyloprednizolon; MP- to pacjenci, którym nie podawano metyloprednizolonu

W badaniu zaobserwowano trend w kierunku istotnie statystycznie niższej częstości występowania ($p = 0,031$) przewlekłej GVHD w grupie pacjentów stosujących CsA + Mtx + metyloprednizon.

Wnioski autorów:

Stwierdzono, że długoterminowe przeżycie jest wyższe wśród pacjentów otrzymujących dodatkowo metyloprednizon, oprócz standardowego schematu cyklosporyny i metotreksatu.

Rodríguez-Perálvarez 2017

Wyniki badania wykazały, że stosowanie cyklosporyny po przeszczepie wątroby wydaje się być związane z mniejszą liczbą zdarzeń niepożądanych w porównaniu z większością innych interwencji, w tym w porównaniu z takrolimusem. Po za tym, cyklosporyna wiązała się z większą liczbą odrzuceń przeszczepów i z większą częstością retransplantacji niż takrolimus.

3.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego

Sasaki 2019

Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły w ciągu 30 dni po zastosowaniu leczenia, w tym: związany z r-ATG wstrząs anafilaktyczny (n = 1), gorączka neutropeniczna (n = 6), posocznica (n = 1), zakaźne zapalenie płuc (n = 3) i zaburzenie czynności wątroby (n = 6). Reaktywacja wirusa EBV i CMV wystąpiła odpowiednio u 5 i 8 pacjentów, w tym u 3 pacjentów wystąpiła łącznie reaktywacja EBV i CMV. W grupie badanej reaktywacja CMV była częstsza u pacjentów leczonych r-ATG $\geq 3,5$ mg/kg/dobę niż u pacjentów leczonych r-ATG 2,5 mg/kg/dzień (p = 0,013), podczas gdy częstotliwość gorączki neutropenicznej lub reaktywacji wirusa EBV nie była istotnie statystycznie związana z dzienną dawką r-ATG. Zgony wystąpiły u pacjentów nieodpowiadających na leczenie.

	Dose of rATG (mg/kg/day)			Total (n= 30)
	2.5 (n= 8)	3.0 (n= 3)	≥ 3.5 (n= 19)	
CMV reactivation, n (%)	1 (12.5)	0 (0.0)	7 (36.8)	8 (26.7)
Febrile neutropenia, n (%)	3 (37.5)	0 (0.0)	3 (15.8)	6 (20.0)
EBV reactivation, n (%)	2 (25.0)	0 (0.0)	3 (15.8)	5 (16.7)
Infectious pneumonia, n (%)	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (10.5)	3 (10.0)
Sepsis, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (3.3)
Anaphylactic shock, n (%)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Cerebral bleeding, n (%)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Systemic CMV infection, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (3.3)
Alveolar hemorrhage, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (3.3)
Pleural effusion, n (%)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)

Rysunek 37. Główne zdarzenia niepożądane i śmiertelność po podaniu r-ATG + CsA

Shah 2018

Więcej niż u połowy pacjentów wystąpiła gorączka neutropeniczna, podczas gdy u około jednej szóstej pacjentów wystąpił przerost dziąseł i/lub nadciśnienie. Śmiertelność oszacowano na poziomie 31%; najczęstszymi przyczynami zgonu były zakażenia i krwotok śródczaszkowy.

Event	<i>n</i> (%)
Febrile neutropenia	52 (57.1)
Gum hypertrophy	14 (15.4)
Hypertension	13 (14.3)
Pneumonia	5 (5.5)
Intracranial hemorrhage	5 (5.5)
Raised creatinine/renal Failure	2 (2.2)
Serum sickness	0 (0)

Rysunek 38. Zdarzenia niepożądane po IST u osób, które przeżyły

Groups	Mortality [<i>n</i> (%)]
Overall (<i>n</i> = 91)	28 (30.8)
Early (< 3 months)	11 (12.1)
Late (\geq 3 months)	17 (18.7)
Adults (<i>n</i> = 68)	22 (32.4)
Children (<i>N</i> = 23)	6 (26.1)
Cause of death	<i>n</i> (%)*
Infection	11 (39.3)
Pneumonia	7 (25)
Sepsis	4 (14.3)
Intracranial hemorrhage	8 (28.6)
Unknown/confirmed on telephone	7 (25)
Renal failure	1 (3.6)
Acute myeloid Leukemia	1 (3.6)

Rysunek 39. Śmiertelność w okresie obserwacji

Cui 2017

Częstymi działaniami niepożądanymi po leczeniu p-ALG była nadwrażliwość na leczenie i choroba posurowicza (20 przypadków), objawiające się gorączką (12 przypadków), łagodną wysypką (3 przypadki) lub bólami stawów (5 przypadków), ww. działania niepożądane mogą być kontrolowane przez leki niesteroidowe i glikokortykosteroidy. W okresie leczenia IST u 10 pacjentów zdiagnozowano ciężkie zakażenia, w tym 5 przypadków zapalenia płuc, 3 przypadki zakażenia krwiobiegu, 1 przypadek ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego i 1 przypadek szerokiego zapalenia mieszków włosowych. Dwoje dzieci zmarło z powodu ciężkiej grzybiczej infekcji płucnej; dwoje innych dzieci zmarło z powodu krwotoku mózgu. Odnotowano jeden przypadek zespołu wycieku włócniczkowego wywołany przez p-ALG, który był rzadką reakcją uboczną i kontrolowany przez terapię z udziałem glikokortykosteroidów, transfuzję osocza i sztuczny koloid. U trzech pacjentów pojawiła się autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna podczas stosowania p-ALG, która była kontrolowana przez leczenie glikokortykosteroidy i transfuzje przemytych czerwonych krwinek.

