



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Azathioprinum
we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne
inne niż określone w ChPL
oraz
Cyclophosphamidum
we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne

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

Raport nr: OT.4321.4.2019

(Aneks do raportu nr: AOTMiT-OT-434-8/2016)

Data ukończenia: 6 lutego 2019 r.

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| 1. Przedmiot i historia zlecenia | 3 |
| 2. Rekomendacje kliniczne | 4 |
| 3. Wskazanie dowodów naukowych | 15 |
| 3.1. Choroby autoimmunizacyjne | 15 |
| 3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych..... | 15 |
| 3.1.2. Opis badań włączonych do analizy..... | 15 |
| 3.1.2.1. <i>Nieswoiste choroby zapalne jelit</i> | <i>15</i> |
| 3.1.2.2. <i>Pierwotna marskość żółciowa wątroby</i> | <i>17</i> |
| 3.1.2.3. <i>Toczeń rumieniowaty układowy</i> | <i>17</i> |
| 3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej..... | 18 |
| 3.1.3.1. <i>Nieswoiste choroby zapalne jelit</i> | <i>18</i> |
| 3.1.3.2. <i>Pierwotna marskość żółciowa wątroby</i> | <i>19</i> |
| 3.1.3.3. <i>Toczeń rumieniowaty układowy</i> | <i>19</i> |
| 3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa | 20 |
| 3.1.4.1. <i>Nieswoiste choroby zapalne jelit</i> | <i>20</i> |
| 3.1.4.2. <i>Pierwotna marskość żółciowa wątroby</i> | <i>21</i> |
| 3.1.4.3. <i>Toczeń rumieniowaty układowy</i> | <i>21</i> |
| 3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej | 22 |
| 4. Źródła..... | 23 |
| 5. Załączniki..... | 26 |
| 5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania | 26 |
| 5.2. Zestawienie jednostek chorobowych | 26 |
| 5.3. Strategia wyszukiwania publikacji | 27 |

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr AOTMiT-OT-434-8/2016 z 21 marca 2016 r. (będącego aktualizacją raportu AOTM-OT-434-36/2013 z 14 listopada 2013 r.), na podstawie którego zostały wydane Opinie Rady Przejrzystości nr 88/2016 oraz 92/2016 z dnia 23.03.2016 (odpowiednio zlecenia nr 075/2016 i 078/2016 w BIP Agencji) w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnych azatiopryny we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL i cyklofosfamidu we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne.

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

W dniach 18-20.01.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z marca 2016 roku. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych polskich, europejskich (ogólnoeuropejskich) i międzynarodowych (ogólnoświatowych) opublikowanych od 2016 r.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczącej chorób autoimmunizacyjnych:

Nieswoiste Choroby Zapalne Jelit:

- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG-E), <http://www.ptg-e.org.pl/>
- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (PTGHIZD), <http://www.ptghizd.pl/>
- European Crohn's and Colitis Organization (ECCO), <https://www.ecco-ibd.eu/>
- European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), <http://www.espghan.org/>
- United European Gastroenterology (UEG), <https://www.ueg.eu/quality-of-care/guidelines/>
- World Gastroenterology Organisation (WGO), <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines>

Choroby wątroby i dróg żółciowych:

- [Polskie Towarzystwo Gastroenterologii \(PTG-E\)](http://www.ptg-e.org.pl/), <http://www.ptg-e.org.pl/>
- European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, (ESPGHAN) <http://www.espghan.org/>
- European Association for the Study of the Liver (EASL), <http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines>

Choroby reumatyczne:

- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR), <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/>, <https://www.termedia.pl/Czasopismo/Reumatologia-18/Archiwum>, https://www.termedia.pl/Czasopismo/Reumatologia_Suplement-48/Numer-1-2016
- The European League Against Rheumatism (EULAR), <https://www.eular.org/index.cfm>
- EULAR Scleroderma Trials and Research Group (EUSTAR), <http://eustar.org/>
- International League of Associations for Rheumatology (ILAR), www.ilar.org

Choroby skóry (pęcherzyca, bielactwo)

- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD), <http://www.ptderm.pl/>
- European Dermatology Forum (EDF), <https://www.euroderm.org/home>
- European Academy of Dermatology and Venerology (EADV), <https://www.eadv.org/>
- International League of Dermatological Societies (ILDS), <https://ilds.org/>

Choroby hematologiczne:

- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT), <http://www.pthit.pl/>
- Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej (PTOHD), <https://ptohd.pl/>
- International Society of Hematology (ISH), <https://www.ishworld.org/>
- European Hematology Association (EHA), <http://www.ehaweb.org>
- The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), <https://www.ebmt.org/>

Choroby neurologiczne (w tym stwardnienie rozsiane):

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne <https://ptneuro.pl/>
- European Federation of Neurological Association (EFNA), <https://www.efna.net/>
- European Academy of Neurology (EAN), <https://www.ean.org/>
- European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIM) <https://www.ectrims.eu/>

Choroby tarczycy:

- Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne (PTE), <http://www.ptendo.org.pl/>
- European Society of Endocrinology (ESA), <https://www.es-e-hormones.org/focus-areas/thyroid/>
- European Thyroid Association (ETA), https://www.eurothyroid.com/guidelines/eta_guidelines.html

Cykrzyca typu 1:

- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD), <https://cukrzyca.info.pl/>
- European Association for the Study of Diabetes (EASD), <https://www.easd.org/>
- International Diabetes Federation (IDF), <https://www.idf.org/>

Do wszystkich jednostek chorobowych:

- Termedia, <https://www.termedia.pl/>
- Via Medica Czasopisma, <https://journals.viamedica.pl/>
- The European Federation of Immunological Societies (EFIS), <https://www.efis.org/>
- Wyszukiwanie niesystematyczne przy użyciu wyszukiwarki Google, z zastosowaniem słów kluczowych:
 - [nazwa jednostki chorobowej]
 - european/international/world
 - guideline/management/consensus/recommendation/wytyczne/zalecenia/rekomendacje

Wyniki wyszukiwania:

W wyniku wyszukiwania wytycznych klinicznych odnaleziono:

- **Nieswoiste Choroby Zapalne Jelit (NChZJ):**
 - pięć wytycznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, z czego dwie dedykowane populacji dziecięcej (europejskie ECCO-ESPGHAN 2018a i ECCO-ESPGHAN 2018b), a pozostałe przedstawiające wspólne rekomendacje dla pacjentów dorosłych i dzieci (polskie PTG-E 2017, europejskie ECCO 2017a i ECCO 2017b);
 - trzy wytyczne dotyczące choroby Leśniowskiego-Crohna, przedstawiające wspólne rekomendacje dla pacjentów dorosłych i dzieci (polskie PTG-E 2017, europejskie ECCO 2016a i ECCO 2016b);
 - jedno wytyczne dotyczące NChZJ przedstawiające rekomendacje dla pacjentów dorosłych (polskie wytyczne Grupy roboczej PTG-E ds. NChZJ 2017);
- **choroby wątroby i dróg żółciowych:** trzy wytyczne: polskie PTG-E 2017, europejskie EASL 2017 i ESPGHAN 2018;
- **choroby reumatyczne (w tym choroby mięśni i tkanki łącznej zaliczane do chorób reumatycznych):** sześć wytycznych:
 - dwie wytyczne polskie: Kucharz 2016 dotyczące idiopatycznej miopatii zapalnej (zapalenie wielomięśniowe, skórno-mięśniowe, martwicze autoimmunologiczne zapalenie mięśni i zapalenie mięśni z ciałkami wtrętowymi), Majdan 2016 dotyczące tocznia rumieniowatego układuowego,
 - dwie wytyczne europejskie EULAR: EULAR 2016 dotyczące twardziny układuowej oraz EULAR 2017 dotyczące tocznia rumieniowatego układuowego i zespołu antyfosfolipidowego,
 - europejskie wytyczne SHARE 2016 dotyczące młodzieńczego zapalenia skórno-mięśniowego,
 - międzynarodowe wytyczne International Consensus - Giacomelli 2017 dotyczące poprawy diagnostyki i leczenia pacjentów z autoimmunizacyjnymi chorobami reumatycznymi;
- **pęcherzyca:** wytyczne międzynarodowe International Panel of Experts – Murell 2018;
- **choroby hematologiczne:** europejskie wytyczne JWG 2018 (Niemcy/Szwajcaria/Austria) dotyczące małopłytkowości idiopatycznej (ITP);
- **stwardnienie rozsiane (SM):** dwie wytyczne – polskie PTN 2016 i europejskieECTRIMS/EAN 2018;
- **miastenia:** międzynarodowe wytyczne International Consensus 2016;

- **autoimmunizacyjne choroby tarczycy:** europejskie wytyczne ETA 2018 dotyczące choroby Gravesa-Basedowa;
- **cukrzyca typu 1:** polskie wytyczne PTD 2019;
- **choroby nerek i nadnerczy:** europejsko-amerykańskie wytyczne ES 2016 dotyczące pierwotnej niedoczynności nadnerczy (choroby Addisona).

Podsumowanie rekomendacji:

Nieswoiste Choroby Zapalne Jelit

- **Azatiopryna**

W wytycznych dotyczących WZJG azatiopryna wymieniana jest wśród leków stosowanych w podtrzymaniu remisji i w przypadku steroidooporności, steroidozależności lub nietolerancji GKS (PTGE-2017). W wytycznych zwrócono uwagę, że tiopuryny (do których należy azatiopryna) nie są skuteczne w leczeniu ostrego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (CU, łac. colitis ulcerosa), a ich działanie rozpoczyna się dopiero po kilku tygodniach od początku terapii (PTGE-2017). Tiopuryny nie powinny być stosowane w indukcji remisji (ECCO-ESPGHAN 2018a).

Wg wytycznych dotyczących ChLC azatiopryna może być stosowana w aktywnej postaci ChLC jako terapia wspomagająca lub terapia pozwalająca na stosowanie mniejszych dawek sterydów. Ze względu na opóźnione rozpoczęcie działania azatiopryna nie może być stosowana jako jedyna terapia aktywnej choroby (ECCO 2016a). Wczesne rozpoczęcie leczenia tiopurynami zmniejsza ryzyko pierwszego zabiegu chirurgicznego (ECCO 2016a).

- **Cyklofosfamid**

W żadnych z odnalezionych wytycznych dotyczących NChZJ nie odniesiono się do cyklofosfamidu.

Choroby wątroby i dróg żółciowych

- **Azatiopryna**

Azatiopryna jest wskazywana jako lek z wyboru w terapii pierwotnej marskości żółciowej (europejskie wytyczne EASL 2017).

Autoimmunologiczne przewlekłe zapalenie wątroby jest wskazaniem rejestracyjnym azatiopryny, w związku z czym nie podlega niniejszej ocenie.

- **Cyklofosfamid**

W odnalezionych wytycznych, dotyczących autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby (AIH), pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (dawniej: pierwotna marskość żółciowa, PBC) i pierwotnego stwardniającego zapalenia przewodów żółciowych nie odniesiono się do cyklofosfamidu.

Choroby reumatyczne (w tym choroby mięśni i tkanki łącznej zaliczane do chorób reumatycznych)

- **Azatiopryna**

Azatiopryna jest wymieniana jako lek stosowany w leczeniu zmian skórnych w przebiegu twardziny układowej, mimo że jej skuteczność nie była intensywnie badana (EULAR - Kowal Bielecka 2016).

W przypadku idiopatycznej miopatii zapalnej azatiopryna jest wymieniona wśród leków dodawanych do GKS w terapii inicjującej u chorych z dużą aktywnością choroby lub z większym prawdopodobieństwem wystąpienia działań niepożądanych GKS (Reumatologia 2016 – Kucharz 2016). Z tym, że należy zwrócić uwagę, że do idiopatycznych miopatii zapalnych należy m.in. zapalenie skórno-mięśniowe i zapalenie wielomięśniowe, które są wskazaniami rejestracyjnymi azatiopryny i nie podlegają niniejszej ocenie.

Toczeń rumieniowaty układowy jest wskazaniem rejestracyjnym azatiopryny, w związku z czym nie podlega niniejszej ocenie.

- **Cyklofosfamid**

Cyklofosfamid jest wymieniany wśród leków stosowanych u pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym w przypadku nieadekwatnej odpowiedzi na glikokortykosteroidy (GKS) lub zbyt wielu działań niepożądanych GKS (Reumatologia 2016 - Majdan 2016). Należy unikać stosowania cyklofosfamidu u kobiet w ciąży, ze względu na ryzyko wystąpienia poronienia (EULAR – Andreoli 2017). Cyklofosfamid jest rekomendowany w leczeniu I linii nefropatii toczniowej (International Consensus - Giacomelli 2017).

Skuteczność cyklofosfamidu została także udowodniona w zakresie poprawy zmian skórnych u pacjentów z twardziną układową (EULAR - Kowal Bielecka 2016) oraz w leczeniu śródmiąższowej choroby płuc (ILD) będącej powikłaniem twardziny układowej (International Consensus - Giacomelli 2017).

W przypadku idiopatycznej miopatii zapalnej (zapalenie wielomięśniowe, skórno-mięśniowe, martwicze autoimmunologiczne zapalenie mięśni i zapalenie mięśni z ciałkami wtrętowymi), cyklofosfamid najczęściej jest stosowany u chorych z ciężką postacią choroby, ze zmianami pozamięśniowymi (w tym jest zalecany w przypadku zmian płucnych) lub u tych, u których niezbędne będzie szybsze zmniejszenie dawki glikokortykosteroidów (Reumatologia 2016 – Kucharz 2016).

W młodzieńczym zapaleniu skórno-mięśniowego cyklofosfamid jest stosowany u pacjentów z chorobą oporną na leczenie (SHARE – Enders 2016).

Pęcherzyca

- **Azatiopryna**

Pęcherzyca zwyczajna jest wskazaniem rejestracyjnym azatiopryny, w związku z czym nie podlega niniejszej ocenie.

- **Cyklofosfamid**

Według międzynarodowych wytycznych International Panel of Experts – Murell 2018 cyklofosfamid należy do leków pozwalających na zmniejszenie dawek kortykosteroidów, natomiast może być stosowany po wyczerpaniu innych opcji terapeutycznych, ze względu na długotrwałe efekty uboczne.

Choroby hematologiczne

- **Azatiopryna**

Europejskie wytyczne JWG 2018 (Niemcy/Szwajcaria/Austria) dotyczące leczenia małopłytkowości idiopatycznej (ITP) rekomendują azatioprynę po niepowodzeniu wcześniejszych terapii, co odpowiada wskazaniu zarejestrowanemu azatiopryny (przewlekła oporna plamica małopłytkowa) i nie jest przedmiotem niniejszej oceny.

- **Cyklofosfamid**

Zgodnie z europejskimi wytycznymi JWG 2018 (Niemcy/Szwajcaria/Austria) cyklofosfamid jest rekomendowany jako lek stosowany w trzeciej linii leczenia małopłytkowości idiopatycznej (ITP), po niepowodzeniu wcześniejszych terapii. Stosowanie cyklofosfamidu w ITP wynika w większej mierze z tradycyjnej praktyki klinicznej niż z dowodów naukowych. Szansa uzyskania trwałej remisji jest niewielka, natomiast istnieje ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Stwardnienie rozsiane (SM)

- **Azatiopryna**

W polskich wytycznych PTN 2016 azatiopryna jest wymieniana wśród innych leków stosowanych w leczeniu SM. W wytycznych zwrócono uwagę, że lek może predysponować do wystąpienia niektórych nowotworów.

- **Cyklofosfamid**

W polskich wytycznych PTN 2016 cyklofosfamid jest wymieniany wśród innych leków stosowanych w leczeniu SM jako lek stosowany w agresywnej postaci choroby. W wytycznych odniesiono się tylko do postaci dożylnej cyklofosfamidu.

Miastenia

- **Azatiopryna**

Według międzynarodowego konsensusu ekspertów azatiopryna może być zastosowana w I linii leczenia miastenii (International Consensus 2016).

- **Cyklofosfamid**

Według międzynarodowego konsensusu ekspertów cyklofosfamid może być stosowany u pacjentów z miastenią oporną na leczenie (International Consensus 2016).

Autoimmunizacyjne choroby tarczycy

W europejskich wytycznych ETA 2018 dotyczących choroby Gravesa-Basedowa nie odniesiono się do **azatiopryny** ani do **cyklofosfamidu**.

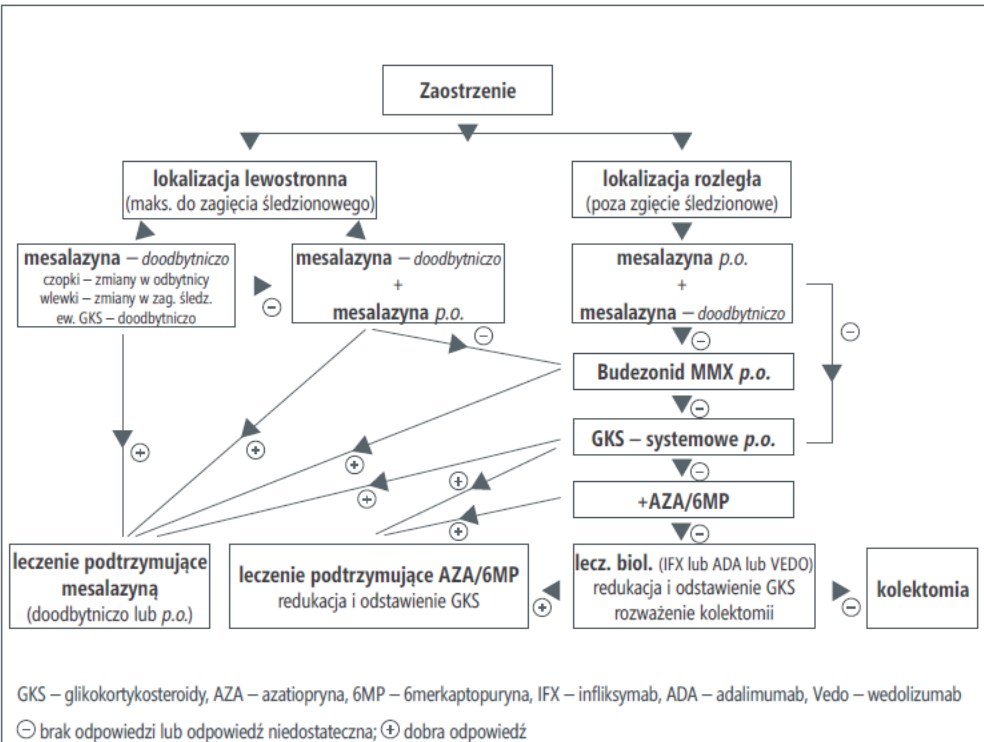
Cukrzyca typu 1

W polskich wytycznych PTD 2019 nie odniesiono się do **azatiopryny** ani do **cyklofosfamidu**.

Choroby nerek i nadnerczy

W europejsko-amerykańskich wytycznych ES 2016 dotyczących pierwotnej niedoczynności nadnerczy (choroby Addisona) nie odniesiono się do **azatiopryny** ani do **cyklofosfamidu**.

Tabela 1. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących nieswoistych chorób zapalnych jelit

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--|---|
| Wrzodziejącego zapalenia jelita grubego | |
| <p>PTG-E 2017 (Polska)</p> | <p><u>Wytyczne postępowania z chorymi na nieswoiste choroby zapalne jelit w praktyce lekarza rodzinnego</u> <u>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego - Leczenie farmakologiczne</u> <u>Leki immunosupresyjne/immunomodulacyjne</u> Leki te stosuje się w podtrzymaniu remisji i w przypadku steroidooporności, steroidozależności lub nietolerancji GKS. Azatioprynę stosuje się w dawce 2–2,5 mg/kg m.c/dobę, 6-merkaptopurynę w dawce 1–1,5 mg/kg m.c/dobę. Tiopuryny nie są skuteczne w leczeniu ostrego rzutu CU (wrzodziejącego zapalenia jelita grubego), a ich działanie rozpoczyna się dopiero po kilku tygodniach od początku terapii. (...) Zgodnie ze stanowiskiem ekspertów określającym kryteria immunosupresji, do grupy chorych na NZJ (nieswoiste zapalenie jelit) o zwiększonym ryzyku zakażeń zalicza się: (...) - chorych w trakcie leczenia azatiopryną lub 6-merkaptopuryną oraz 3 miesiące po zakończeniu terapii (...) W wytycznych nie odniesiono się do cyklofosfamidu.</p> |
| <p>Grupa robocza PTG-E ds. NChZJ (Polska)</p> | <p><u>Standard opieki nad dorosłym pacjentem z nieswoistymi zapalnymi chorobami jelit – chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita</u> W leczeniu NChZJ stosuje się: preparaty kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA), glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne z różnych grup (azatiopryna, 6-merkaptopuryna, metotreksat, cyklosporyna A), leki biologiczne (infliksymab, adalimumab, wedolizumab, ustekinumab). <u>Algorytmy postępowania opartego na dowodach medycznych i wytycznych:</u> Algorytm 2. Postępowanie w łagodnych do umiarkowanych postaciach WZJG</p>  <p>GKS – glikokortykosteroidy, AZA – azatiopryna, 6MP – 6merkaptopuryna, IFX – infliksymab, ADA – adalimumab, Vedo – wedolizumab ⊖ brak odpowiedzi lub odpowiedź niedostateczna; ⊕ dobra odpowiedź</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do cyklofosfamidu.</p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|-------------------------------------|---|
| ECCO 2017a (Europa) | <p><u>Wytyczne dotyczące leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego</u> (obejmujące populację pacjentów dorosłych i dzieci) – część 1</p> <p>Okolooperacyjne podawanie tiopuryn nie powoduje wzrostu ryzyka komplikacji pooperacyjnych po kolektomii (poziom dowodów naukowych EL3).</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do cyklofosfamidu.</p> <p>Poziom dowodów oceniony zgodnie z Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (wersja 2011.): EL1 – przeglądy systematyczne badań RCT; EL2 – badania RCT; EL3 – nierandomizowane kontrolowane badania kohortowe i badania follow-up, EL4 – opisy serii przypadków, badania kliniczno-kontrolne, EL5 – wnioskowanie w oparciu o mechanizm działania leku.</p> |
| ECCO 2017b (Europa) | <p><u>Wytyczne dotyczące leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego</u> (obejmujące populację pacjentów dorosłych i dzieci) – część 2: aktualne leczenie</p> <p>Tiopuryny (do których należy azatiopryna) są wymienione wśród opcji terapeutycznych dla pacjentów ze steroidoopornością (EL2).</p> <p>Azatiopryna jest istotnie statystycznie skuteczniejsza od 5-ASA w osiągnięciu remisji klinicznej i endoskopowej u pacjentów z WZJG opornym na leczenie sterydami.</p> <p>Tiopuryny są rekomendowane pacjentom: z łagodną do umiarkowanej postacią choroby, którzy doświadczyli wczesnego lub częstych nawrotów w trakcie przyjmowania mesalazaminy w optymalnej dawce lub którzy nie tolerują mesalazaminy (EL5), pacjentom ze steroidoopornością (EL2), pacjentom odpowiadającym na cyklosporynę i takrolimus</p> <p>Poziom dowodów oceniony zgodnie z Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (wersja 2011.): EL1 – przeglądy systematyczne badań RCT; EL2 – badania RCT; EL3 – nierandomizowane kontrolowane badania kohortowe i badania follow-up, EL4 – opisy serii przypadków, badania kliniczno-kontrolne, EL5 – wnioskowanie w oparciu o mechanizm działania leku.</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do cyklofosfamidu.</p> |
| ECCO-ESPGHAN 2018a (Europa) | <p><u>Wytyczne dotyczące leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci</u> – część 1: opieka ambulatoryjna</p> <p>Tiopuryny są rekomendowane w utrzymaniu remisji u dzieci zależnych od kortykosteroidów lub z częstymi rzutami (≥ 2 rzuty rocznie) pomimo przyjmowania 5-ASA w optymalnej dawce lub u pacjentów z nietolerancją 5-ASA (EL3, dorośli EL1). Stosowanie tiopuryn należy rozważyć po ostrym ciężkim epizodzie zapalenia jelita grubego (EL5, dorośli EL2, zgodność 100%).</p> <p>Tiopuryny nie powinny być stosowane w indukcji remisji (EL5, dorośli EL2, zgodność 100%).</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do cyklofosfamidu.</p> <p>Skuteczność tiopuryn (azatiopryny i 6-merkaptopuryny) zarówno w fazie indukcji jak i w fazie podtrzymania remisji była oceniona w przeglądach systematycznych. Metaanalizy danych dotyczących dorosłych pacjentów wskazują, że AZA nie jest skuteczniejsza od placebo w fazie indukcji remisji, natomiast wykazuje przewagę względem placebo w zapobieganiu rzutom choroby (Gisbert 2009, Timmer 2016, Khan 2011).</p> |
| ECCO-ESPGHAN 2018b (Europa) | <p><u>Wytyczne dotyczące leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci</u> – część 2: ciężkie zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ang. acute severe colitis, ASC)</p> <p>Terapia podtrzymująca tiopurynami jest generalnie zalecana po uzyskaniu odpowiedzi na dożylnie glikokortykosteroidy (EL4, dorośli EL3, zgodność 100%).</p> <p>Osiągnięcie pełnego terapeutycznego efektu tiopuryn może zająć 10 do 14 tygodni i leczenie powinno być wprowadzone w pełnej dawce, gdy pacjent odpowiada na glikokortykosteroidy (zgodność 98%).</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do cyklofosfamidu.</p> <p>Poziom dowodów oceniony zgodnie z Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (wersja 2011.): EL1 – przeglądy systematyczne badań RCT; EL2 – badania RCT; EL3 – nierandomizowane kontrolowane badania kohortowe i badania follow-up, EL4 – opisy serii przypadków, badania kliniczno-kontrolne, EL5 – wnioskowanie w oparciu o mechanizm działania leku.</p> <p>Stopień zgodności w oparciu o wyn ki głosowania ekspertów.</p> |
| Choroba Leśniowskiego-Crohna | |
| PTG-E 2017 (Polska) | <p><u>Wytyczne postępowania z chorymi na nieswoiste choroby zapalne jelit w praktyce lekarza rodzinnego (wytyczne ogólnie dla chorych na NChZJ – nie są dedykowane populacji dziecięcej).</u></p> <p><u>Choroba Leśniowskiego-Crohna</u></p> <p>Leczenie podtrzymujące remisję:</p> <p>Leczenie immunomodulacyjne stanowi podstawę terapii podtrzymującej. Wymaga ono stałego monitorowania morfologii krwi obwodowej, aktywności aminotransferaz i funkcji nerek. W monitorowaniu terapii tiopurynami należy również oznaczać stężenie 6-tioguaniny, aktywnego metabolitu 6-merkaptopuryny. Dawkowanie leków (...): azatiopryna 2–2,5 mg/dobę</p> <p>W wytycznych dotyczących leczenia ChLC nie odniesiono się do cyklofosfamidu.</p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|---|
| ECCO 2016a (Europa) | <p><u>Wytyczne dotyczące diagnozy i leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna</u> (obejmujące populację pacjentów dorosłych i dzieci) – część 1: diagnoza i leczenie farmakologiczne</p> <p>Przebieg ChLC może być przewidziany w oparciu o czynniki kliniczne w momencie diagnozy lub wyniki badań endoskopowych. Należy wziąć to pod uwagę przy określaniu strategii terapeutycznej (EL2).</p> <p>W przypadku obecności u pacjenta dwóch lub więcej czynników ryzyka należy rozważyć wczesne leczenie tiopurynami i/lub lekami biologicznymi.</p> <p>Azatiopryna (1,5-2,5 mg/kg/dzień) może być stosowana w aktywnej postaci ChLC jako terapia wspomagająca lub terapia pozwalająca na stosowanie mniejszych dawek sterydów. Ze względu na opóźnione rozpoczęcie działania azatiopryna nie może być stosowana jako jedyna terapia aktywnej choroby.</p> <p>Wyniki przeglądu Cochrane dotyczącego skuteczności AZA i MP w indukcji remisji aktywnej ChLC wykazały skuteczność tiopuryn w porównaniu do placebo (Prefontaine 2009). Tiopuryny są mniej skuteczne niż anty-TNF w indukcji remisji ChLC (Hazlewood 2015).</p> |
| ECCO 2016b (Europa) | <p><u>Wytyczne dotyczące diagnozy i leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna</u> (obejmujące populację pacjentów dorosłych i dzieci) – część 2: leczenie chirurgiczne i sytuacje szczególne</p> <p>Wczesne rozpoczęcie leczenia tiopurynami jest związane z redukcją ryzyka konieczności przeprowadzenia pierwszego zabiegu chirurgicznego (EL2).</p> <p>Poziom dowodów oceniony zgodnie z Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (wersja 2011.): EL1 – przeglądy systematyczne badań RCT; EL2 – badania RCT; EL3 – nierandomizowane kontrolowane badania kohortowe i badania follow-up, EL4 – opisy serii przypadków, badania kliniczno-kontrolne, EL5 – wnioskowanie w oparciu o mechanizm działania leku.</p> |

* <https://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf>

ASC – ciężkie zaostrenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ang. acute severe colitis); **AZA** – azatiopryna; **ChLC** - choroba Leśniowskiego-Crohna; **CsA** – cyklosporyna A; **ECCO** - European Crohn's and Colitis Organisation; **ESPGHAN** - European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; **MP** – merkaptopuryna; **NChZJ** – nieswoiste choroby zapalne jelit; **PTG-E** – Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne; **WZJG** - wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Tabela 2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących chorób wątroby i dróg żółciowych

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|---|
| PTG-E 2017 (Polska) | <p><u>Wytyczne dotyczące postępowania u chorych z zaburzeniami czynności wątroby i kamica dróg żółciowych dla lekarzy POZ</u></p> <p>W wytycznych w części dotyczącej autoimmunizacyjne zapalenie wątroby (AIH)* nie odniesiono się do cyklofosfamidu.</p> <p>W wytycznych w części dotyczącej pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (dawniej: pierwotna marskość żółciowa, PBC) i pierwotnego stwardniającego zapalenia przewodów żółciowych nie odniesiono się do azatiopryny ani do cyklofosfamidu.</p> |
| EASL 2017 (Europa) | <p><u>Wytyczne dotyczące pierwotnej marskości żółciowej (primary biliary cholangitis, PBC)</u></p> <p>W porównaniu do pacjentów z AIH, u pacjentów z PBC leczenie skojarzone kortykosteroidami i azatiopryną może wiązać się z mniejszymi zdarzeniami niepożądanymi sterydów.</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do cyklofosfamidu.</p> |
| ESPGHAN 2018 (Europa) | <p><u>Wytyczne dotyczące autoimmunizacyjnych chorób wątroby* u dzieci</u></p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do cyklofosfamidu.</p> |

* Autoimmunologiczne przewlekłe zapalenie wątroby jest wskazaniem rejestracyjnym azatiopryny, w związku z w związku z czym w przypadku azatiopryny niniejsza ocena nie dotyczy tego wskazania.