Serious complications after p-ALG	Case (n)		Prognosis
	Total	Death	Recovery
Pulmonary infection	5	2	3
Bloodstream infection	3	0	3
Acute appendicitis	1	0	1
Perianal infection	1	0	1
Wide epifolliculitis	1	0	1
Cerebral hemorrhage	2	2	0
Hematuria	2	0	2
Hepatotoxicity	3	0	3
Autoimmune hemolytic anemia	3	0	3
Capillary leak syndrome	1	0	1

Rysunek 40. Ciężkie działania niepożądane oraz prognozy po zastosowaniu leczenia p-ALG

Wan 2016

Dwóch pacjentów płci męskiej doznało poważnych skutków ubocznych terapii steroidowej. Jeden chłopiec w wieku 10 lat miał martwicę głowy kości udowej po 10 latach doustnego stosowania prednizonu, u drugiego chłopca rozwinęła się zaćma po 3 latach terapii steroidowej. Przerost dziąseł i nieprawidłowy wzrost włosów były częstymi dolegliwościami, ale nie odnotowano poważnych działań niepożądanych po zastosowaniu CsA. Spośród trzech zgonów 1 pacjent zmarł z powodu niewydolności szpiku po wlewie po 81 miesiącach, 1 zmarł z powodu zakażenia po wlewie po 25 miesiącach, a 1 zmarł z powodu ciężkiej infekcji cytomegalowirusem po przeszczepie około 4 miesiące po zaprzestaniu transfuzji. W badanej kohorcie nie zaobserwowano żadnych złośliwych chorób.

Zespół aktywacji makrofagów

García-Pavoń 2016

U czterech pacjentów zdiagnozowano sepsę, a 6 było przyjętych na oddział intensywnej terapii z powodu powikłań związanych z chorobami serca. Średni czas hospitalizacji wynosił 17 dni, (min. 4 dni, maks. 60 dni). Wśród powikłań, 46% pacjentów (32/69) miało powikłania sercowe, 13% (9/69) miało powikłania ze strony OUN, i 9% (6/69) miało zapalenie płuc. Dziewięciu pacjentów zmarło (13%), 7 z nich leczono zgodnie z protokołem HLH-2004. Dwóch pacjentów zmarło z powodu ostrego zawału mięśnia sercowego, 3 z powodu zapalenia płuc, 1 przypadek posocznicy, a u 3 pacjentów nie podano powodu zgonu.

Wybiórcza aplazja układu czerwonerwinkowego

Fu 2018

Odsetek osób u których wystąpiły powikłania w skutek leczenia wyniósł 30,14%. Najczęstszymi powikłaniami były: infekcja (22,64%) podczas leczenia, hiperglikemia (18,87%), zaburzenia czynności nerek (15,09%), zaburzenia czynności wątroby (9,43%) i nadciśnienie (3,77%). Najczęstszą infekcją było zakażenie płuc (58,33% wszystkich pacjentów z zakażeniem). Wszyscy pacjenci z powikłaniami zostali wyleczeni, z wyjątkiem jednego pacjenta, który zmarł z powodu poważnej infekcji płucnej.

Wu 2018

Podczas leczenia immunosupresyjnego wystąpiły następujące działania niepożądane: nawracające zakażenia (17/39, 43,6%), upośledzona praca wątroby (12/39, 30,8%) i funkcja nerek (5/39, 12,8%). Najczęstszym typem zakażenia była infekcja płucna (14/39, 35,9%). Pięciu pacjentów zmarło podczas obserwacji, u dwóch pacjentów z idiopatyczną PRCA wystąpiły AML i MDS, jeden pacjent z grasiczakiem zmarł z powodu niewydolności serca, dwóch pacjentów z idiopatyczną PRCA zmarło z nieznanego powodu. Czas przeżycia nie różnił się znacząco pomiędzy pacjentami z idiopatyczną i wtórną PRCA ($P = 0,113$).

Zespół hemofagocytowy

Wang 2016

Główne działania niepożądane schematu L-DEP to: wysokie stężenia amylazy w surowicy, zaburzenia czynności wątroby i zaburzenia krzepnięcia.

W publikacji nie wyodrębniono działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem przez pacjentów cyklosporyny.

HLH-2004 (Bergsten 2017)

Nie zgłoszono podejrzewanych nieoczekiwanych poważnych działań niepożądanych (SUSAR, suspected unexpected serious adverse reaction).

Ogółem zgłoszono 89 SAE (serious adverse events) stopnia III lub IV, z których do 48 zgłoszono jeden lub więcej potencjalnych leków przyczynowych. Wśród zgłoszeń odnoszących się do 1 leku przyczynowego: 13 zgłoszeń dotyczyło cyklosporyny (najczęstszym powikłaniem było schorzenie OUN, n = 6), 6 – etopozyd (najczęściej dotyczyły układu wątrobowo-żółciowego, n = 3), 6 – deksametazonu (pięć z nadciśnieniem tętniczym). W 15 zgłoszeniach wskazano 2 leki przyczynowe (CsA = 14, deksametazon = 14, etopozyd = 2), przy czym najczęstszym SAE było nadciśnienie tętnicze związane z deksametazonem i CsA (n = 11). Wszystkie trzy leki zostały wskazane jako przyczynowe w 8 raportach, przy czym najczęstsze były to przypadki infekcji (n = 5). Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES) był ogólnie wymieniony w trzech raportach SAE (dwa były związane z lekami przyczynowymi, oba z CsA).

Małopłytkowość oporna na leczenie

Liu 2016

Działania niepożądane (side effects) leczenia CsA były ogólnie tolerowane i odwracalne - hirsutyzm (n = 18), drżenie (n = 3), nadciśnienie (n = 2), upośledzona czynność nerek (n = 2), przerost dziąseł (n = 1) i neutropenia (n = 1). Terapię CsA przerwano u jednego pacjenta z powodu odwracalnego podwyższenia stężenia kreatyniny (20 µmol / L od wartości wyjściowej) pomimo stosunkowo niskiej dawki CsA (3 mg / kg / dobę) podawanej tylko przez 1 tydzień.