AIH – autoimmunizacyjne zapalenie wątroby; **EASL** - European Association for the Study of the Liver; **ESPGHAN** - European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; **PBC** – pierwotna marskość żółciowa; **POZ** – podstawowa opieka zdrowotna; **PTG-E** – Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne;

Tabela 3. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących chorób reumatycznych

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--|--|
| <p>Reumatologia 2016 - Majdan 2016 (Polska)</p> | <p><u>Wytyczne dotyczące toczenia rumieniowatego układowego</u> <i>Algorytm postępowania terapeutycznego:</i> W przypadku nieadekwatnej odpowiedzi na GKS lub zbyt wielu działań niepożądanych dodaje się leki cytotoksyczne lub immunosupresyjne [cyklofosfamid, azatioprynę (AZA)*, mykofenolan mofetylu (MMF), cyklosporynę, metotreksat].</p> <p>W praktyce klinicznej zwykle dołącza się immunosupresję jako kontynuację leczenia megadawkami pulsacyjnymi GKS lub jednocześnie ze stosowanymi GKS (...). Terapia cyklofosfamidem jest zarezerwowana dla najcięższych postaci choroby, szczególnie w zajęciu nerek (postacie rozplamowe TZN III i IV klasy wg Światowej Organizacji Zdrowia) lub OUN.</p> <p>Coraz częściej leczenie cyklofosfamidem jest zastępowane przez stosowanie MMF. Szczególnie celowe wydaje się zastosowanie MMF w indukcji remisji TZN u młodych kobiet planujących w przyszłości macierzyństwo z uwagi na ryzyko uszkodzenia gonad w trakcie terapii cyklofosfamidem (...).</p> <p>W przypadku zaostrzenia objawów chorobowych powinno się stosować schematy zalecane do indukcji remisji w poszczególnych postaciach toczenia. W przypadku toczniowego zapalenia nerek można wrócić ponownie do schematu Euro-Lupus, w którym sumarycznie w ciągu 3 miesięcy podaje się 3 g cyklofosfamidu.</p> <p>W wytycznych nie podano poziomu dowodów naukowych ani siły rekomendacji, zamieszczono natomiast informację, że opracowanie przygotowano na podstawie dostępnych obecnie obowiązujących wytycznych międzynarodowych, z uwzględnieniem polskich realiów.</p> |
| <p>EULAR – Andreoli 2017 (Europa)</p> | <p><u>Wytyczne dotyczące leczenia u kobiet toczenia rumieniowatego układowego i zespołu antyfosfolipidowego</u> Leki w zapobieganiu i leczeniu zaostrzeń toczenia rumieniowatego układowego u kobiet w ciąży: (...) należy unikać stosowania cyklofosfamidu (...).</p> <p>Cyklofosfamid nie powinien być stosowany w trakcie pierwszego trymestru ciąży ze względu na ryzyko poronienia. W trakcie drugiego i trzeciego trymestru powinien być zarezerwowany do stosowania jedynie w przypadku ciężkiej, zagrażającej życiu lub opornej na leczenie postaci choroby.</p> <p>(...) U kobiet z SLE stosujących leki immunosupresyjne, w szczególności cyklofosfamid (...) obserwuje się zwiększone ryzyko dysplazji szyjki macicy.</p> <p>W części wytycznych odnoszącej się do cyklofosfamidu nie podano poziomu dowodów naukowych ani siły rekomendacji.</p> |
| <p>EULAR - Kowal-Bielecka 2016 (Europa)</p> | <p><u>Wytyczne dotyczące leczenia twardziny układowej</u> Skuteczność cyklofosfamidu w zakresie poprawy zmian skórnych u pacjentów z twardziną układową została wykazana w badaniach RCT. Także inne leki, takie jak (...) azatiopryna stosowane są w leczeniu zmian skórnych, mimo że ich skuteczność nie była intensywnie badana.</p> <p>W części wytycznych dotyczących cyklofosfamidu i azatiopryny nie podano poziomu dowodów naukowych ani siły rekomendacji.</p> |
| <p>Reumatologia 2016 – Kucharz 2016 (Polska)</p> | <p><u>Wytyczne dotyczące idiopatycznej miopatii zapalnej (zapalenie wielomięśniowe*, skórno-mięśniowe*, martwiczce autoimmunologiczne zapalenie mięśni i zapalenie mięśni z ciałkami wtrętowymi)</u> U chorych z dużą aktywnością choroby i tych, u których można przewidzieć większe prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, należy już na początku stosowania terapii inicjującej rozważyć dodanie drugiego leku do glikokortykosteroidów. Najczęściej jest to azatiopryna* lub metotreksat. Rzadziej stosowane są cyklofosfamid lub mykofenolan mofetylu, a jeszcze rzadziej cyklosporyna A.</p> <p>Azatiopryna jest stosowana w dawce do 3 mg/kg m.c. na dobę. Jej wczesne zastosowanie wynika z faktu, iż ujawnia swoje działanie dopiero po 3–6 miesiącach stosowania, a więc w czasie, gdy powinno się istotnie zmniejszać dawki glikokortykosteroidów. (...)</p> <p>Cyklofosfamid najczęściej jest stosowany u chorych z ciężką postacią choroby, ze zmianami pozamięśniowymi lub u tych, u których niezbędne będzie szybsze zmniejszenie dawki glikokortykosteroidów. Lek podaje się doustnie w dawce 1–2 mg/kg m.c. na dobę lub we wlewach dożylnych w dawce 0,5–1,0 g/m² p.c. Czas podawania leku nie jest dokładnie określony. Zwykle na początku choroby (lub zaostrzenia) lek podaje się codziennie doustnie przez 3–6 dni i powtarza, jeśli zachodzi taka potrzeba, po 1 miesiącu. Alternatywą może być jednorazowy wlew dożylny większej dawki, powtórzony po 14–21 dniach. Przy stosowaniu cyklofosfamidu oblicza się dawkę kumulacyjną. Nie ustalono zaleceń co do maksymalnej dawki kumulacyjnej i częstości podawania. (...)</p> <p>Leczenie zmian w narządach wewnętrznych, szczególnie zmian w płucach i sercu, jest trudne i musi być indywidualnie dobierane dla każdego chorego. Cyklofosfamid jest zalecany w przypadku zmian płucnych.</p> <p>W wytycznych nie podano poziomu dowodów naukowych ani siły rekomendacji.</p> |
| <p>SHARE – Enders 2016 (Europa)</p> | <p><u>Wytyczne dotyczące młodzieńczego zapalenia skórno-mięśniowego* (ang. juvenile dermatomyositis)</u> Cyklofosfamid wymieniono wśród leków stosowanych w u pacjentów z chorobą oporną na leczenie.</p> <p>W wytycznych nie podano poziomu dowodów naukowych ani siły rekomendacji.</p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|--|
| International Consensus - Giacomelli 2017 (Świat) | <p><u>Konsensus dotyczący poprawy diagnostyki i leczenia pacjentów z autoimmunizacyjnymi chorobami reumatycznymi</u></p> <p><u>Twardzina układowa</u></p> <p>Cyklofosfamid jest jedynym lekiem immunosupresyjnym, który w badaniu RCT (Taskhin 2006) wykazał skuteczność w leczeniu śródmiąższowej choroby płuc (ILD) będącej powikłaniem twardziny układowej.</p> <p>W retrospektywnym badaniu kohortowym obejmującym 172 pacjentów z twardziną układową (Nihtyanova 2007) mykofenolan mofetilu istotnie statystycznie zwiększał odsetek pacjentów z przeżyciem 5-letnim w porównaniu do azatiopryny, globulin antytymocytarnych, dożylnego lub doustnego cyklofosfamidu.</p> <p><u>Nefropatia toczniowa</u></p> <p>Europejskie i amerykańskie wytyczne rekomendują cyklofosfamid w leczeniu I linii nefropatii toczniowej. Wyniki badania obserwacyjnego z grupą kontrolną (Moroni 2012) wskazują, że rytuksymab nie jest gorszy niż cyklofosfamid (non-inferior).</p> <p>Zalecenia powstałe w drodze konsensusu ekspertów.</p> |

* Toczyń rumieniowaty układowy, zapalenie skórno-mięśniowe i zapalenie wielomięśniowe są wskazaniami rejestracyjnym azatiopryny, w związku z czym w przypadku azatiopryny niniejsza ocena nie dotyczy tych wskazań.

EULAR - European League Against Rheumatism; **ILD** – śródmiąższowa choroba płuc (ang. interstitial lung disease); **SHARE** – Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe; **TRU** – toczyń rumieniowaty układowy; **TZN** – toczniowe zapalenie nerek

Tabela 4. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących pęcherzycy zwykłej

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--|---|
| International Panel of Experts – Murell 2018 (Świat) | <p><u>Wytyczne dotyczące leczenia pęcherzycy</u></p> <p>Azatiopryna i cyklofosfamid są wymieniane wśród leków pozwalających na zmniejszenie dawek kortykosteroidów (<i>corticosteroid-sparing agents</i>): azatiopryna jako lek pierwszej linii, cyklofosfamid wśród pozostałych leków.</p> <p>Cyklofosfamid powinien być używany w przypadku ograniczonego dostępu do innych terapii lub w przypadku braku odpowiedzi na inne leczenie, jako lek ostatecznej szansy ze względu na długotrwałe efekty uboczne.</p> |

Tabela 5. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących chorób hematologicznych

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------------|---|
| JWG 2018 (Niemcy/Szwajcaria/Austria) | <p><u>Wytyczne dotyczące małopłytkowości idiopatycznej (ang. Immune Thrombocytopenia, ITP)</u></p> <p>Azatiopryna* i cyklofosfamid są rekomendowane jako leki stosowane w trzeciej linii leczenia ITP (stopień rekomendacji: EC, poziom dowodów: 3).</p> <p>W wytycznych zwrócono uwagę, że leki te zostały zarejestrowane przed wprowadzeniem standardów dobrej praktyki klinicznej (GCP) i zasad EBM, dlatego powinny być stosowane jedynie po niepowodzeniu terapii sterydami, agonistami receptorów trombopoetyny (TRA) i rytuksymabem. Stosowanie azatiopryny i cyklofosfamidu w leczeniu ITP wynika w większej mierze z tradycyjnej praktyki klinicznej niż z dowodów naukowych. Szansa uzyskania trwałej remisji jest niewielka, natomiast istnieje ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Poziom dowodów naukowych: w oparciu o Oxford Centre of Evidence-Based Medicine, wersja marzec 2009 (www.cebm.net)</p> <p>Stopnie rekomendacji: EC (Expert consensus) – Brak wystarczających danych naukowych. Niezależnie od tego, w opinii większości ekspertów dane zalecenie powinno być sformułowane jako bliskie standardom dobrej praktyki klinicznej.</p> |

* azatiopryna posiada zarejestrowane wskazanie przewlekła oporna plamica małopłytkowa, które jest wskazaniem węższym niż małopłytkowość idiopatyczna.

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).

Tabela 6. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących stwardnienia rozsianego

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|---|
| PTN 2016 (Polska) | <p><u>Leczenie stwardnienia rozsianego - Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego</u></p> <p><u>Inne leki</u></p> <p>Azatiopryna</p> <p>Azatiopryna jest imidazolową pochodną 6-merkaptopuryny. (...) Wybrane działania niepożądane: zakażenia wirusowe, grzybicze, bakteryjne, zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, reakcje nadwrażliwości, zapalenie trzustki, zastój żółci, zaburzenia czynności wątroby. Lek może predysponować do wystąpienia niektórych nowotworów. Działanie teratogenne leku nie jest w pełni poznane, wykazuje on działanie mutagenne, dlatego należy zalecić skuteczną antykoncepcję (...)</p> <p>W ramach monitorowania terapii w czasie pierwszych 8 tygodni stosowania leku wskazane jest wykonywanie pełnej morfologii krwi obwodowej wraz z oznaczeniem liczby płytek, w późniejszym okresie można zmniejszyć częstotść badań, ale zaleca się ich wykonywanie raz w miesiącu lub co najmniej raz na 3 miesiące.</p> <p>Cyklofosfamid</p> <p>Cyklofosfamid jest cytostatykiem z grupy oksazafosforyn (...). Leczenie SM nie jest zarejestrowanym wskazaniem, choć bywa on stosowany w agresywnej postaci choroby. Lek można stosować dożylnie w terapii tak zwanymi pulsami lub w terapii indukcyjnej.</p> <p>Wybrane działania niepożądane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • supresja szpiku kostnego: leukopenia, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, gorączka neutropeniczna; • inne: zakażenia, tęsknienie, zapalenia pęcherza moczowego, w tym krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, krwinkomocz, zaburzenia spermatogenezy, zaburzenia owulacji, brak miesiączki, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (nudności i wymioty). <p>Lek powinien być podawany, a jego działanie monitorowane przez lekarza mającego doświadczenie w jego stosowaniu. Zaleca się stosowanie leku w monoterapii, a dawkę ustala się indywidualnie.</p> <p>Cykle leczenia mogą być powtarzane co 3–4 tygodnie. Dawka leku powinna być ustalana zależnie od czynności szpiku kostnego (liczby leukocytów), wydolności wątroby i nerek.</p> <p>W wytycznych nie podano poziomu dowodów naukowych ani siły rekomendacji.</p> |
| ECTRIMS/EAN 2018 (Europa) | <p><u>Wytyczne dotyczące leczenia farmakologicznego stwardnienia rozsianego</u></p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do azatiopryny ani do cyklofosfamidu.</p> |

EAN - European Academy of Neurology; ECTRIM - European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis; PTN – Polskie Towarzystwo Neurologiczne;

Tabela 7. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących miastenii

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------------|--|
| International Consensus 2016 (Świat) | <p><u>Wytyczne dotyczące leczenia miastenii (ang. myasthenia gravis, MG)</u></p> <p>U pacjentów z miastenią oporną na leczenie może być zastosowany cyklofosfamid.</p> <p>Azatioprynę wymieniono wśród niesterydowych leków immunosupresyjnych, które mogą być zastosowane w leczeniu miastenii. Konsensus ekspertów i niektóre dowody pochodzące z badań RCT wspierają zastosowanie azatiopryny jako immunosupresyjnego leku I linii.</p> <p>W wytycznych przedstawiono zalecenia osiągnięte w drodze konsensusu ekspertów.</p> |

MG – miastenia (ang. myasthenia gravis)

Tabela 8. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących autoimmunizacyjnych chorób tarczycy

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|---|
| ETA 2018 (Europa) | <p><u>Wytyczne dotyczące leczenia choroby Gravesa-Basedowa</u></p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do azatiopryny ani do cyklofosfamidu.</p> |

ETA - European Thyroid Association

Tabela 9. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących cukrzycy typu 1

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|---|
| PTD 2019 (Polska) | <u>Wytyczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzyce</u> Zalecenia dotyczące leczenia cukrzycy typu 1: W wytycznych nie odniesiono się do azatiopryny ani do cyklofosfamidu . |

PTD – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne

Tabela 10. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących pierwotnej niedoczynności nadnerczy

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|--|
| ES 2016 (Europa/USA) | <u>Wytyczne dotyczące pierwotnej niedoczynności nadnerczy (ang. Primary Adrenal Insufficiency, PAI)*</u> W wytycznych nie odniesiono się do azatiopryny ani do cyklofosfamidu . |

* określanej również jako choroba Addisona

ES – Endocrine Society; PAI – pierwotna niedoczynność nadnerczy

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Choroby autoimmunizacyjne

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w marcu 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających azatioprynę w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL i cyklofosamid w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 21-22.01.2019 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 01.03.2016 r., tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie nr AOTMiT-OT-434-8/2016.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z chorobami autoimmunizacyjnymi¹

Interwencja: azatiopryna lub cyklofosamid.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania azatiopryny lub cyklofosfamidu w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: przeglądy systematyczne, metaanalizy.

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

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono 15 przeglądów systematycznych dotyczących następujących wskazań: nieswoiste choroby zapalne jelit (Chen 2017, Mao 2017, Wheat 2017, Timmer 2016, Shah 2016, Luan 2016, Chande 2016, Feng 2017, Boyapati 2018), pierwotna marskość żółciowa wątroby (Saffioti 2017) oraz toczeń rumieniowaty układowy (Zhang 2016, Singh 2016a, Singh 2016b, Singh 2016c, Tian 2018). Dla pozostałych chorób autoimmunizacyjnych, do których ograniczono wyszukiwanie (zgodnie z raportem nr AOTMiT-OT-434-8/2016), nie odnaleziono doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

3.1.2.1. Nieswoiste choroby zapalne jelit

Timmer 2016

Celem przeprowadzonego przeglądu i metaanalizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa azatiopryny (AZA) i 6-merkaptopuryny (6-MER) w utrzymaniu remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Do przeglądu włączono łącznie 7 badań (*Hawthorne 1992, Jewell 1974, Mate-Jimenez 2000, Paraskeva 2000, Sood 2000, Sood 2002, Sood 2003*): w 4 badaniach (232 pacjentów) porównywano AZA z PLC, w 1 badaniu (25 pacjentów) porównywano AZA z sulfasalazyną (SUL), w 1 badaniu (16 pacjentów) porównywano AZA z cyklosporyną (CsA).

Shah 2016

Przegląd systematyczny i metaanaliza Shah 2016 miała na celu ocenę tolerancji leczenia lekami immunomodulującymi (takrolimus, azatiopryna) i biologicznymi (infliksymab, adalimumab, golimumab, vedolizumab) w populacji chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Do przeglądu włączono 13 publikacji opisujących badania RCT porównujące aktywne leczenie z placebo, wśród których 2 badania (Jewell 1974, Kirk 1982) dotyczyły stosowania azatiopryny.

¹ Wyboru jednostek chorobowych dokonano w oparciu o raport AOTMiT-OT-434-8/2016 (szczegółowe informacje Zał. 5.2 niniejszego opracowania).

Luan 2016

Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy Luan 2016 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania azatiopryny w niskich dawkach u pacjentów przewlekłym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Włączonych zostało 6 retrospektywnych badań kohortowych z łączną liczbą pacjentów N=211: Wenbin 2012, Yonghua 2014, Keshu 2010, Toshifumi 2003, Dong 2009, Khan 2000.

Chande 2016

Głównym celem przeprowadzonej metaanalizy było określenie skuteczności i bezpieczeństwa AZA i 6-merkaptopuryny (6-MP) w indukowaniu remisji w aktywnej chorobie Leśniowskiego-Crohna. Do analizy włączono 13 badań RCT (1211 pacjentów): w 9 badaniach AZA/6-MP porównywano z placebo (506 pacjentów; Candy 1995, Ewe 1993, Klein 1974, Oren 1997, Present 1980, Reinisch 2008, Rhodes 1971, Summers 1979, Willoughby 1971), w 6 badaniach z aktywnym komparatorem (861 pacjentów; Ardizzone 2003, Colombel 2010, Mantzaris 2004, Maté-Jiménez 2000, Oren 1997, Summers 1979). Należy przy tym wskazać, że w badaniach Maté-Jiménez 2000, Oren 1997 i Present 1980 pacjenci otrzymywali 6-MP, natomiast w pozostałych 10 badaniach AZA.

Chen 2017

Celem metaanalizy badań RCT było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa tiopuryn – AZA/6-MP (6-merkaptopuryna) – i 5-ASA (kwas 5-aminosalicylowy, mesalazyna) w leczeniu chorób zapalnych jelit. Do metaanalizy włączonych zostało 8 badań (572 pacjentów), z czego 6 badań dotyczyło choroby Crohna (CD), 1 badanie dotyczyło WZJG i 1 badanie dotyczyło chorób zapalnych jelit ogółem. AZA była podawana w 6 badaniach (5 badań dla CD: Ardizzone 2004, Herfarth 2006, Reinisch 2010, de Souza 2013, Savarino 2013; 1 badanie dla WZJG: Ardizzone 2006), aczkolwiek wyniki metaanalizy podawane są łącznie dla leczenia AZA/6-MP.

Mao 2017

Celem przeprowadzonego przeglądu i metaanalizy była ocena skuteczności leczenia chorób zapalnych jelit (CD i WZJG) w zakresie redukcji hospitalizacji oraz zabiegów operacyjnych. Włączonych zostało łącznie 7 badań: 5 badań dla CD, 2 badania dla WZJG. W jednym badaniu (Panes 2013, 131 pacjentów z CD) badano skuteczność AZA.

Wheat 2017

Przegląd systematyczny oraz metaanaliza sieciowa zostały przygotowane w celu oszacowania ryzyka poważnych infekcji u dorosłych pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit (IBD, ang. inflammatory bowel disease), związanych z dostępnymi metodami leczenia. Do analizy włączonych zostało 38 badań, z czego w 9 badaniach (1032 pacjentów; Ardizzone 2003, Ardizzone 2006, Colombel 2010, Ewe 1993, Hawthorne 1992, Lemann 2006, Mantzaris 2004, Neurath 1999, Orth 2000) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania AZA w przebiegu IBD.

Feng 2017

Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową miał na celu ocenę korzyści wynikających z zastosowania różnych terapii zapobiegających endoskopowym nawrotom (zdefiniowanych jako wynik w skali Rutgeerta $\geq 2^2$) choroby Leśniowskiego-Crohna u pacjentów po resekcji jelita krętego po upływie 1 roku od operacji. Do przeglądu włączono 14 badań RCT (N=877), wśród których 3 oceniały stosowanie leczenia immunosupresyjnego: badanie Reinisch 2010, w którym porównywano mesalazynę (4 g/dzień) z azatiopryną (2-2,5 mg/kg/dzień), badanie Savarino 2013 porównujące mesalazynę (3 g/dzień) z azatiopryną (2 mg/kg/dzień) oraz z adalimumabem (160/80 mg w tygodniu 0 i 2, a następnie 40 mg co 2 tygodnie) oraz badanie Zhu 2015 porównujące azatioprynę (2 mg/kg/dzień) z preparatem zawierającym winorośl Zeusa (łac. *Tripterygium wilfordii*) (1,5 mg/kg/dzień).

Boyapati 2018

Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą była ocena możliwości zaprzestania leczenia immunosupresyjnego lub biologicznego (w monoterapii lub w połączeniu) oraz ich profilu bezpieczeństwa

² Skala Rutgeert'a została opracowana w celu przewidywania nawrotów pooperacyjnych choroby Leśniowskiego-Crohna u pacjentów z resekcją jelita krętego za pomocą ileokolonoskopii. Skala ta mieści się w przedziale od 0 do 4, gdzie 0 oznacza brak zmian, 1 – <5 aftowych zmian, 2 – >5 aftowych zmian chorobowych z prawidłową błoną śluzową pomiędzy zmianami chorobowymi lub obszarami wolnymi od większych zmian, 3 – rozlane aftowe zapalenie jelita krętego rozproszone po błonie śluzowej, 4 – rozproszone zapalenie z obecnymi dużymi wrzodami, guzkami i/lub zwężeniem.

u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w fazie remisji. Włączonych zostało 6 badań RCT (N=326), z czego w 4 (Lémann 2005, O'Donoghue 1978, Vilien 2004, Wenzl 2015) porównywano stosowanie azatiopryny w monoterapii względem zaprzestania leczenia, natomiast w 2 (Roblin 2017, Van Assche 2008) porównywano stosowanie azatiopryny z infliksymabem względem zaprzestania leczenia azatiopryną i kontynuowanie terapii infliksymabem.

3.1.2.2. Pierwotna marskość żółciowa wątroby

Saffioti 2017

Celem przeglądu była ocena względnych korzyści i zagrożeń związanych z różnymi opcjami farmakoterapii w leczeniu pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych, przy wykorzystaniu metaanalizy sieciowej. Jednak ze względu na brak możliwości oceny homogeniczności potencjalnych czynników zakłócających w poszczególnych badaniach, odstąpiono od jej przygotowania. Zamiast metaanalizy sieciowej dokonano oceny porównywalnych korzyści i zagrożeń różnych interwencji przy użyciu standardowej metodologii Cochrane. Kryteria włączenia do przeglądu spełniły 74 badania (5902 pacjentów), z czego 2 badania dotyczyły stosowania azatiopryny w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych: *Christensen 1985* i *Heathcote 1976*.

3.1.2.3. Toczeń rumieniowaty układowy

Zhang 2016

Celem przeprowadzonego przeglądu systematycznego i metaanalizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa doustnych inhibitorów kalcyneuryny (CNIs), tj. cyklosporyny (CsA) i takrolimusu (TAC), w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym w przebiegu toczniowego zapalenia nerek (ang. *lupus nephritis*, LN). Do przeglądu włączono łącznie 10 badań (481 pacjentów), z czego połowa dotyczyła terapii CsA (211 pacjentów), którą porównywano z cyklofosfamidem podawanym w postaci wlewów dożylnych (CYC; 4 badania: *El-Sehemy 2006*, *Austin 2009*, *Griffiths 2010*, *Zavada 2010*) i doustną azatiopryną (AZA; 2 badania: *El-Sehemy 2006*, *Moroni 2006*). W pozostałych badaniach (254 pacjentów) włączonych do metaanalizy oceniano skuteczność i bezpieczeństwo TAC w porównaniu z CYC w postaci wlewów dożylnych (2 badania: *Chen 2011* i *Li 2012*), doustną AZA (*Moroni 2006*), MMF i PLC.

Singh 2016a

Celem przeprowadzonego przeglądu systematycznego i metaanalizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków immunosupresyjnych i glikokortykosteroidów w leczeniu toczniowego zapalenia nerek. Do analizy włączono 65 badań (4727 pacjentów), w których oceniano stosowanie CNIs, CYC, MMF, AZA, rytuksymabu (RTX), kortykosteroidów (GKS), plazmaferezy (PE) lub leflunomidu (LEF) – w większości badań w ramieniu komparatora lub interwencji znalazły się CYC i AZA, w postaci wlewów dożylnych lub doustnej. W publikacji *Singh 2016*, oceniano następujące punkty końcowe: remisja/odpowiedź na leczenie (37 badań, 2697 pacjentów), nawrót choroby/zaostrenie (13 badań, 1108 pacjentów), brak menstruacji/niewydolność jajników (8 badań, 839 pacjentów), cytopenia (16 badań, 2257 pacjentów).

Singh 2016b

Celem przeprowadzonej metaanalizy była ocena ryzyka poważnych infekcji na skutek leczenia immunosupresantami i glikokortykosteroidami w przebiegu toczniowego zapalenia nerek. Do analizy włączono 32 badania RCT (2611 pacjentów), z czego w 7 badaniach oceniano AZA (587 pacjentów; *Carette 1983*, *Dooley 2011*, *Cade 1973*, *Contreras 2002*, *Hahn 1975*, *Moroni 2004*, *Houssiau 2010*), a w 19 badaniach oceniano CYC – przy czym jedynie w 2 badaniach (79 pacjentów; *Carette 1983*, *Donadio 1978*) CYC podawany był doustnie (w pozostałych badaniach w postaci wlewów dożylnych).

Singh 2016c

Celem przeprowadzonego przeglądu systematycznego i metaanalizy była ocena odpowiedzi na leczenie immunosupresantami lub glikokortykosteroidami oraz ocena ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek, nowotworów złośliwych oraz pólpaśca związanych z otrzymanym leczeniem w przebiegu toczniowego zapalenia nerek. Do analizy włączono 65 badań, w których oceniano stosowanie CNIs, CYC, MMF, AZA, rytuksymabu (RTX), kortykosteroidów (GKS), plazmaferezy (PE) lub leflunomidu (LEF) – w większości badań w ramieniu komparatora lub interwencji znalazły się CYC i AZA, w postaci wlewów dożylnych lub doustnej.

Tian 2018

Celem przeprowadzonego przeglądu systematycznego i metaanalizy była ocena bezpieczeństwa stosowania leków immunosupresyjnych, biologicznych i glikokortykosteroidów w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego (ang. *systemic lupus erythematosus*, SLE). Do analizy włączono 44 badania (9898 pacjentów), w których oceniano stosowanie CYC, AZA, MMF, TAC, CsA, metotreksatu (MTX), RTX, belimumabu i LEF –

10 badań (934 pacjentów) dotyczyło stosowania AZA: *Hahn 1975* (AZA vs. PLC), *Griffiths 2010* (CsA vs. AZA), *Moroni 2006* (CsA vs. AZA), *Ordi-Ros 2017* (AZA vs. MMF), *Cade 1973* (AZA vs. AZA+GC vs. GC), *El-Sehemy 2006* (iv. CYC vs. CsA vs. AZA), *Grootscholten 2006* (iv. CYC vs. AZA), *Dooley 2011* (MMF vs. AZA), *Houssiau 2010* (AZA vs. MMF), *Chen 2012* (TAC vs. AZA), 1 badanie (50 pacjentów) dotyczyło doustnego stosowania CYC: *Donadio 1978* (CYC vs. GC), w 1 badaniu (*Steinberg 1991*; 111 pacjentów) porównywano GC vs. AZA vs. CYC vs. iv. CYC vs. CYC+AZA, w 1 badaniu (*Chan 2000*; 42 pacjentów) oceniano schemat CYC-AZA w porównaniu z MMF. Należy również wskazać, że w 22 badaniach oceniano skuteczność i bezpieczeństwo CYC w postaci wlewów dożylnych, natomiast wyniki metaanalizy przedstawione zostały zbiorczo – bez rozróżnienia na ocenianą w badaniach postać CYC.

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

3.1.3.1. Nieswoiste choroby zapalne jelit

Timmer 2016

Wyniki metaanalizy 4 badań (232 pacjentów), w których porównywano AZA z PLC wskazują, że AZA jest istotnie skuteczniejsza od PLC w utrzymaniu remisji WZJG – u 44% (51/115) pacjentów stosujących AZA nie utrzymano remisji w porównaniu do 65% (76/117) pacjentów otrzymujących PLC (RR=0,68; 95%CI: 0,54-0,86). W badaniu porównującym AZA z SUL (*Sood 2003*) u 58% (7/12) pacjentów stosujących AZA nie utrzymano remisji w porównaniu z 38% (5/13) pacjentów stosujących SUL (RR=1,52; 95%CI: 0,66-3,50). W ostatnim badaniu (*Paraskeva 2000*) porównano AZA z CsA – wyniki badania wskazują, że ma istotnej różnicy w utrzymaniu remisji (RR=0,80; 95%CI: 0,33-1,92) między pacjentami, u których stosowano AZA (50%, 4/8) i CsA (62,5%, 5/8).

Shah 2016

W przeglądzie systematycznym Shah 2017 nie oceniano skuteczności klinicznej.

Luan 2016

Odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako wynik w skali Mayo (skala oceniająca aktywność zmian zapalnych błony śluzowej jelita grubego mieszcząca się w zakresie od 0 do 3, gdzie wynik 0 oznacza prawidłową błonę śluzową, natomiast 3 oznacza zmiany zapalne o dużym nasileniu) ≤ 2 lub >2 w sytuacji gdy po zakończeniu leczenia dojdzie do redukcji co najmniej 2 punktów w skali względem wartości wyjściowej. Endoskopową odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako wynik wynoszący 0 lub 1 w klasyfikacji Barona (klasyfikacja oceniająca nasilenie objawów endoskopowych, gdzie oceniany jest stopień krwawliwości śluzówki lub w modyfikacji tej klasyfikacji, w której oceniany jest też obrzęk śluzówki, zaczerwienienie, kruchość, granulowanie oraz obecność owrzodzeń i wysięku), a także wynik 2 w sytuacji, gdy po zakończeniu leczenia dojdzie do redukcji co najmniej 1 punktu w skali względem wartości wyjściowej. Dla stwierdzenia endoskopowej remisji konieczne było osiągnięcie 0 lub 1 punktu w skali Barona. Gojenie śluzówki jelita grubego zdefiniowano jako wynik 0 lub 1 w skali Mayo. Zgodnie z powyższymi kryteriami całkowitą odpowiedź na leczenie po 6-ciu i 12-tu miesiącach leczenia niskimi dawkami AZA ($\leq 1,5$ mg/kg/dzień) zaobserwowano odpowiednio u 78,0% (95% CI: 71,0%; 85,0%) i 88,0% (95% CI: 80,0%; 96,0%) badanych. Endoskopową odpowiedź na leczenie uzyskano u 85,0% pacjentów, natomiast endoskopową remisję oraz gojenie śluzówki zaobserwowano u ponad 60,0% i 70,0% chorych po odpowiednio 6-ciu i 12-tu miesiącach trwania terapii.

Chande 2016

Wyniki metaanalizy wskazują, że nie ma istotnej statystycznie różnicy między AZA/6-MP a PLC w zakresie wskaźnika remisji. Remisję osiągnęło 48% (95/197) pacjentów przyjmujących AZA/6-MP i 37% (68/183) pacjentów przyjmujących PLC (RR=1,23; 95%CI: 0,97-1,55; na podst. 5 badań; 380 pacjentów). Również w zakresie częstości poprawy klinicznej różnica nie była istotna statystycznie: poprawę kliniczną lub remisję udało się osiągnąć u 48% (107/225) pacjentów z grupy AZA/6-MP i u 36% (75/209) pacjentów z grupy PLC (RR=1,26; 95%CI: 0,98-1,62; na podst. 8 badań; 434 pacjentów). W zakresie ograniczenia dawki GKS (definiowanej jako dzienna dawka prednizonu <10 mg, przy równoczesnym utrzymaniu remisji) odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść AZA w porównaniu z PLC: 46% (47/163) pacjentów z grupy AZA udało się zredukować dawkę PRE do <10 mg/dzień w porównaniu do 46% (32/70) pacjentów z grupy PLC (RR=1,34; 95%CI: 1,02-1,77).

AZA była istotnie statystycznie mniej skuteczna w zakresie indukcji remisji wolnej od GKS w porównaniu z infliksimabem: 35% (51/170) pacjentów w grupie AZA vs. 44% (75/169) w grupie INF (RR=0,68; 95%CI: 0,51-0,90; na podst. 1 badania; 339 pacjentów). Z kolei politerapia AZA+INF jest istotnie statystycznie skuteczniejsza od monoterapii INF w indukcji remisji wolnej od GKS: 60% (116/194) pacjentów w grupie AZA+INF vs. 48%

(91/189) pacjentów w grupie INF (RR=1,23, 95%CI: 1,02-1,47; na podst. 2 badań, 383 pacjentów). Nie wykazano istotnej statystycznie wyższości AZA/6-MP nad MTX (RR=1,13; 95%CI: 0,85-1,49) i 5-ASA lub SUL (RR=1,24; 95%CI: 0,80-1,91).