Cataland 2017

Ogólnie, terapia prednizonem i cyklosporyną (CsA) była dobrze tolerowana, z niewielkimi skutkami ubocznymi. Trzech z 11 pacjentów leczonych prednizonem, którzy uzyskali remisję, zmniejszyło dawki sterydów wcześniej niż planowane 4 tygodnie z powodu działań niepożądanych (side effects) terapii prednizonem (odpowiednio hiperglikemia, zatrzymanie wody i bezsenność). U dwóch pacjentów leczonych CsA wystąpiły skutki uboczne terapii. U jednego pacjenta wystąpiły objawy drżenia, które były związane ze zwiększonymi stężeniami CsA – ustąpiły one po zmniejszeniu dawki. U drugiego pacjenta wystąpiły objawy zespołu niespokojnych nóg po 3 miesiącach terapii CsA, które także ustąpiły po zatrzymaniu podawania CsA.

Zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne

Haider 2016

Zdarzenia niepożądane zgłoszono u 55 pacjentów. Reakcje związane z infuzją wystąpiły u 85% pacjentów. Choroba posurowicza wystąpiła u 12% pacjentów (z czego w ramieniu r-ATG u 21%, a e-ATG u 10%). Zakażenia / infekcje wystąpiły u 18% pacjentów (e-ATG - 30%, r-ATG - 21%).

Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek.

Budde 2017

Ogólny wskaźnik zdarzeń niepożądanych był podobny we wszystkich trzech grupach leczenia. Biegunka i aftowe zapalenie jamy ustnej występowały częściej w grupie wolnej od cyklosporyny niż w innych ramionach leczenia. Zakażenie CMV wystąpiło odpowiednio u 5,3% i 5,0% pacjentów w grupach wolnych od cyklosporyny i niskimi dawkami cyklosporyny, w porównaniu z 10,3% z ramieniem standardowym cyklosporyny.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych z podejrzeniem związku z badanym lekiem była wyższa w grupach wolnych od cyklosporyny i o niskich dawkach cyklosporyny w porównaniu ze standardową grupą.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożadanymi z podejrzeniem związku z badanym lekiem były leukopenia, aftowe zapalenie jamy ustnej, biegunka, zakażenie przewodu moczowego, zapalenie nosogardzieli, hipercholesterolemia. Poważne zdarzenia niepożądane ogółem lub z podejrzeniem związku z badanym lekiem wystąpiły z podobną częstotliwością we wszystkich grupach.

Zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania leczenia u 49 pacjentów w grupie bez cyklosporyny (28,7%), u 25 pacjentów z niskimi dawkami cyklosporyny (15,5%) i u 25 pacjentów w grupie standardowych dawek cyklosporyny (15,2%).

Tabela 12. Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane występujące między randomizacją a 12 miesiącem, n (%)

	CNI-free (n = 171)	Low-CNI (n = 161)	Standard CNI (n = 165)
Any adverse event	165 (96.5)	158 (98.1)	154 (93.3)
Any adverse event with suspected relation to study drug	119 (69.6)	111 (68.9)	77 (46.7)
Any adverse event leading to study drug discontinuation	49 (28.7)	25 (15.5)	25 (15.2)
Adverse events occurring in $\geq 10\%$ of patients in any treatment groups			
Leukopaenia	30 (17.5)	19 (11.8)	22 (13.3)
Diarrhoea	37 (21.6)	19 (11.8)	17 (10.3)
Aphthous stomatitis	33 (19.3)	14 (8.7)	1 (0.6)
Peripheral oedema	17 (9.9)	28 (17.4)	10 (6.1)
Oedema	14 (8.2)	22 (13.7)	15 (9.1)
Urinary tract infection	40 (23.4)	36 (22.4)	46 (27.9)
Nasopharyngitis	36 (21.1)	37 (23.0)	29 (17.6)
Cytomegalovirus infection	9 (5.3)	8 (5.0)	17 (10.3)
Increased blood creatinine	24 (14.0)	27 (16.8)	28 (17.0)
Hypokalaemia	20 (11.7)	6 (3.7)	10 (6.1)
Hypercholesterolaemia	8 (4.7)	18 (11.2)	4 (2.4)
Any serious adverse event	91 (53.2)	85 (52.8)	87 (52.7)
Any serious adverse event with suspected relation to study drug	39 (22.8)	36 (22.4)	35 (21.2)
Any adverse event leading to study drug discontinuation	31 (18.1)	13 (8.1)	20 (12.1)
Serious adverse events occurring in $\geq 2\%$ of patients in any treatment groups			
Leukopaenia	4 (2.3)	1 (0.6)	0
Diarrhoea	5 (2.9)	4 (2.5)	1 (0.6)
Pyrexia	3 (1.8)	4 (2.5)	1 (0.6)
Urinary tract infection	12 (7.0)	7 (4.3)	15 (9.1)
Urosepsis	2 (1.2)	7 (4.3)	6 (3.6)
Pneumonia	6 (3.5)	4 (2.5)	3 (1.8)
Cytomegalovirus infection	1 (0.6)	4 (2.5)	6 (3.6)
Gastroenteritis	6 (3.5)	2 (1.2)	3 (1.8)
Complications of transplanted kidney	0	2 (1.2)	5 (3.0)
Increased blood creatinine	14 (8.2)	17 (10.6)	14 (8.5)
Lymphocele	1 (0.6)	4 (2.5)	2 (1.2)

3.2. Ograniczenia analizy klinicznej

Ograniczenia badań włączonych do opracowania

- Badania niskiej jakości – retrospektywne, prospektywne badania obserwacyjne.
- Mała liczba pacjentów biorących udział w badaniach, często pochodząca z jednego ośrodka
- W wielu badaniach populacja niezgodna z wnioskowaną (szersza lub węższa).
- W badaniach stosowano różne dawki CsA lub nie podawano informacji o dawkowaniu.
- Większość pacjentów z włączonych badań była pochodzenia azjatyckiego.
- W wielu badaniach CsA była stosowana w skojarzeniu.
- W wielu badaniach wyniki efektywności klinicznej podano bez podziału na poszczególne terapie.