Chen 2017

Wyniki metaanalizy 6 badań (*Adrizzone 2004, Hanauer 2004, Herfarth 2006, Mate-Jimenez 2000, Reinisch 2010, Savarino 2013*) wskazują na istotnie statystycznie niższy wskaźnik nawrotów dla AZA/6-MP w porównaniu z 5-ASA (RR=0,72; 95%CI: 0,55-0,95). Wyniki analizy w subgroupach również przemawiają na korzyść AZA/6-MP: w grupie chorych na CD RR=0,74 (95%CI: 0,56-0,98), w grupie chorych na WZJG RR=0,72 (95%CI: 0,55-0,95). AZA/6-MP cechują się również istotnie statystycznie wyższym wskaźnikiem remisji niż 5-ASA (RR=3,30, 95%CI: 1,80-6,05; na podst. badań *Mate-Jimenez 2000* i *Ardrizzone 2004*).

W zakresie wskaźnika nawrotów potwierdzonych endoskopowo, wskaźnika nawrotów potwierdzonych radiologicznie różnice między AZA/6-MP a 5-ASA nie były istotne statystycznie.

Mao 2017

Wyniki analizy wskazują, że w zakresie redukcji liczby hospitalizacji nie osiągnięto istotności statystycznej dla porównania AZA vs. PLC (OR=2,34; 95%CI: 0,64-9,65), natomiast w porównaniu z infliximabem i adalimumabem wykazano istotne statystycznie różnice na niekorzyść AZA (kolejno OR=5,34; 95%CI: 1,32-24,85; OR=4,66; 95%CI: 1,01-24,38). W zakresie redukcji zabiegów operacyjnych również nie osiągnięto istotności statystycznej dla porównania AZA vs. PLC (OR=0,81; 95%CI: 0,02-36,15). Także wyniki porównań aktywnych terapii nie osiągnęły istotności statystycznej.

Wheat 2017

W przeglądzie systematycznym Wheat 2017 nie oceniano skuteczności klinicznej.

Feng 2017

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej wykazały, że tylko dwie terapie były lepsze od placebo w zapobieganiu endoskopowym nawrotom choroby Leśniowskiego-Crohna po 1 roku od operacji: infliksymab i adalimumab. Dziewięć terapii okazało się nieskutecznych: budesnoid, mesalazyna (w dużej i małej dawce), azatiopryna, preparat z winoroślą Zeusa (*Tripterygium wilfordii*), mesalazyna + infliksymab, ornidazol, *Lactobacillus GG* oraz brak leczenia.

Boyapati 2018

Wyniki badań, w których porównywano stosowanie azatiopryny w monoterapii do zaprzestania jej stosowania wskazują na istotne statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia nawrotu choroby na korzyść stosowania azatiopryny w populacji pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna – 32% (36/111) pacjentów, którzy zaprzestali leczenia miało nawrót choroby w porównaniu do 14% (14/104) kontynuujących terapię azatiopryną (RR=0,42; 95% CI: 0,24; 0,72). Dla tego samego punktu końcowego nie odnotowano różnic w badaniach oceniających terapię łączoną (azatioprynę i infliksymab) – po zaprzestaniu stosowania azatiopryny i kontynuowaniu terapii wyłącznie infliksymabem 49% (27/55) pacjentów miało nawrót choroby w porównaniu do 48% (27/56) kontynuujących terapię łączoną (RR=1,00; 95% CI: 0,21; 4,66). Autorzy przeglądu Boyapati 2018 podkreślają jednak, że badania dotyczące monoterapii były niskiej jakości, natomiast terapii łączonych bardzo niskiej.

3.1.3.2. Pierwotna marskość żółciowa wątroby

Saffioti 2017

Autorzy wskazują, że na podstawie odnalezionych dowodów bardzo niskiej jakości, nie ma obecnie możliwości wykazania, że jakkolwiek interwencja jest korzystna w pierwotnym żółciowym zapaleniu dróg żółciowych.

3.1.3.3. Toczeń rumieniowaty układowy

Zhang 2016

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności leczenia indukcyjnego z wykorzystaniem inhibitorów kalcyneuryny (CNIs) w porównaniu z z cyklofosfamidem (CYC) i mykofenolanem mofetylu (MMF).

Singh 2016a

Wyniki metaanalizy wskazują, na wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji/odpowiedzi na leczenie przy zastosowaniu CYC w porównaniu do GKS. W zakresie nawrotów choroby/zaostreżeń odnotowano istotną

statystycznie różnicę na korzyść CYC w porównaniu z PRED, natomiast dla porównania MMF vs. AZA różnica była istotna na niekorzyść AZA.

Singh 2016b

W przeglądzie systematycznym Singh 2016b nie oceniano skuteczności klinicznej.

Singh 2016c

W porównaniu do glikokortykosteroidów (14 badań RCT) odnotowano IS różnicę w odsetku pacjentów odpowiadających na leczenie na korzyść CYC (OR=1,98; 95% CI: 1,13; 3,52), MMF (OR=2,42; 95% CI: 1,27; 4,74) lub takrolimusu (TAC) (OR=4,20; 95% CI: 1,29; 13,68).

Tian 2018

W przeglądzie systematycznym Tian 2018 nie oceniano skuteczności klinicznej.

3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

3.1.4.1. Nieswoiste choroby zapalne jelit

Timmer 2016

W przeglądzie systematycznym Timmer 2016 nie oceniano profilu bezpieczeństwa.

Shah 2016

Tolerancję leczenia zdefiniowano jako liczbę wycofań z badania spowodowanych zdarzeniami niepożądanymi. W badaniu porównującym AZA (n=40) z PLC (n=40) NNT wyniosło 5,7 (RR=1,8; 95% CI: 0,9; 3,5), natomiast w dwóch badaniach (AZA: n=64, PLC: n=60) oceniających wycofanie z badania z powodu zdarzeń niepożądanych współczynnik NNS (ang. numer needed to stop) wyniósł 13,8 (RR=2,8; 95% CI: 0,7; 10,5). Na podstawie powyższych wyników można stwierdzić, że stosowanie AZA u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego wiąże się z większym ryzykiem występowania działań niepożądanych prowadzących do wycofania z badania w porównaniu do PLC.

Luan 2016

Działania niepożądane ogółem wystąpiły u 25,0% pacjentów (95% CI: 19,0%; 32,0%). Wśród badanych obserwowano nieprawidłowe wyniki badania krwi (liczba białych krwinek $<4,0 \times 10^9/l$ i/lub liczba neutrofilii $<2,0 \times 10^9/l$, ALT lub AST >2 GGN, ALP i/lub GGT >3 GGN), zapalenie trzustki, infekcje (bakteryjne, wirusowe, grzybicze) wymagające leczenia i/lub hospitalizacji i/lub zaprzestania leczenia oraz ogólnoustrojową toksyczność (gorączka, wysypka skórna, bóle stawów, astenia, bóle mięśni, biegunka, nudności, bóle brzucha). Najczęściej występującym działaniem niepożądanym była leukopenia (od 7,25% do 72,7%, w zależności od badania).

Chande 2016

W zakresie częstości AEs również nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między AZA/6-MP a PLC. W zakresie rezygnacji z badania z powodu AEs nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między AZA/6-MP a MTX, 5-ASA lub SUL, między AZA i INF oraz między AZA+INF a INF.

Chen 2017

W zakresie wskaźnika wskaźnika zdarzeń niepożądanych różnice między AZA/6-MP a 6-ASA nie były istotne statystycznie.

Mao 2017

W przeglądzie systematycznym Mao 2017 nie oceniano profilu bezpieczeństwa.

Wheat 2017

Wyniki przeprowadzonej analizy w zakresie powstawania infekcji nie osiągnęły istotności statystycznej dla żadnego z porównań AZA vs. komparator.

Feng 2017

W przeglądzie systematycznym Feng 2017 nie oceniano profilu bezpieczeństwa.

Boyapati 2018

Zarówno badania, w których azatiopryna stosowana była w monoterapii, jak i badania, w których stosowano terapię łączoną (AZA i infliksymab), wykazały porównywalny profil bezpieczeństwa przy stosowaniu azatiopryny, jak i po jej odstawieniu. W pierwszym przypadku nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla komplikacji związanych z nawrotem choroby (RR=0,34; 95% CI: 0,06; 2,08), zdarzeń niepożądanych ogółem (RR=0,88; 95% CI: 0,67; 1,17), ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=3,29; 95% CI: 0,35; 30,80) lub wycofania z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=2,59; 95% CI: 0,35; 19,04). Najczęstsze zdarzenia niepożądane jakie odnotowano w przypadku stosowania monoterapii to infekcje, łagodna leukopenia, dolegliwości jamy brzusznej, bóle stawów, ból głowy oraz podwyższony poziom enzymów wątrobowych. Dla stosowania terapii łączonej vs infliksymab nie odnotowano IS większego ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (RR=1,11; 95% CI: 0,44; 2,81), jak i ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=1,00; 95% CI: 0,21; 4,66), aczkolwiek dane te pochodzą z badań o bardzo niskiej jakości.

3.1.4.2. Pierwotna marskość żółciowa wątroby

Saffioti 2017

Odsetek zgonów (maksymalny *follow-up*) był niższy w grupie leczonej AZA w porównaniu do grupy nieleczonej (OR=0,56, 95%CI: 0,32-0,98; na podst. 2 badań, 224 uczestników).

3.1.4.3. Toczeń rumieniowaty układowy

Zhang 2016

Ryzyko wystąpienia wybranych zdarzeń niepożądanych, takich jak infekcje (RR=0,65; p=0,04), leukocytopenia (RR=0,32, p=0,04), zaburzenia miesiączkowania (RR=0,37; p=0,01) jest niższe przy zastosowaniu CNIs w porównaniu z CYC. Należy jednak zwrócić uwagę, że w badaniach pierwotnych włączonych do metaanalizy, porównujących CsA z CYC, różnice w zakresie bezpieczeństwa stosowania tych terapii nie były istotne statystycznie.

Singh 2016a

Częstość występowania braku menstruacji/niewydolności jajników była istotnie statystycznie większa w przypadku stosowania CYC w porównaniu z MMF i PRED. Występowanie cytopenii również było istotnie statystycznie częstsze w przypadku stosowania CYC i AZA w porównaniu z MMF.

Singh 2016b

Wyniki metaanalizy wskazują, że w porównaniu z TAC, zarówno AZA jak i CYC są istotnie statystycznie mniej bezpieczne w zakresie powstawania ciężkich infekcji (TAC vs. AZA: OR=0,32; 95%CI: 0,12-0,81; TAC vs. CYC: OR=0,37; 95%CI: 0,15-0,87). Należy przy tym wskazać, że wyniki dla CYC nie uwzględniają drogi jego podania, jednak większość badań włączonych do metaanalizy (17) oceniało CYC w postaci wlewów dożylnych.

Singh 2016c

Odnotowano IS mniejsze ryzyko wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek (17 badań RCT) na korzyść CYC (OR=0,49; 95% CI: 0,25; 0,92) lub CYC+AZA (OR=0,18; 95% CI: 0,05; 0,57) w porównaniu do standardowych dawek GKS i wysokich dawek CYC (OR=0,16; 95% CI: 0,03; 0,61), a także na korzyść CYC+AZA (OR=0,10; 95% CI: 0,03; 0,34) w porównaniu do wysokich dawek GKS. Wysokie dawki GKS związane były z większym ryzykiem wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek w porównaniu do CYC (OR=3,59; 95% CI: 1,30; 9,86), AZA (OR=2,93; 95% CI: 1,08; 8,10) lub MMF (OR=7,05; 95% CI: 1,66; 31,91). Nie odnotowano różnic dla ryzyka występowania nowotworów złośliwych (15 badań RCT). Ryzyko występowania półpaśca (17 badań RCT) było większe w grupie CYC vs GKS (OR=6,64; 95% CI: 1,97; 25,71) oraz w grupie CYC+AZA vs GKS (OR=8,46; 95% CI: 1,99; 43,61).

Tian 2018

W ramach przeprowadzonej metaanalizy oceniano: śmiertelność, rezygnację z udziału w badaniu ze względu na zdarzenia niepożądane (AEs), występowanie AEs i poważnych AEs (SAEs), takich jak poważne infekcje, poważne zdarzenia żołądkowo-jelitowe, poważna leukopenia, leukopenia, niewydolność jajników, zaburzenia menstruacyjne.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w większości badań (29 badań; 8762 pacjentów) była śmiertelność ze wszystkich przyczyn, jednak żaden z ocenianych leków nie był bezpieczniejszy od pozostałych w tym zakresie. Rezygnację z badania w związku z wystąpieniem AEs raportowano w 29 badaniach (8371 pacjentów). AZA była istotnie statystycznie mniej bezpieczna w porównaniu z CYC (OR=3,04; 95%CI: 1,44-6,42), TAC (OR=3,63;

95%CI: 1,05-12,61) i MMF (OR=2,08; 95%CI: 1,29-3,36). W porównaniu z CYC mniej bezpieczna jest również CsA (OR=3,28; 95%CI: 1,04-10,35).

W zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych CYC był istotnie statystycznie mniej bezpieczny niż TAC (OR=0,03; 95%CI: 0,00-0,56), natomiast AZA była bezpieczniejsza w porównaniu z GC (OR=0,06; 95%CI: 0,01-0,61). W przypadku ryzyka wystąpienia poważnych infekcji CYC i AZA były istotnie mniej bezpieczne niż TAC (kolejno OR=0,32; 95%CI: 0,12-0,83; OR=0,34; 95%CI: 0,12-0,96). CYC i AZA w porównaniu z MMF i TAC istotnie częściej wywołują poważną leukopenię (MMF vs. CYC: OR=0,12; 95%CI: 0,03-0,49; MMF vs. AZA: OR=0,22 95%CI: 0,05-0,91; TAC vs. CYC: OR=0,06; 95%CI: 0,01-0,29; TAC vs. AZA: OR=0,11; 95%CI: 0,03-0,39), natomiast w zakresie wywoływania leukopenii dla porównania AZA z MMF, TAC, CYC, GC, CsA, MMF+TAC oraz dla porównania CYC z MMF+TAC i MMF, wykazano istotnie statystyczną różnicę na ich niekorzyść. CYC jest mniej bezpieczny także w zakresie: niewydolności jajników w porównaniu z AZA i GC i zaburzeń menstruacji w porównaniu z MMF+TAC i MMF. AZA w porównaniu z GC jest istotnie statystycznie bezpieczniejsza w zakresie powstawania nadciśnienia.

3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

W przypadku nieswoistych chorób zapalnych jelit odnaleziono wyłącznie przeglądy systematyczne dotyczące stosowania azatiopryny. We wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego azatiopryna wykazuje skuteczność w osiągnięciu remisji lub poprawy klinicznej (Chande 2016), utrzymaniu remisji choroby (Timmer 2016), odpowiedzi na leczenie (Luan 2016), ograniczeniu dawek glikokortykosteroidów (Chande 2016). Charakteryzuje się także niższym wskaźnikiem nawrotów choroby, zarówno wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, jak i choroby Leśniowskiego-Crohna (Chen 2017). Nie wykazano natomiast różnicy w skuteczności azatiopryny w zakresie redukcji liczby hospitalizacji względem placebo, a względem leczenia biologicznego wykazano jej mniejszą skuteczność (Mao 2017). Azatiopryna wydaje się także być mniej skuteczna od leczenia biologicznego w zakresie zapobiegania endoskopowym nawrotom choroby Leśniowskiego-Crohna (Feng 2017) oraz w zakresie remisji wolnej od GKS (Chande 2016). Dodatkowo, wyniki metaanalizy, w której porównywano stosowanie azatiopryny w monoterapii do zaprzestania jej stosowania wskazują na istotne statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia nawrotu choroby na korzyść stosowania azatiopryny w populacji pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (Boyapati 2018). W badaniach, w których oceniano profil bezpieczeństwa azatiopryny, wykazano, iż stosowanie AZA u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego wiąże się z większym ryzykiem występowania działań niepożądanych prowadzących do wycofania z badania w porównaniu do PLC (Shah 2016). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były nieprawidłowe wyniki badania krwi, leukopenia, zapalenie trzustki, infekcje (bakteryjne, wirusowe, grzybicze) wymagające leczenia i/lub hospitalizacji i/lub zaprzestania leczenia oraz ogólnoustrojowa toksyczność (gorączka, wysypka skórna, bóle stawów, astenia, bóle mięśni, biegunka, nudności, bóle brzucha) (Luan 2016, Boyapati 2018).