4. Piśmiennictwo

Badania pierwotne	
Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego	
Sasaki 2019	Sasaki N, Shimura K, Yoshida M, Uoshima N, Kiyota M, Hatsuse M, Uchiyama H, Chinen Y, Kobayashi T, Nakao M, Takahashi R, Nakano-Akamatsu S, Kaneko H, Kobayashi Y, Shimazaki C, Taniwaki M, Kuroda J: Immunosuppressive therapy with rabbit antithymocyte globulin therapy for acquired aplastic anemia: a multi-institutional retrospective study in Japanese adult patients. <i>Int J Hematol</i> 2019; 109(3):278-285.
Shah 2018	Shah S, Jain P, Shah K, Patel K, Parikh S, Patel A, Panchal H, Anand A: Immunosuppressive therapy for aplastic anemia: a single-center experience from western India. <i>Ann Hematol</i> 2019; 98(1):41-46.
Atta 2017	Atta EH, Lima CBL, Dias DSP, Cle DV, Bonduel MM, Sciuccati GB, Medeiros LA, Oliveira MM, Salvino MA, Garanito MP, Blum Fonseca PB, Saad STO, Calado RT, Scheinberg P: Predictors of early mortality after rabbit antithymocyte globulin as first-line treatment in severe aplastic anemia. <i>Ann Hematol</i> 2017; 96(11):1907-1914.
Cui 2018	Cui Q, Sha P, Chen H, Shen H, Qin L, Li Z, Wu T, Wang Z: Modified immunosuppressive therapy with porcine antilymphocyte globulin plus delayed cyclosporine A in children with severe aplastic anemia. <i>Int J Hematol</i> 2018; 107(1):64-68.
Nishikawa 2016	Nishikawa E, Yagasaki H, Hama A, Yabe H, Ohara A, Kosaka Y, Kudo K, Kobayashi R, Ohga S, Morimoto A, Watanabe KI, Yoshida N, Muramatsu H, Takahashi Y, Kojima S: Long-term outcomes of 95 children with moderate aplastic anemia treated with horse antithymocyte globulin and cyclosporine. <i>Pediatr Blood Cancer</i> 2017; 64(5).
Vaht 2017	Vaht K, Goransson M, Carlson K, Isaksson C, Lenhoff S, Sandstedt A, Uggla B, Winiarski J, Ljungman P, Brune M, Andersson PO: Incidence and outcome of acquired aplastic anemia: real-world data from patients diagnosed in Sweden from 2000-2011. <i>Haematologica</i> 2017; 102(10):1683-1690.
Wan 2016	Wan Y, Chen X, An W, Ruan M, Zhang J, Chang L, Zhang R, Zhu S, Zhang Y, Yang W, Guo Y, Yuan W, Zou Y, Chen Y, Zhu X: Clinical features, mutations and treatment of Diamond-Blackfan anemia in China: a single-center retrospective study. <i>Int J Hematol</i> 2016; 104(4):430-439.
Białaczka z dużych granulanych limfocytów T	
Sanikommu 2017	San kommu SR, Clemente MJ, Chomczynski P, Afafe MG, Jerez A, Thota S, Patel B, Hirsch C, Nazha A, Desamito J, Lichtin A, Pohlman B, Sekeres MA, Radivoyevitch T, Maciejewski JP: Clinical features and treatment outcomes in large granular lymphocytic leukemia (LGLL). <i>Leuk Lymphoma</i> 2018; 59(2):416-422.
Wybiórcza aplazja układu czerwokrwińkowego	
Fu 2018	Fu R, Zhang T, Liu B, Song J, Wang G, Li L, Wang H, Xing L, Wu Y, Guan J, Shao Z: The clinical characteristics and therapy response of patients with acquired pure red cell aplasia. <i>Hematology</i> 2018; 23(9):639-645.
Balasubramanian 2018	Balasubramanian SK, Sadaps M, Thota S, Aly M, Przychodzen BP, Hirsch CM, Visconte V, Radivoyevitch T, Maciejewski JP: Rational management approach to pure red cell aplasia. <i>Haematologica</i> . 2018 Feb;103(2):221-230.
Wu 2018	Wu X, Wang S, Lu X, Shen W, Qiao C, Wu Y, Lu R, Wang S, Zhang J, Hong M, Zhu Y, Li J, He G: Response to cyclosporine A and corticosteroids in adult patients with acquired pure red cell aplasia: serial experience at a single center. <i>Int J Hematol</i> 2018; 108(2):123-129.
Zespół aktywacji makrofagów	
Liu 2017	Liu AC, Yang Y, Li MT, Jia Y, Chen S, Ye S, Zeng XZ, Wang Z, Zhao J, X, Liu XY, et al: Macrophage activation syndrome in systemic lupus erythematosus: a multicenter, case-control study in China. <i>Clin Rheumatol</i> . 2018 Jan;37(1):93-100.
Kumar 2017	Kumar B, Aleem S, Saleh H, Petts J, Ballas ZK: A Personalized Diagnostic and Treatment Approach for Macrophage Activation Syndrome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adults. <i>J Clin Immunol</i> 2017; 37(7):638-643.
Garcia-Pavon 2016	Garcia-Pavon S, Yamazaki-Nakashimada MA, Baez M, Borjas-Aguilar KL, Murata C: Kawasaki Disease Complicated With Macrophage Activation Syndrome: A Systematic Review. <i>J Pediatr Hematol Oncol</i> 2017; 39(6):445-451.
Aytac 2016	Aytac S: Macrophage activation syndrome in children with systemic juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus. <i>Rheumatology International</i> 2016; 36(10):1421-1429.
Zespół hemofagocytowy	
Wang 2016	Wang J, Wang Y, Wu L, Zhang J, Lai W, Wang Z. PEG-asparaginase and DEP regimen combination therapy for refractory Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. <i>J Hematol Oncol</i> . 2016 Sep 9;9(1):84. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02631109
Bergsten 2017	Bergsten E, Horne A, Aricó M, Astigarraga I, Egeler RM, Filipovich AH, Ishii E, Janka G, Ladisch S, Lehmborg K, McClain KL, Minkov M, Montgomery S, Nanduri V, Rosso D, Henter JI. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. <i>Blood</i> . 2017 Dec 21;130(25):2728-2738. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00426101