Dla pierwotnej marskości żółciowej wątroby odnaleziono jeden przegląd systematyczny Saffioti 2017, w którym oceniano m.in. stosowanie azatiopryny. Autorzy przeglądu wskazują, że na podstawie odnalezionych dowodów bardzo niskiej jakości, nie ma obecnie możliwości wykazania, że jakkolwiek interwencja jest korzystna w pierwotnym żółciowym zapaleniu dróg żółciowych, aczkolwiek odsetek zgonów był niższy w grupie leczonej AZA w porównaniu do grupy nieleczonej. W przypadku tego wskazania nie odnaleziono dowodów naukowych dla cyklofosfamidu.

W badaniach odnoszących się do stosowania analizowanych substancji leczniczych u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym wykazano brak różnic w skuteczności leczenia indukcyjnego dla cyklofosfamidu w porównaniu do inhibitorów kalcyneuryny (CNIs) (Zhang 2016). Wykazano także wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji/odpowiedzi na leczenie przy zastosowaniu cyklofosfamidu w porównaniu do GKS (Singh 2016a, Singh 2016c). Stosowanie cyklofosfamidu wiąże się z większym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych, głównie infekcji, leukopenii, cytopenii, zaburzeń miesiączkowania, niewydolności jajników, półpaśca (Singh 2016b, Singh 2016c, Tian 2018). Cyklofosfamid wykazał lepszy profil bezpieczeństwa względem GKS w ryzyku wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek (Singh 2016c).

Odnalezione dowody naukowe nie zmieniają wnioskowania z poprzedniego raportu. Cyklofosfamid i azatiopryna w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami wchodzi w skład schematów terapeutycznych stosowanych w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych. W przypadku azatiopryny większość odnalezionych przeglądów systematycznych i metaanaliz dotyczyła nieswoistych chorób zapalnych jelit. Ponadto odnaleziono dowody naukowe dotyczące leczenia pierwotnej marskości żółciowej wątroby. W przypadku cyklofosfamidu odnaleziono przeglądy systematyczne i metaanalizy dotyczące leczenia tocznia rumieniowatego układowego (w większości przeglądów uwzględniona była także azatiopryna, jednakże jest to wskazanie rejestracyjne azatiopryny, niepodlegające niniejszej ocenie).

4. Źródła

| Nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ) | |
|--|---|
| Badania wtórne | |
| Boyapati 2018 | Boyapati, Ray K., et al. "Withdrawal of immunosuppressant or biologic therapy for patients with quiescent Crohn's disease." <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 5 (2018). |
| Chande 2016 | Chande N., et al., Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease (Review), <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> (2016). |
| Chen 2017 | Chen, Xin-Lin, et al. "Azathioprine/6-mercaptopurine versus 5-aminosalicylic for treatment of inflammatory bowel disease." <i>International Journal of Clinical & Experimental Medicine</i> 10.2 (2017). |
| Feng 2017 | Feng, Jin-shan, et al. "Strategies for Preventing Endoscopic Recurrence of Crohn's Disease 1 Year after Surgery: A Network Meta-Analysis." <i>Gastroenterology research and practice</i> 2017 (2017). |
| Luan 2016 | Luan, Zi Jian, et al. "Treatment efficacy and safety of low-dose azathioprine in chronic active ulcerative colitis patients: A meta-analysis and systemic review." <i>Journal of digestive diseases</i> 17.10 (2016): 652-659. |
| Mao 2017 | Mao, E. J., et al. "Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis." <i>Alimentary pharmacology & therapeutics</i> 45.1 (2017): 3-13. |
| Shah 2016 | Shah, Eric D., et al. "Evaluating study withdrawal among biologics and immunomodulators in treating ulcerative colitis: a meta-analysis of controlled clinical trials." <i>Inflammatory bowel diseases</i> 22.4 (2016): 933-939. |
| Timmer 2016 | Timmer, Antje, et al. "Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis." <i>The Cochrane Library</i> (2016). |
| Wheat 2017 | Wheat, Chelle L., et al. "Inflammatory Bowel Disease (IBD) pharmacotherapy and the risk of serious infection: a systematic review and network meta-analysis." <i>BMC gastroenterology</i> 17.1 (2017): 52. |
| Rekomendacje kliniczne | |
| ECCO 2016a | Gomollón F, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management . <i>J Crohns Colitis</i> . 2017 Jan;11(1):3-25. https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/11/1/3/2456546 |
| ECCO 2016b | Gionchetti P, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. <i>J Crohns Colitis</i> . 2017 Feb;11(2):135-149. https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/11/2/135/2456548 |
| ECCO 2017a | Magro F, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders . <i>J Crohns Colitis</i> . 2017 Jun 1;11(6):649-670. https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/11/6/649/2966917 |
| ECCO 2017b | Harbord M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. <i>J Crohns Colitis</i> . 2017 Jul 1;11(7):769-784. https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/11/7/769/2962457 Harbord M, et al. Corrigendum: Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. <i>J Crohns Colitis</i> . 2017 Dec 4;11(12):1512. https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/11/12/1512/4560786 |
| ECCO-ESPGHAN 2014 | Ruemmele FM, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. <i>J Crohns Colitis</i> . 2014 Oct;8(10):1179-207. https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/8/10/1179/2392263 |
| ECCO-ESPGHAN 2018a | Turner D, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr</i> . 2018 Aug;67(2):257-291. https://journals.lww.com/jpgn/fulltext/2018/08000/Management_of_Paediatric_Ulcerative_Colitis_Part.24.aspx |
| ECCO-ESPGHAN 2018b | Turner D, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr</i> . 2018 Aug;67(2):292-310. https://journals.lww.com/jpgn/FullText/2018/08000/Management_of_Paediatric_Ulcerative_Colitis_Part.25.aspx |
| PTG-E 2017a | Gonciarz M, et al. Wytuczne postępowania z chorymi na nieswoiste choroby zapalne jelit w praktyce lekarza rodzinnego (2017). <i>Lekarz POZ</i> . 2017; 3(1):1-11. http://www.ptg-e.org.pl/Wytuczne-postepowania-z-chorymi-na-nieswoiste-choroby-zapalne-jelit-w-praktyce-lekarza-rodzinnego-2017-.239.html |

Choroby reumatyczne**Badania wtórne**

| | |
|-------------|---|
| Singh 2016a | Singh, Jasvinder A., et al. "Comparative effectiveness of immunosuppressive drugs and corticosteroids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis." <i>Systematic reviews</i> 5.1 (2016): 155. |
| Singh 2016b | Singh, Jasvinder A., et al. "Risk of serious infections with immunosuppressive drugs and glucocorticoids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis." <i>BMC medicine</i> 14.1 (2016): 137. |
| Singh 2016c | Singh, Jasvinder A., et al. "Treatments for lupus nephritis: a systematic review and network metaanalysis." <i>The Journal of rheumatology</i> (2016): jrheum-160041. |
| Tian 2018 | Tian, Jingru, et al. "Risk of adverse events from different drugs for SLE: a systematic review and network meta-analysis." <i>Lupus science & medicine</i> 5.1 (2018): e000253. |
| Zhang 2016 | Zhang, Xiaoyan, et al. "The effect of calcineurin inhibitors in the induction and maintenance treatment of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis." <i>International urology and nephrology</i> 48.5 (2016): 731-743. |

Rekomendacje kliniczne

| | |
|---|---|
| EULAR – Andreoli 2017 | Andreoli L, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2017 Mar;76(3):476-485. https://ard.bmj.com/content/76/3/476 |
| EULAR – Kowal-Bielecka 2016 | Kowal-Bielecka O, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2017 Aug;76(8):1327-1339. https://ard.bmj.com/content/76/8/1327.long |
| EULAR – Kowal-Bielecka 2016 | Kowal-Bielecka O, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2017 Aug;76(8):1327-1339. https://ard.bmj.com/content/76/8/1327 |
| International Consensus - Giacomelli 2017 | Giacomelli R, et al. International consensus: What else can we do to improve diagnosis and therapeutic strategies in patients affected by autoimmune rheumatic diseases (rheumatoid arthritis, spondyloarthritides, systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome and Sjogren's syndrome)? The unmet needs and the clinical grey zone in autoimmune disease management. <i>Autoimmun Rev</i> . 2017 Sep;16(9):911-924. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997217301830?via%3Dihub |
| Reumatologia 2016 | Aktualizacja zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w chorobach reumatycznych na podstawie rekomendacji EULAR/ACR. <i>Reumatologia</i> 2016; supl. 1. https://www.termedia.pl/Czasopismo/Reumatologia_Suplement-48/Numer-1-2016 |
| Reumatologia 2016 – Kucharz 2016 | Kucharz EJ, et al. Idiopathic inflammatory myopathy (polymyositis, dermatomyositis, necrotizing autoimmune myositis, inclusion-body myositis). <i>Reumatologia/Rheumatology Supplements</i> . 2016:45-50. https://www.termedia.pl/Idiopathic-inflammatory-myopathy-polymyositis-dermatomyositis-necrotizing-autoimmune-myositis-inclusion-body-myositis-.48.27599.0.1.html |
| Reumatologia 2016 – Majdan 2016 | Majdan M. Toczeń rumieniowaty układowy. <i>Reumatologia</i> 2016; supl. 1: 26-35 https://www.termedia.pl/Toczen-rumieniowaty-ukladowy.48.27597.1.0.html |
| SHARE – Enders 2016 | Enders FB, et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2017 Feb;76(2):329-340. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5284351/ |

Choroby wątroby i dróg żółciowych**Badania wtórne**

| | |
|----------------|--|
| Saffiotti 2017 | Saffiotti F, et al. Pharmacological interventions for primary sclerosing cholangitis: an attempted network meta-analysis. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2017; 3: CD011343. |
|----------------|--|

Rekomendacje kliniczne

| | |
|--------------|--|
| EASL 2017 | European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. <i>J Hepatol</i> . 2017 Jul;67(1):145-172. http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/the-diagnosis-and-management-of-patients-with-primary-biliary-cholangitis |
| ESPGHAN 2018 | Mieli-Vergani G, et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr</i> . 2018 Feb;66(2):345-360. http://www.espghan.org/fileadmin/user_upload/guidelines_pdf/Hep_Nutr/Diagnosis_and_Management_of_Pediatric_Autoimmune.pdf |
| PTG-E 2017b | Hartleb M, et al. Rekomendacje postępowania u chorych z zaburzeniami czynności wątroby i kamicą dróg żółciowych (2017). <i>Lekarz POZ</i> . 2017; 4:225-248 http://www.ptg-e.org.pl/Rekomendacje-postepowania-u-chorych-z-zaburzeniami-czynnosci-watroby-i-kamica-drog-zolciowych-2017-.211.html |

Pęcherzyca**Rekomendacje kliniczne**

International Panel of Experts – Murrell 2018
Murrell DF, et al. Diagnosis and Management of Pemphigus: recommendations by an International Panel of Experts. J Am Acad Dermatol. 2018 Feb 10. [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(18\)30207-X/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(18)30207-X/fulltext)

Choroby hematologiczne**Rekomendacje kliniczne**

JWG 2018
Matzdorff A, et al. Immune Thrombocytopenia – Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. Oncol Res Treat 2018;41(suppl 5):1–30. <https://www.karger.com/Article/FullText/492187>

Stwardnienie rozsiane**Rekomendacje kliniczne**

PTN 2016
Losy J, et al. Leczenie stwardnienia rozsianego. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Pol Przegl Neurol 2016;12(2):80-95. https://journals.viamedica.pl/polski_przeglad_neurologiczny/article/view/48570

ECTRIMS/EAN 2018
Montalban X, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Mult Scler. 2018; 24(2):96-120. https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1352458517751049?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%3dpubmed

Miastenia**Rekomendacje kliniczne**

International Consensus 2016
Sanders DB, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. Neurology. 2016; 87(4):419-25. <http://n.neurology.org/content/87/4/419.long>

Choroby tarczycy**Rekomendacje kliniczne**

ETA 2018
Kahaly GJ, et al. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. Eur Thyroid J. 2018; 7(4):167-186. <https://www.karger.com/Article/FullText/490384>

Cukrzyca typu 1**Rekomendacje kliniczne**

PTD 2019
2018 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. Clinical Diabetology 2018;7(1):1-90. https://journals.viamedica.pl/clinical_diabetology/article/view/DK.2018.0001

Pierwotna niedoczynność nadnerczy (choroba Addisona)

ES 2016
Bornstein SR, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(2):364-89. <https://academic.oup.com/jcem/article/101/2/364/2810222>

Inne

AOTMiT-OT-434-8/2016
Azathioprinum we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL oraz cyclophosphamidum we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Raport nr: AOTMiT-OT-434-8/2016. 21 marca 2016 r.

ChPL Endoxan
Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan. <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> (data dostępu 18.01.2019)

ChPL Azathioprine VIS
Charakterystyka Produktu Leczniczego AZATHIOPRINE VIS. <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> (data dostępu 18.01.2019)

ChPL Imuran
Charakterystyka Produktu Leczniczego Imuran. <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> (data dostępu 18.01.2019)

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 11. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną (azathioprinum, cyclophosphamidum) refundowane w ocenianym wskazaniu

| Nazwa, postać i dawka leku | Opak. | Kod EAN | UCZ [zł] | CHB [zł] | CD [zł] | WLF [zł] | PO | WDŚ [zł] |
|--|-------------------------------|---------------|----------|----------|---------|----------|---------|----------|
| 140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna | | | | | | | | |
| Azathioprine VIS, tabl., 50 mg | 30 szt. (1 sło k po 30 szt.) | 5909990232826 | 13,61 | 14,29 | 18,50 | 16,28 | ryczałt | 5,42 |
| Azathioprine VIS, tabl., 50 mg | 50 szt. (1 sło k po 50 szt.) | 5909990232819 | 22,03 | 23,13 | 29,02 | 27,13 | ryczałt | 5,09 |
| Imuran, tabl. powł., 50 mg | 100 szt. (4 blist.po 25 szt.) | 5909990277810 | 43,09 | 45,24 | 54,26 | 54,26 | ryczałt | 3,56 |
| 117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid | | | | | | | | |
| Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg | 50 szt. (5 blist.po 10 szt.) | 5909990240814 | 72,36 | 75,98 | 88,08 | 88,08 | ryczałt | 3,20 |

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Zestawienie jednostek chorobowych

Tabela 12. Zestawienie jednostek chorobowych

| Choroby | Jednostki chorobowe uwzględnione w poprzednim raporcie (AOTMiT-OT-434-8/2016) | | Wskazanie obecne w ChPL | |
|---------------------------------|---|---|--|-------|
| | dla których wyszukiwano dowodów | dla których znaleziono dowody | AZA* | CYC** |
| Choroby hematologiczne | małopłytkowość idiopatyczna | - | przewlekła oporna plamica małopłytkowa | - |
| | niedokrwistość autoimmunohemolityczna | - | autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna | - |
| | niedokrwistość złośliwa | - | - | - |
| Choroby metaboliczne | cukrzyca typu 1 | - | - | - |
| Choroby neurologiczne | stwardnienie rozsiane | stwardnienie rozsiane | - | - |
| | zespół Guillaina-Barrego | przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (CIDP) | - | - |
| Choroby reumatyczne | toczeń rumieniowaty układowy | toczeń rumieniowaty układowy | toczeń rumieniowaty układowy | - |
| | twardzina układowa | - | - | - |
| | zespół Sjögrena | - | - | - |
| | - | nd | ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów | - |
| Choroby mięśni i tkanki łącznej | zapalenie skórno-mięśniowe | - | zapalenie skórno-mięśniowe | - |
| | miastenia | - | - | - |
| | - | nd | zapalenie wielomięśniowe | - |
| | - | nd | guzkowe zapalenie okolicy łętkowej | - |
| Choroby skóry | bielactwo | bielactwo | - | - |
| | pęcherzyca zwykła | pęcherzyca zwykła | pęcherzyca zwyczajna | - |
| | - | nd | piodermia zgorzeliowa | - |
| Choroby wątroby | pierwotna marskość żółciowa wątroby | - | - | - |

| Choroby | Jednostki chorobowe uwzględnione w poprzednim raporcie (AOTMiT-OT-434-8/2016) | | Wskazanie obecne w ChPL | |
|---------------------------|---|-------------------------------|---|-------|
| | dla których wyszukiwano dowodów | dla których znaleziono dowody | AZA* | CYC** |
| | pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych | - | - | - |
| | autoimmunologiczne zapalenie wątroby | - | autoimmunologiczne przewlekłe zapalenie wątroby | - |
| Choroby żołądka | autoimmunologiczne zapalenia błony śluzowej żołądka | - | - | - |
| Choroby jelit | choroba Leśniowskiego-Crohna | choroba Leśniowskiego-Crohna | - | - |
| | wrzodziejące zapalenie jelita grubego | - | - | - |
| Choroby tarczycy | choroba Gravesa-Basedowa | - | - | - |
| | zapalenie tarczycy typu Hashimoto | - | - | - |
| Choroby nerek i nadnerczy | choroba Addisona | - | - | - |
| | zespół Goodpasture'a | - | - | - |