Małopłytkowość oporna na leczenie	
Liu 2016	Liu AP, Cheuk DK, Lee AH, Lee PP, Chiang AK, Ha SY, Tsoi WC, Chan GC. Cyclosporin A for persistent or chronic immune thrombocytopenia in children. <i>Ann Hematol.</i> 2016 Oct;95(11):1881-6.
Cataland 2017	Cataland SR, Kourlas PJ, Yang S, Geyer S, Witkoff L, Wu H, Masias C, George JN, Wu HM. Cyclosporine or steroids as an adjunct to plasma exchange in the treatment of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>Blood Adv.</i> 2017 Oct 24; 1(23): 2075–2082. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00713193
Zespół mielodysplastyczny	
Haider 2016	Haider M, Al Ali N, Padron E, Epling-Burnette P, Lancet J, List A, Komrokji R. Immunosuppressive Therapy: Exploring an Underutilized Treatment Option for Myelodysplastic Syndrome. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk.</i> 2016 Aug;16 Suppl:S44-8.
Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	
Bonifazi 2019	Bonifazi F, Solano C, Wolschke C, Sessa M, Patriarca F, Zallio F, Nagler A, Selleri C, Risitano AM, Messina G, Bethge W, Herrera P, Sureda A, Carella AM, Cimminiello M, Guidi S, Finke J, Sorasio R, Ferrà C, Sierra J, Russo D, Benedetti E, Milone G, Benedetti F, Heinzelmann M, Pastore D, Jurado M, Terruzzi E, Narni F, Völp A, Ayuk F, Ruutu T, Kröger N. Acute GVHD prophylaxis plus ATLG after myeloablative allogeneic haemopoietic peripheral blood stem-cell transplantation from HLA-identical siblings in patients with acute myeloid leukaemia in remission: final results of quality of life and long-term outcome analysis of a phase 3 randomised study. <i>Lancet Haematol.</i> 2019 Feb;6(2):e89-e99.
Budde 2017	Budde K, Zeier M, Witzke O, Arns W, Lehner F, Guba M, Jacobi J, Kliem V, Reinke P, Hauser IA, Vogt B, Stahl R, Rath T, Duerr M, Paulus EM, May C, Porstner M, Sommerer C; HERAKLES Study Group. Everolimus with cyclosporine withdrawal or low-exposure cyclosporine in kidney transplantation from Month 3: a multicentre, randomized trial. <i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2017 Jun 1;32(6):1060-1070.
Chun 2018	Chun YH, Beak JU, Kim HS, Na KS. Topical Cyclosporine Pretreatment of Ocular Surface in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. <i>J Ocul Pharmacol Ther.</i> 2018 Nov;34(9):628-632.
Finke 2017	Finke J, Schmoor C, Bethge WA, Ottinger H, Steljes M, Volin L, Heim D, Bertz H, Grishina O, Socie G. Long-term outcomes after standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-human-T-lymphocyte immunoglobulin in haemopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: final results of a randomised controlled trial. <i>Lancet Haematol.</i> 2017 Jun;4(6):e293-e301.
Gao 2017	Gao L, Liu J, Zhang Y, Chen X, Gao L, Zhang C, Liu Y, Kong P, Zhong J, Sun A, Du X, Su Y, Li H, Liu H, Peng X, Zhang X. Low incidence of acute graft-versus-host disease with short-term tacrolimus in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. <i>Leuk Res.</i> 2017 Jun;57:27-36.
Mutalik 2017	Mutalik S, Shah S, Sidwadkar V, Khoja M. Efficacy of Cyclosporine After Autologous Noncultured Melanocyte Transplantation in Localized Stable Vitiligo-A Pilot, Open Label, Comparative Study. <i>Dermatol Surg.</i> 2017 Nov;43(11):1339-1347.
Rodríguez-Perálvarez 2017	Rodríguez-Perálvarez M, Guerrero-Misas M, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Maintenance immunosuppression for adults undergoing liver transplantation: a network meta-analysis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2017, Issue 3. Art. No.: CD011639.
Ruutu 2018	Ruutu T, Nihtinen A, Niittyvuopio R, Juvonen E, Volin L. A randomized study of cyclosporine and methotrexate with or without methylprednisolone for the prevention of graft-versus-host disease: Improved long-term survival with triple prophylaxis. <i>Cancer.</i> 2018 Feb 15;124(4):727-733.
Torlen 2016	Törlén J, Ringdén O, Garming-Legert K, Ljungman P, Winiarski J, Remes K, Itälä-Remes M, Remberger M, Mattsson J. A prospective randomized trial comparing cyclosporine/methotrexate and tacrolimus/sirolimus as graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. <i>Haematologica.</i> 2016 Nov;101(11):1417-1425.
Wytyczne kliniczne	
Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego	
BSH 2017	Samarasinghe S, Veys P, Vora A, Wynn R. Paediatric amendment to adult BSH Guidelines for aplastic anaemia. <i>Br J Haematol.</i> 2018 Jan;180(2):201-205. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bjh.15066 [dostęp: 27.03.2019 r.]
Białaczka z dużych granulanych limfocytów T	
NCCN 2019	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). T-Cell Lymphomas. Version 2.2019 – December 17, 2018.
NCI 2019	PDQ® Adult Treatment Editorial Board. PDQ Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated 03/05/2019. Available at: https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/cll-treatment-pdq . Accessed 03/27/2019. [PMID: 26389470]
Wybiórcza aplazja układu czerwokrwińkowego	
NCCN 2019b	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lymphoma. Version 4.2019 – March 15, 2019.
BSH 2018	Schuh AH, Parry-Jones N, Appleby N, Bloor A, Dearden CE, Fegan C, Follows G, Fox CP, Iyengar S, Kennedy B, McCarthy H, Parry HM, Patten P, Pettitt AR, Ringshausen I, Walewska R, Hillmen P. Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: A British Society for Haematology Guideline. <i>Br J Haematol.</i> 2018 Aug;182(3):344-359. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bjh.15460 [dostęp: 28.03.2019 r.]