* wg ChPL Azathioprine VIS; ** wg ChPL Endoxan

AZA – azatiopryna, CYC – cyklofosfamid

5.3. Strategia wyszukiwania publikacji

▪ Choroby reumatyczne – toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa, zespół Sjögrena

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 21.01.2019 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| #1 | ((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) | 89739 |
| #2 | (((((review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])) AND systematic*[Title/Abstract])) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract]) OR "Meta Analysis"[Title/Abstract]) | 285431 |
| #3 | ("Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh]) OR (((("Systemic Lupus Erythematosus"[Title/Abstract]) OR "Lupus Erythematosus Disseminatus"[Title/Abstract]) OR "Libman-Sacks Disease" [Title/Abstract]) OR "Libman Sacks Disease"[Title/Abstract]) | 68431 |
| #4 | ((("Scleroderma, Systemic"[Mesh]) OR ((("Systemic Sclerosis"[Title/Abstract]) OR "Systemic Scleroderma"[Title/Abstract])) OR ((systemic[Title/Abstract]) AND sclerosis[Title/Abstract])) OR ((systemic[Title/Abstract]) AND scleroderma[Title/Abstract]) | 27021 |
| #5 | Search (((("Sjogren's Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Sjogren Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Sjogrens Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Sicca Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh] | 16600 |
| #6 | (((((("Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh]) OR (((("Systemic Lupus Erythematosus"[Title/Abstract]) OR "Lupus Erythematosus Disseminatus"[Title/Abstract]) OR "Libman-Sacks Disease"[Title/Abstract]) OR "Libman Sacks Disease"[Title/Abstract]))) OR (((("Scleroderma, Systemic"[Mesh]) OR ((("Systemic Sclerosis"[Title/Abstract]) OR "Systemic Scleroderma"[Title/Abstract])) OR ((systemic[Title/Abstract]) AND sclerosis[Title/Abstract])) OR ((systemic[Title/Abstract]) AND scleroderma[Title/Abstract]))) OR (((("Sjogren's Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Sjogren Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Sjogrens Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Sicca Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh]) | 103430 |
| #7 | Search ((((((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) AND (((("Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh]) OR (((("Systemic Lupus Erythematosus"[Title/Abstract]) OR "Lupus Erythematosus Disseminatus"[Title/Abstract]) OR "Libman-Sacks Disease"[Title/Abstract]) OR "Libman Sacks Disease"[Title/Abstract]))) OR (((("Scleroderma, Systemic"[Mesh]) OR ((("Systemic Sclerosis"[Title/Abstract]) OR "Systemic Scleroderma"[Title/Abstract])) OR ((systemic[Title/Abstract]) AND sclerosis[Title/Abstract])) OR ((systemic[Title/Abstract]) AND scleroderma[Title/Abstract]))) OR (((("Sjogren's Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Sjogren Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Sjogrens Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Sicca Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh]) | 4468 |

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #8 | ((((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) AND (((("Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh]) OR (((("Systemic Lupus Erythematosus"[Title/Abstract]) OR "Lupus Erythematosus Disseminatus"[Title/Abstract]) OR "Libman-Sacks Disease"[Title/Abstract]) OR "Libman Sacks Disease"[Title/Abstract]))) OR (((("Scleroderma, Systemic"[Mesh]) OR ((("Systemic Sclerosis"[Title/Abstract]) OR "Systemic Scleroderma"[Title/Abstract])) OR ((systemic[Title/Abstract]) AND sclerosis[Title/Abstract])) OR ((systemic[Title/Abstract]) AND scleroderma[Title/Abstract]))) OR (((("Sjogren's Syndrome" [Title/Abstract]) OR "Sjogren Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Sjogrens Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Sicca Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh]))) AND (((("review"[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type]) AND systematic*[Title/Abstract]) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic" [Mesh]) OR Meta- Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract]) OR "Meta Analysis"[Title/Abstract])) | 100 |
| #9 | ((((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) AND (((("Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh]) OR (((("Systemic Lupus Erythematosus"[Title/Abstract]) OR "Lupus Erythematosus Disseminatus"[Title/Abstract]) OR "Libman-Sacks Disease"[Title/Abstract]) OR "Libman Sacks Disease"[Title/Abstract]))) OR (((("Scleroderma, Systemic"[Mesh]) OR ((("Systemic Sclerosis"[Title/Abstract]) OR "Systemic Scleroderma"[Title/Abstract])) OR ((systemic[Title/Abstract]) AND sclerosis[Title/Abstract])) OR ((systemic[Title/Abstract]) AND scleroderma[Title/Abstract]))) OR (((("Sjogren's Syndrome" [Title/Abstract]) OR "Sjogren Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Sjogrens Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Sicca Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh]))) AND (((("review"[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type]) AND systematic*[Title/Abstract]) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic" [Mesh]) OR Meta- Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract]) OR "Meta Analysis"[Title/Abstract])) Filters: Publication date from 2016/03/01 | 29 |
| #10 | Search (((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) AND (((("Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh]) OR (((("Systemic Lupus Erythematosus"[Title/Abstract]) OR "Lupus Erythematosus Disseminatus"[Title/Abstract]) OR "Libman-Sacks Disease"[Title/Abstract]) OR "Libman Sacks Disease"[Title/Abstract]))) OR (((("Scleroderma, Systemic"[Mesh]) OR ((("Systemic Sclerosis"[Title/Abstract]) OR "Systemic Scleroderma"[Title/Abstract])) OR ((systemic[Title/Abstract]) AND sclerosis[Title/Abstract])) OR ((systemic[Title/Abstract]) AND scleroderma[Title/Abstract]))) OR (((("Sjogren's Syndrome" [Title/Abstract]) OR "Sjogren Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Sjogrens Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Sicca Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh])) Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Publication date from 2016/03/01 | 26 |
| #11 | #9 OR #10 | 29 |

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 22.01.2019 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #1 | exp azathioprine/ | 101805 |
| #2 | exp cyclophosphamide/ | 253963 |
| #3 | Azathioprine.ab,kf,ti. | 44800 |
| #4 | Azathioprinum.ab,kf,ti. | 4 |
| #5 | Cyclophosphamide.ab,kf,ti. | 125339 |
| #6 | Cyclophosphamidum.ab,kf,ti. | 22 |
| #7 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 | 383420 |
| #8 | "systematic review".ab,kf,ti. | 327174 |
| #9 | "systematic* ".ab,kf,ti. | 995277 |
| #10 | "review* ".ab,kf,ti. | 4919973 |
| #11 | 9 and 10 | 468048 |
| #12 | 8 or 11 | 468048 |
| #13 | (metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ab,kf,ti. | 334406 |
| #14 | exp meta analysis/ | 252746 |
| #15 | 13 or 14 | 407009 |
| #16 | 12 or 15 | 718683 |

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #17 | exp systemic lupus erythematosus/ | 138531 |
| #18 | Systemic Lupus Erythematosus.ab,kf,ti. | 122601 |
| #19 | Lupus Erythematosus Disseminatus.ab,kf,ti. | 299 |
| #20 | "Libman-Sacks Disease".ab,kf,ti. | 48 |
| #21 | "L bman Sacks Disease".ab,kf,ti. | 48 |
| #22 | exp systemic sclerosis/ | 45209 |
| #23 | "Systemic Sclerosis".ab,kf,ti. | 40660 |
| #24 | "Systemic Scleroderma".ab,kf,ti. | 2849 |
| #25 | exp Sjogren syndrome/ | 20693 |
| #26 | "Sjogren Syndrome".ab,kf,ti. | 7037 |
| #27 | "Sjogrens Syndrome".ab,kf,ti. | 30836 |
| #28 | "Sicca Syndrome".ab,kf,ti. | 2084 |
| #29 | "Sjogren's Syndrome".ab,kf,ti. | 20836 |
| #30 | 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 | 254223 |
| #31 | 7 and 30 | 20212 |
| #32 | 16 and 31 | 410 |
| #33 | 32 and 2016:2020.(sa_year). | 114 |

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 22.01.2019 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| #1 | MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees | 1160 |
| #2 | MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees | 4950 |
| #3 | (Azathioprinum):ti,ab,kw OR (Azathioprine):ti,ab,kw OR (Cyclophosphamide):ti,ab,kw OR (Cyclophosphamidum):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 12768 |
| #4 | #1 or #2 or #3 | 13132 |
| #5 | MeSH descriptor: [Sjogren's Syndrome] explode all trees | 233 |
| #6 | ("Sjogren's Syndrome"):ti,ab,kw OR ("Sjogren Syndrome"):ti,ab,kw OR ("Sjogrens Syndrome"):ti,ab,kw OR ("Sicca Syndrome"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 551 |
| #7 | #5 or #6 | 551 |
| #8 | MeSH descriptor: [Lupus Erythematosus, Systemic] explode all trees | 837 |
| #9 | ("Systemic Lupus Erythematosus"):ti,ab,kw OR ("Lupus Erythematosus Disseminatus"):ti,ab,kw OR ("Libman-Sacks Disease"):ti,ab,kw OR ("Libman Sacks Disease"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 1375 |
| #10 | #8 or #9 | 1644 |
| #11 | MeSH descriptor: [Scleroderma, Systemic] explode all trees | 446 |
| #12 | ("Systemic Sclerosis"):ti,ab,kw OR ("Systemic Scleroderma"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 810 |
| #13 | (Systemic):ti,ab,kw AND (Scleroderma):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 657 |
| #14 | (Systemic):ti,ab,kw AND (Sclerosis):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 2101 |
| #15 | #11 or #12 or #13 or #14 | 2237 |
| #16 | #7 or #10 or #15 | 4269 |
| #17 | #16 and #4 | 433 |
| #18 | #17 with Cochrane L brary publication date from Mar 2016 to present | 171 |
| #19 | #18: Cochrane Reviews matching | 4 |

▪ **Choroby mięśni i tkanki łącznej – miastenia, zapalenie skórno-mięśniowe**

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 21.01.2019 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #1 | ((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) | 89739 |
| #2 | (((((review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])) AND systematic*[Title/Abstract])) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract]) OR "Meta Analysis"[Title/Abstract]) | 285431 |
| #3 | ((("Myasthenia Gravis"[Mesh]) OR ((("myasthenia gravis"[Title/Abstract]) OR gravis[Title/Abstract]))) OR ((("Dermatomyositis"[Mesh]) OR dermatomyositis[Title/Abstract])) | 27273 |
| #4 | (((((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) AND (((("Myasthenia Gravis"[Mesh]) OR ((("myasthenia gravis"[Title/Abstract]) OR gravis[Title/Abstract]))) OR ((("Dermatomyositis"[Mesh]) OR dermatomyositis[Title/Abstract])) | 990 |
| #5 | Search ((((((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) AND (((("Myasthenia Gravis"[Mesh]) OR ((("myasthenia gravis"[Title/Abstract]) OR gravis[Title/Abstract]))) OR ((("Dermatomyositis"[Mesh]) OR dermatomyositis[Title/Abstract]))) AND (((review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])) AND systematic*[Title/Abstract])) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract]) OR "Meta Analysis"[Title/Abstract])) Filters: Publication date from 2016/03/01 | 3 |
| #6 | Search ((((((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) AND (((("Myasthenia Gravis"[Mesh]) OR ((("myasthenia gravis"[Title/Abstract]) OR gravis[Title/Abstract]))) OR ((("Dermatomyositis"[Mesh]) OR dermatomyositis[Title/Abstract]))) Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Publication date from 2016/03/01 | 2 |
| #7 | #5 OR #6 | 3 |

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 22.01.2019 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #1 | exp azathioprine/ | 101805 |
| #2 | exp cyclophosphamide/ | 253963 |
| #3 | Azathioprine.ab,kf,ti. | 44800 |
| #4 | Azathioprinum.ab,kf,ti. | 4 |
| #5 | Cyclophosphamide.ab,kf,ti. | 125339 |
| #6 | Cyclophosphamidum.ab,kf,ti. | 22 |
| #7 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 | 383420 |
| #8 | "systematic review".ab,kf,ti. | 327174 |
| #9 | "systematic* ".ab,kf,ti. | 995277 |
| #10 | "review* ".ab,kf,ti. | 4919973 |
| #11 | 9 and 10 | 468048 |
| #12 | 8 or 11 | 468048 |
| #13 | (metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ab,kf,ti. | 334406 |
| #14 | exp meta analysis/ | 252746 |
| #15 | 13 or 14 | 407009 |
| #16 | 12 or 15 | 718683 |
| #17 | exp myasthenia gravis/ | 34372 |
| #18 | "myasthenia gravis".ab,kf,ti. | 33901 |

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|-----------------------------|-----------------|
| #19 | gravis.ab,kf,ti. | 34820 |
| #20 | exp dermatomyositis/ | 21177 |
| #21 | dermatomyositis.ab,kf,ti. | 22428 |
| #22 | 17 or 18 or 19 or 20 or 21 | 70619 |
| #23 | 7 and 22 | 6074 |
| #24 | 16 and 23 | 90 |
| #25 | 24 and 2016:2020.(sa_year). | 20 |

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 22.01.2019 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| #1 | MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees | 1160 |
| #2 | MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees | 4950 |
| #3 | (Azathioprinum):ti,ab,kw OR (Azathioprine):ti,ab,kw OR (Cyclophosphamide):ti,ab,kw OR (Cyclophosphamidum):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 12768 |
| #4 | #1 or #2 or #3 | 13132 |
| #5 | MeSH descriptor: [Myasthenia Gravis] explode all trees | 158 |
| #6 | ("myasthenia gravis"):ti,ab,kw OR (gravis):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 422 |
| #7 | MeSH descriptor: [Dermatomyositis] explode all trees | 70 |
| #8 | (Dermatomyositis):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 211 |
| #9 | #5 or #6 or #7 or #8 | 631 |
| #10 | #4 and #9 | 69 |
| #11 | #10 with Cochrane L brary publication date from Mar 2016 to present | 29 |
| #12 | Cochrane Reviews matching on #11 | 1 |

▪ **Choroby jelit – wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohn'a**

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 21.01.2019 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #1 | ((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) | 89739 |
| #2 | (((((review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])) AND systematic*[Title/Abstract])) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract]) OR "Meta Analysis"[Title/Abstract]) | 285431 |
| #3 | (((((("Inflammatory Bowel Diseases"[Mesh]) OR "Inflammatory Bowel Disease"[Title/Abstract])) OR (((("Crohn Disease"[Mesh]) OR crohn[Title/Abstract]) OR "crohn disease"[Title/Abstract]))) | 89681 |
| #4 | (((((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) AND (((("Inflammatory Bowel Diseases"[Mesh]) OR "Inflammatory Bowel Disease"[Title/Abstract])) OR (((("Crohn Disease"[Mesh]) OR crohn[Title/Abstract]) OR "crohn disease"[Title/Abstract]))) | 3319 |
| #5 | ((((((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) AND (((("Inflammatory Bowel Diseases"[Mesh]) OR "Inflammatory Bowel Disease"[Title/Abstract])) OR (((("Crohn Disease"[Mesh]) OR crohn[Title/Abstract]) OR "crohn disease"[Title/Abstract]))) AND ((((((review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])) AND systematic*[Title/Abstract])) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract]) OR "Meta Analysis"[Title/Abstract]))) Filters: Publication date from 2016/03/01 | 12 |
| #6 | (((((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR | 11 |

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| | ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) AND (((("Inflammatory Bowel Diseases"[Mesh]) OR "Inflammatory Bowel Disease"[Title/Abstract]) OR ((("Crohn Disease"[Mesh]) OR crohn[Title/Abstract]) OR "crohn disease"[Title/Abstract]))) Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Publication date from 2016/03/01 | |
| #7 | #5 OR #6 | 13 |