Zespół aktywacji makrofagów	
Halyabar 2019	Halyabar O, Chang MH, Schoettler ML, Schwartz MA, Baris EH, Benson LA, Biggs CM, Gorman M, Lehmann L, Lo MS, Nigrovic PA, Platt CD, Priebe GP, Rowe J, Sundel RP, Surana NK, Weinacht KG, Mann A, Yuen JC, Meleedy-Rey P, Stamer A, Banerjee T, Dedeoglu F, Degar BA, Hazen MM, Henderson LA. Calm in the midst of cytokine storm: a collaborative approach to the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome. <i>Pediatr Rheumatol Online J.</i> 2019 Feb 14;17(1):7. https://ped-rheum.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12969-019-0309-6 [dostęp: 28.03.2019 r.]
Zalewska 2018	Zalewska J, Napiórkowska-Baran K, Pałgan K, Jeka S, Bartuzi Z. Zespół aktywacji makrofagów (macrophage activation syndrome, MAS) w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej. <i>Alergia Astma Immunologia.</i> Mar 2018, Vol. 23 Issue 1, p7-13. 7p. http://alergia-astma-immunologia.pl/2018_23_1/AAI_01_2018_1309_zalewska.pdf [dostęp: 28.03.2019 r.]
Zespół hemofagocytowy	
Ramachandran 2016	Ramachandran S, Zaidi F, Aggarwal A, Gera R. Recent advances in diagnostic and therapeutic guidelines for primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. <i>Blood Cells Mol Dis.</i> 2017 May;64:53-57. doi: 10.1016/j.bcmd.2016.10.023. Epub 2016 Nov 3.
Małopłytkowość oporna na leczenie	
JWG 2018	Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, Kiefel V, Eberl W, Kühne T, Pabinger I, Rummel M. Immune Thrombocytopenia - Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. <i>Oncol Res Treat.</i> 2018;41 Suppl 5:1-30.
RCHT 2017	CLINICAL GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF IMMUNE THROMBOCYTOPENIA (ITP) IN CHILDREN V3.0. Royal Cornwall Hospitals. NHS Trust. https://doctrinary-rcht.cornwall.nhs.uk/DocumentsLibrary/RoyalCornwallHospitalsTrust/Clinical/Paediatrics/ImmuneThrombocytopeniaITPInChildrenClinicalGuideline.pdf
Zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne	
CCO 2018	A Quality Initiative of the Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO). Systemic therapy for the treatment of adult patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. R. Buckstein, F. Baldassarre, D. Maze, A. Schuh, M. Cheung, and the Hematology Disease Site Group. Report Date: March 27, 2018
NCCN 2019 MDS	National Comprehensive Cancer Network. Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2019, October 18, 2018. Clinical Practice Guidelines in Oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf
NCI 2019	National Cancer Institute. Myelodysplastic Syndromes Treatment (PDQ®)—Health Professional Version. Changes to This Summary (02/01/2019). https://www.cancer.gov/types/myeloproliferative/hp/myelodysplastic-treatment-pdq/#_260_toc
Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	
PTT 2016	Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Opracowane przez Polskie Towarzystwo Transplantacyjne. Redaktorzy: Prof. Magdalena Durlik, Prof. Krzysztof Zieniewicz. Warszawa, grudzień 2016
Pozostałe publikacje	
Opinia Rady Przejrzystości nr 145/2016 z dnia 16 maja 2016 roku	Opinia Rady Przejrzystości nr 145/2016 z dnia 16 maja 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną ciclosporinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/118/ORP/U_15_185_20160516_opinia_145_ciclosporinum_off_label.pdf [dostęp: 29.03.2019 r.]
Raport BOR-434-11-2016	Cyklosporyna 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.434.11.2016. Data ukończenia: maj 2016. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/118/RPT/BOR_434_11_2016_CICLOSPORINUM_1605_10_off_label.pdf [dostęp: 29.03.2019 r.]

5. Załączniki

5.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed dla wskazania aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów (data ostatniego wyszukiwania: 21.03.2019)

Search	Query	Items found
#31	Search (((Pure red cell aplasia[Title/Abstract] OR "Red-Cell Aplasia, Pure"[Mesh])) AND ((Cyclosporine[Title/Abstract] OR "Cyclosporine"[Mesh]) Filters: Publication date from 2016/04/13	23
#30	Search (((Macrophage Activation Syndrome[Title/Abstract] OR "Macrophage Activation Syndrome"[Mesh])) AND ((Cyclosporine[Title/Abstract] OR "Cyclosporine"[Mesh]) Filters: Publication date from 2016/04/13	20
#28	Search (((bone marrow hypoplasia[Title/Abstract] OR Bone marrow aplasia[Title/Abstract] OR "Anemia, Aplastic"[Mesh])) AND ((Cyclosporine[Title/Abstract] OR "Cyclosporine"[Mesh]) Filters: Publication date from 2016/04/13	59
#29	Search (((T-Cell Large Granular Lymphocyte Leukemia[Title/Abstract] OR "Leukemia, Large Granular Lymphocytic"[Mesh])) AND ((Cyclosporine[Title/Abstract] OR "Cyclosporine"[Mesh]) Filters: Publication date from 2016/04/13	9
#23	Search (Cyclosporine[Title/Abstract] OR "Cyclosporine"[Mesh]	44502
#22	Search Cyclosporine[Title/Abstract]	29472
#21	Search "Cyclosporine"[Mesh]	28596
#20	Search (Macrophage Activation Syndrome[Title/Abstract] OR "Macrophage Activation Syndrome"[Mesh]	766
#19	Search Macrophage Activation Syndrome[Title/Abstract]	726
#15	Search "Macrophage Activation Syndrome"[Mesh]	327
#14	Search (Pure red cell aplasia[Title/Abstract] OR "Red-Cell Aplasia, Pure"[Mesh]	2549
#13	Search Pure red cell aplasia[Title/Abstract]	1688
#12	Search "Red-Cell Aplasia, Pure"[Mesh]	1957
#8	Search (T-Cell Large Granular Lymphocyte Leukemia[Title/Abstract] OR "Leukemia, Large Granular Lymphocytic"[Mesh]	415
#7	Search T-Cell Large Granular Lymphocyte Leukemia[Title/Abstract]	97
#6	Search "Leukemia, Large Granular Lymphocytic"[Mesh]	364
#5	Search ((bone marrow hypoplasia[Title/Abstract] OR Bone marrow aplasia[Title/Abstract] OR "Anemia, Aplastic"[Mesh]	16931
#4	Search bone marrow hypoplasia[Title/Abstract]	338
#3	Search Bone marrow aplasia[Title/Abstract]	725
#2	Search "Anemia, Aplastic"[Mesh]	16179

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid dla wskazania aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów (data ostatniego wyszukiwania: 21.03.2019)

# ▲	Searches	Results
1	exp aplastic anemia/	33702
2	Bone marrow aplasia.ab,kw,ti.	679
3	bone marrow hypoplasia.ab,kw,ti.	302
4	1 or 2 or 3	34379
5	exp large granular lymphocyte leukemia/	776
6	T-Cell Large Granular Lymphocyte Leukemia.ab,kw,ti.	143
7	5 or 6	836
8	exp pure red cell anemia/	2290
9	Pure red cell aplasia.ab,kw,ti.	1880
10	8 or 9	2773
11	exp macrophage activation syndrome/	1644
12	Macrophage Activation Syndrome.ab,kw,ti.	1495
13	11 or 12	1894
14	exp cyclosporine/	5570
15	Cyclosporine.ab,kw,ti.	40405
16	14 or 15	44147
17	4 and 16	1721
18	7 and 16	76
19	10 and 16	229
20	13 and 16	238
21	limit 17 to yr="2016"	125
22	limit 18 to yr="2016"	8
23	limit 19 to yr="2016"	16
24	limit 20 to yr="2016"	16

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library dla wskazania aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego; zespół aktywacji makrofagów (data ostatniego wyszukiwania: 21.03.2019)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Anemia, Aplastic] explode all trees	192
#2	(Bone marrow aplasia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	100
#3	(bone marrow hypoplasia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	30
#4	#1 or #2 or #3	313
#5	MeSH descriptor: [Leukemia, Large Granular Lymphocytic] explode all trees	3
#6	(T-Cell Large Granular Lymphocyte Leukemia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
#7	#5 or #6	5
#8	MeSH descriptor: [Red-Cell Aplasia, Pure] explode all trees	4
#9	(Pure red cell aplasia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18
#10	#8 or #9	20
#11	MeSH descriptor: [Macrophage Activation Syndrome] explode all trees	6
#12	(Macrophage Activation Syndrome):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	152
#13	#11 or #12	152
#14	MeSH descriptor: [Cyclosporins] explode all trees	3021
#15	(Cyclosporine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6140
#16	#14 or #15	6140
#17	#4 and #16 with Cochrane Library publication date from Apr 2016 to present	14
#18	#7 and #16 with Cochrane Library publication date from Apr 2016 to present	2
#19	#10 and #16 with Cochrane Library publication date from Apr 2016 to present	1
#20	#13 and #16 with Cochrane Library publication date from Apr 2016 to present	2

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed dla wskazań: zespół hemofagocytowy, zespół mielodysplastyczny, małopłytkowość oporna na leczenie, stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek (data ostatniego wyszukiwania: 29.03.2019)

1	"Cyclosporine"[Mesh]	28 619	cyklosporyna
2	Cyclosporine [Title/Abstract]	29 504	
3	#1 OR #2	44 540	
4	"Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic" [Mesh]	28 619	zespół hemofagocytowy
5	("Hematopoetic Syndrome" OR "Hemophagocytic Syndrome" OR Histiocytoses OR Histiocytosis OR Hymphohistiocytoses OR Hymphohistiocytosis OR Reticuloses OR Reticulosis) [Title/Abstract]	29 504	
6	(Lymphohistiocytosis OR Lymphohistiocytoses OR Lymphocytoses OR Lymphocytosis OR Lymphohistiocytoses OR Lymphohistiocytosis) [Title/Abstract]	44 540	
7	#4 OR #5 OR #6	19 830	
8	#3 AND #7	331	
9	Filters: Publication date from 2016/04/13	46	
10	"Myelodysplastic Syndromes"[Mesh]	19 770	zespół mielodysplastyczny
11	(Myelodysplasias OR Myelodysplasia OR "Myelodysplastic Syndrome" OR "Dysmyelopoietic Syndrome") [Title/Abstract]	13 113	
12	#10 OR #11	25 049	
13	#3 AND #12	435	
14	Filters: Publication date from 2016/04/13	32	
15	"Thrombocytopenia"[Mesh]	45 738	małopłytkowość
16	(Thrombocytopenias OR Thrombopenia OR Thrombopenias) [Title/Abstract]	2 462	
17	#15 OR #16	46 499	
18	#3 AND #17	414	
19	Filters: Publication date from 2016/04/13	24	
20	"Transplantation"[Mesh]	489 657	przeszczep
21	(upper extremity OR limb OR hand OR arm OR cornea OR corneal OR tissue OR cell OR composite-tissue OR Composite) [Title/Abstract]	4 815 295	
22	#20 AND #21 AND #3	4 636	
23	Filters: Publication date from 2016/04/13	179	

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid dla wskazań: zespół hemofagocytowy, zespół mielodysplastyczny, małopłytkowość oporna na leczenie, stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek (data ostatniego wyszukiwania: 29.03.2019)

1	exp cyclosporine/	5 740	cyklosporyna
2	Cyclosporine.ab,kw,ti.	40 474	
3	#1 OR #2	44 330	
4	exp hemophagocytic syndrome/	7 068	zespół hemofagocytowy
5	(Hematopoetic Syndrome or Hemophagocytic Syndrome or Histiocytoses or Histiocytosis or Hymphohistiocytoses or Hymphohistiocytosis or Reticuloses or Reticulosis).ab,kw,ti.	12 222	
6	(Lymphohistiocytosis or Lymphohistiocytoses or Lymphocytoses or Lymphocytosis or Lymphohistiocytoses or Lymphohistiocytosis).ab,kw,ti.	10 319	
7	#4 OR #5 OR #6	24 503	
8	#3 AND #7	735	
9	limit 8 to yr="2016 -Current"	288	
10	limit 9 to (article or article in press)	131	
11	exp myelodysplastic syndrome/	40 549	zespół mielodysplastyczny
12	(Myelodysplasias or Myelodysplasia or Myelodysplastic Syndrome or Dysmyelopoietic Syndrome).ab,kw,ti.	20 839	
13	#11 OR #12	44 252	
14	#3 AND #13	953	
15	limit 14 to yr="2016 -Current"	330	
16	limit 15 to (article or article in press)	152	
17	exp thrombocytopenia/	148 825	małopłytkowość
18	(Thrombocytopenias or Thrombopenia or Thrombopenias).ab,kw,ti.	2 166	
19	#17 OR #18	149 144	
20	(refractory OR relapse OR stubborn OR intractable OR resistant OR unresponsive). ab,kw,ti.	833 768	
21	#19 AND #20 AND #3	422	
22	limit 21 to yr="2016 -Current"	135	
23	limit 22 to (article or article in press)	58	
24	exp cornea transplantation/ or exp tissue transplantation/ or exp hand transplantation/ or exp stem cell transplantation/	430 649	przeszczep
25	#3 AND #24	6 027	
26	limit 25 to yr="2016 -Current"	1 550	
27	limit 26 to (article or article in press)	724	
28	limit 27 to (english or polish)	707	
29	limit 28 to full text	580	

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library dla wskazań: zespół hemofagocytowy, zespół mielodysplastyczny, małopłytkowość oporna na leczenie, stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek (data ostatniego wyszukiwania: 29.03.2019)

1	MeSH descriptor: [Cyclosporins] in all MeSH products	3 021	cyklosporyna
2	Cyclosporine: ti,ab,kw	6 948	
3	#1 OR #2	6 948	
4	MeSH descriptor: [Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic] explode all trees	8	zespół hemofagocytowy
5	(Hematopoetic Syndrome or Hemophagocytic Syndrome or Histiocytoses or Histiocytosis or Hymphohistiocytoses or Hymphohistiocytosis or Reticuloses or Reticulosis): ti,ab,kw	130	
6	(Lymphohistiocytosis or Lymphohistiocytoses or Lymphocytoses or Lymphocytosis or Lymphohistiocytoses or Lymphohistiocytosis): ti,ab,kw	239	
7	#4 OR #5 OR #6	338	
8	#3 AND #7	5	
9	publication date from Apr 2016 to present	3	
10	MeSH descriptor: [Myelodysplastic Syndromes] explode all trees	581	

11	(Myelodysplasias or Myelodysplasia or Myelodysplastic Syndrome or Dysmyelopoietic Syndrome): ti,ab,kw	2 087	zespół mielodysplastyczny
12	#10 OR #11	2 124	
13	#3 AND #13	120	
14	publication date from Apr 2016 to present	57	
15	MeSH descriptor: [Thrombocytopenia] explode all trees	1 144	małopłytkowość
16	(Thrombocytopenias or Thrombopenia or Thrombopenias): ti,ab,kw	9 232	
17	#15 OR #16	9 409	
18	refractory OR relapse OR stubborn OR intractable OR resistant OR unresponsive	63 895	
19	#17 AND #18 AND #3	42	
20	publication date from Apr 2016 to present	28	
21	MeSH descriptor: [Corneal Transplantation] explode all trees	280	przeszczep
22	MeSH descriptor: [Tissue Transplantation] explode all trees	4 138	
23	MeSH descriptor: [Hand Transplantation] explode all trees	0	
24	MeSH descriptor: [Cell Transplantation] explode all trees	1 935	
25	#21 OR #22 OR #23 OR #24	5 816	
26	#3 AND #25	535	
	publication date from Apr 2016 to present	18	