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 22.01.2019 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #1 | exp azathioprine/ | 101805 |
| #2 | exp cyclophosphamide/ | 253963 |
| #3 | Azathioprine.ab,kf,ti. | 44800 |
| #4 | Azathioprinum.ab,kf,ti. | 4 |
| #5 | Cyclophosphamide.ab,kf,ti. | 125339 |
| #6 | Cyclophosphamidum.ab,kf,ti. | 22 |
| #7 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 | 383420 |
| #8 | "systematic review".ab,kf,ti. | 327174 |
| #9 | "systematic* ".ab,kf,ti. | 995277 |
| #10 | "review* ".ab,kf,ti. | 4919973 |
| #11 | 9 and 10 | 468048 |
| #12 | 8 or 11 | 468048 |
| #13 | (metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ab,kf,ti. | 334406 |
| #14 | exp meta analysis/ | 252746 |
| #15 | 13 or 14 | 407009 |
| #16 | 12 or 15 | 718683 |
| #17 | exp inflammatory bowel disease/ | 206099 |
| #18 | "Inflammatory Bowel Disease".ab,kf,ti. | 115721 |
| #19 | exp Crohn disease/ | 118885 |
| #20 | "Crohn Disease".ab,kf,ti. | 9989 |
| #21 | 17 or 18 or 19 or 20 | 258949 |
| #22 | 7 and 21 | 19373 |
| #23 | 16 and 22 | 665 |
| #24 | 23 and 2016:2020.(sa_year). | 92 |

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 22.01.2019 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| #1 | MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees | 1160 |
| #2 | MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees | 4950 |
| #3 | (Azathioprinum):ti,ab,kw OR (Azathioprine):ti,ab,kw OR (Cyclophosphamide):ti,ab,kw OR (Cyclophosphamidum):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 12768 |
| #4 | #1 or #2 or #3 | 13132 |
| #5 | MeSH descriptor: [Inflammatory Bowel Diseases] explode all trees | 2772 |
| #6 | MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees | 1353 |
| #7 | ("Inflammatory Bowel Disease"):ti,ab,kw OR ("Crohn Disease"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 4532 |

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #8 | #5 or #6 or #7 | 5480 |
| #9 | #4 and #8 | 453 |
| #10 | #9 with Cochrane Library publication date from Mar 2016 to present | 218 |
| #11 | Cochrane Reviews matching on #10 | 4 |

- **Choroby wątroby – pierwotna marskość żółciowa wątroby, pierwotne stwardniejące zapalenie dróg żółciowych, autoimmunologiczne zapalenie wątroby**

Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 21.01.2019 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #1 | ((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) | 89739 |
| #2 | (((((review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])) AND systematic*[Title/Abstract])) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract]) OR "Meta Analysis"[Title/Abstract]) | 285431 |
| #3 | ((((((("Sclerosing Cholangitides"[Title/Abstract]) OR "Sclerosing Cholangitis"[Title/Abstract]) OR "Sclerosing Cholangiitides"[Title/Abstract]) OR "Sclerosing Cholangiitis" [Title/Abstract]) OR "Primary Sclerosing Cholangitis"[Title/Abstract]) OR "Primary Sclerosing Cholangitides"[Title/Abstract]) OR "Cholangitis, Sclerosing"[Mesh]) OR ((("Liver Cirrhosis, Biliary"[Mesh]) OR "primary biliary cirrhosis"[Title/Abstract]) OR ((("Hepatitis, Autoimmune"[Mesh]) OR (((("Autoimmune Hepatitides"[Title/Abstract]) OR "Autoimmune Hepatitis"[Title/Abstract]) OR "Autoimmune Chronic Hepatitis"[Title/Abstract]) OR "Autoimmune Chronic Hepatitides" [Title/Abstract]))) | 19476 |
| #4 | ((((((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) AND (((((((("Sclerosing Cholangitides"[Title/Abstract]) OR "Sclerosing Cholangitis" [Title/Abstract]) OR "Sclerosing Cholangiitides"[Title/Abstract]) OR "Sclerosing Cholangiitis"[Title/Abstract]) OR "Primary Sclerosing Cholangitis"[Title/Abstract]) OR "Primary Sclerosing Cholangitides"[Title/Abstract]) OR "Cholangitis, Sclerosing"[Mesh]) OR ((("Liver Cirrhosis, Biliary"[Mesh]) OR "primary biliary cirrhosis"[Title/Abstract]) OR ((("Hepatitis, Autoimmune"[Mesh]) OR (((("Autoimmune Hepatitides"[Title/Abstract]) OR "Autoimmune Hepatitis"[Title/Abstract]) OR "Autoimmune Chronic Hepatitis"[Title/Abstract]) OR "Autoimmune Chronic Hepatitides"[Title/Abstract]))) | 883 |
| #5 | ((((((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) AND (((((((("Sclerosing Cholangitides"[Title/Abstract]) OR "Sclerosing Cholangitis" [Title/Abstract]) OR "Sclerosing Cholangiitides"[Title/Abstract]) OR "Sclerosing Cholangiitis"[Title/Abstract]) OR "Primary Sclerosing Cholangitis"[Title/Abstract]) OR "Primary Sclerosing Cholangitides"[Title/Abstract]) OR "Cholangitis, Sclerosing"[Mesh]) OR ((("Liver Cirrhosis, Biliary"[Mesh]) OR "primary biliary cirrhosis"[Title/Abstract]) OR ((("Hepatitis, Autoimmune"[Mesh]) OR (((("Autoimmune Hepatitides"[Title/Abstract]) OR "Autoimmune Hepatitis"[Title/Abstract]) OR "Autoimmune Chronic Hepatitis"[Title/Abstract]) OR "Autoimmune Chronic Hepatitides"[Title/Abstract]))) AND ((((((review*[Title/Abstract]) OR "Review"[Publication Type])) AND systematic*[Title/Abstract])) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract]) OR "Meta Analysis"[Title/Abstract])) Filters: Publication date from 2016/03/01 | 6 |
| #6 | ((((((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) AND (((((((("Sclerosing Cholangitides"[Title/Abstract]) OR "Sclerosing Cholangitis" [Title/Abstract]) OR "Sclerosing Cholangiitides"[Title/Abstract]) OR "Sclerosing Cholangiitis"[Title/Abstract]) OR "Primary Sclerosing Cholangitis"[Title/Abstract]) OR "Primary Sclerosing Cholangitides"[Title/Abstract]) OR "Cholangitis, Sclerosing"[Mesh]) OR ((("Liver Cirrhosis, Biliary"[Mesh]) OR "primary biliary cirrhosis"[Title/Abstract]) OR ((("Hepatitis, Autoimmune"[Mesh]) OR (((("Autoimmune Hepatitides"[Title/Abstract]) OR "Autoimmune Hepatitis"[Title/Abstract]) OR "Autoimmune Chronic Hepatitis"[Title/Abstract]) OR "Autoimmune Chronic Hepatitides"[Title/Abstract]))) Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Publication date from 2016/03/01 | 6 |
| #7 | #5 OR #6 | 6 |

Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 22.01.2019 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #1 | exp azathioprine/ | 101805 |
| #2 | exp cyclophosphamide/ | 253963 |
| #3 | Azathioprine.ab,kf,ti. | 44800 |
| #4 | Azathioprinum.ab,kf,ti. | 4 |
| #5 | Cyclophosphamide.ab,kf,ti. | 125339 |
| #6 | Cyclophosphamidum.ab,kf,ti. | 22 |
| #7 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 | 383420 |
| #8 | "systematic review".ab,kf,ti. | 327174 |
| #9 | "systematic* ".ab,kf,ti. | 995277 |
| #10 | "review* ".ab,kf,ti. | 4919973 |
| #11 | 9 and 10 | 468048 |
| #12 | 8 or 11 | 468048 |
| #13 | (metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ab,kf,ti. | 334406 |
| #14 | exp meta analysis/ | 252746 |
| #15 | 13 or 14 | 407009 |
| #16 | 12 or 15 | 718683 |
| #17 | exp sclerosing cholangitis/ | 7222 |
| #18 | "Sclerosing Cholangitides".ab,kf,ti. | 4 |
| #19 | "Sclerosing Cholangitis".ab,kf,ti. | 17131 |
| #20 | "Sclerosing Cholangiitides".ab,kf,ti. | 0 |
| #21 | "Sclerosing Cholangiitis".ab,kf,ti. | 5 |
| #22 | "Primary Sclerosing Cholangitis".ab,kf,ti. | 13515 |
| #23 | "Primary Sclerosing Cholangitides".ab,kf,ti. | 0 |
| #24 | 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 | 18929 |
| #25 | exp biliary cirrhosis/ | 19810 |
| #26 | "primary biliary cirrhosis".ab,kf,ti. | 19810 |
| #27 | 25 or 26 | 24636 |
| #28 | exp autoimmune hepatitis/ | 14003 |
| #29 | "Autoimmune Hepatitides".ab,kf,ti. | 9 |
| #30 | "Autoimmune Hepatitis".ab,kf,ti. | 16183 |
| #31 | "Autoimmune Chronic Hepatitis".ab,kf,ti. | 208 |
| #32 | "Autoimmune Chronic Hepatitides".ab,kf,ti. | 0 |
| #33 | 28 or 29 or 30 or 31 or 32 | 20187 |
| #34 | 24 or 27 or 33 | 56106 |
| #35 | 7 and 34 | 4629 |
| #36 | 16 and 35 | 76 |
| #37 | 36 and 2016:2020.(sa_year). | 20 |

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 22.01.2019 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| #1 | MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees | 1160 |
| #2 | MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees | 4950 |
| #3 | (Azathioprinum):ti,ab,kw OR (Azathioprine):ti,ab,kw OR (Cyclophosphamide):ti,ab,kw OR (Cyclophosphamidum):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 12768 |
| #4 | #1 or #2 or #3 | 13132 |
| #5 | MeSH descriptor: [Cholangitis, Sclerosing] explode all trees | 82 |
| #6 | ("Sclerosing Cholangitides"):ti,ab,kw OR ("Sclerosing Cholangitis"):ti,ab,kw OR ("Primary Sclerosing Cholangitis"):ti,ab,kw OR ("Primary Sclerosing Cholangitides"):ti,ab,kw OR ("Sclerosing Cholangiitis"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 242 |
| #7 | MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees | 287 |
| #8 | ("primary biliary cirrhosis"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 641 |
| #9 | MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees | 25 |
| #10 | ("Autoimmune Hepatitides"):ti,ab,kw OR ("Autoimmune Hepatitis"):ti,ab,kw OR ("Autoimmune Chronic Hepatitis"):ti,ab,kw OR ("Autoimmune Chronic Hepatitides"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 165 |
| #11 | #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 | 1004 |
| #12 | #4 and #11 | 68 |
| #13 | #12 with Cochrane L brary publication date from Mar 2016 to present | 22 |
| #14 | Cochrane Reviews matching on #13 | 1 |

▪ **Choroby tarczycy – choroba Gravesa-Basedowa, zapalenie tarczycy typu Hashimoto**

Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 21.01.2019 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| #1 | ((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) | 89739 |
| #2 | (((((review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])) AND systematic*[Title/Abstract])) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract]) OR "Meta Analysis"[Title/Abstract]) | 285431 |
| #3 | ((((((((((("Hashimoto Struma"[Title/Abstract]) OR "Hashimoto Thyroiditis"[Title/Abstract]) OR "Hashimoto Thyroiditides"[Title/Abstract]) OR "Hashimoto's Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Hashimoto Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Hashimoto's Syndromes"[Title/Abstract]) OR "Hashimotos Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Hashimoto's Struma"[Title/Abstract]) OR "Chronic Lymphocytic Thyroiditis"[Title/Abstract]) OR "Chronic Lymphocytic Thyroiditides"[Title/Abstract]) OR "Hashimoto's Disease"[Title/Abstract]) OR "Hashimotos Disease"[Title/Abstract]) OR "Hashimoto Disease"[Mesh])) OR ("Graves Disease"[Mesh]) OR ((graves OR basedow) AND disease))) | 24260 |
| #4 | ((((((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) AND (((((((((((("Hashimoto Struma"[Title/Abstract]) OR "Hashimoto Thyroiditis"[Title/Abstract]) OR "Hashimoto Thyroiditides"[Title/Abstract]) OR "Hashimoto's Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Hashimoto Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Hashimoto's Syndromes"[Title/Abstract]) OR "Hashimotos Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Hashimoto's Struma"[Title/Abstract]) OR "Chronic Lymphocytic Thyroiditis"[Title/Abstract]) OR "Chronic Lymphocytic Thyroiditides"[Title/Abstract]) OR "Hashimoto's Disease"[Title/Abstract]) OR "Hashimotos Disease"[Title/Abstract]) OR "Hashimoto Disease"[Mesh])) OR ("Graves Disease"[Mesh]) OR ((graves OR basedow) AND disease)))) | 145 |
| #5 | ((((((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) AND (((((((((((("Hashimoto Struma"[Title/Abstract]) OR "Hashimoto Thyroiditis"[Title/Abstract]) OR "Hashimoto Thyroiditides"[Title/Abstract]) OR "Hashimoto's Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Hashimoto Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Hashimoto's Syndromes"[Title/Abstract]) OR "Hashimotos Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Hashimoto's Struma"[Title/Abstract]) OR "Chronic Lymphocytic Thyroiditis"[Title/Abstract]) OR "Chronic Lymphocytic Thyroiditides"[Title/Abstract]) OR "Hashimoto's Disease"[Title/Abstract]) OR "Hashimotos Disease"[Title/Abstract]) OR "Hashimoto Disease"[Mesh])) OR ("Graves Disease"[Mesh]) OR ((graves OR basedow) AND disease)))) | 0 |

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| | basedow) AND disease)))))) AND ((((((review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])) AND systematic*[Title/Abstract])) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract]) OR "Meta Analysis"[Title/Abstract])) Filters: Publication date from 2016/03/01 | |
| #6 | (((((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract])) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract])))) AND (((((((((((("Hashimoto Struma"[Title/Abstract]) OR "Hashimoto Thyroiditis"[Title/Abstract]) OR "Hashimoto Thyroiditides"[Title/Abstract]) OR "Hashimoto's Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Hashimoto Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Hashimoto's Syndromes"[Title/Abstract]) OR "Hashimotos Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Hashimoto's Struma"[Title/Abstract]) OR "Chronic Lymphocytic Thyroiditis"[Title/Abstract]) OR "Chronic Lymphocytic Thyroiditides"[Title/Abstract]) OR "Hashimoto's Disease"[Title/Abstract]) OR "Hashimotos Disease"[Title/Abstract]) OR "Hashimoto Disease"[Mesh])) OR ("Graves Disease"[Mesh]) OR ((graves OR basedow) AND disease)))))) Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Publication date from 2016/03/01 | 0 |
| #7 | #5 OR #6 | 0 |

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 22.01.2019 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #1 | exp azathioprine/ | 101805 |
| #2 | exp cyclophosphamide/ | 253963 |
| #3 | Azathioprine.ab,kf,ti. | 44800 |
| #4 | Azathioprinum.ab,kf,ti. | 4 |
| #5 | Cyclophosphamide.ab,kf,ti. | 125339 |
| #6 | Cyclophosphamidum.ab,kf,ti. | 22 |
| #7 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 | 383420 |
| #8 | "systematic review".ab,kf,ti. | 327174 |
| #9 | "systematic* ".ab,kf,ti. | 995277 |
| #10 | "review* ".ab,kf,ti. | 4919973 |
| #11 | 9 and 10 | 468048 |
| #12 | 8 or 11 | 468048 |
| #13 | (metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ab,kf,ti. | 334406 |
| #14 | exp meta analysis/ | 252746 |
| #15 | 13 or 14 | 407009 |
| #16 | 12 or 15 | 718683 |
| #17 | exp Graves disease/ | 35027 |
| #18 | "Graves Disease".ab,kf,ti. | 28251 |
| #19 | exp Hashimoto disease/ | 13745 |
| #20 | "Hashimoto Disease".ab,kf,ti. | 379 |
| #21 | "Hashimoto Struma".ab,kf,ti. | 8 |
| #22 | "Hashimoto Thyroiditis".ab,kf,ti. | 2531 |
| #23 | "Hashimoto Thyroiditides".ab,kf,ti. | 0 |
| #24 | "Hashimoto's Syndrome".ab,kf,ti. | 2 |
| #25 | "Hashimoto Syndrome".ab,kf,ti. | 0 |
| #26 | "Chronic Lymphocytic Thyroiditis".ab,kf,ti. | 974 |
| #27 | "Chronic Lymphocytic Thyroiditides".ab,kf,ti. | 2 |
| #28 | "Hashimoto's Disease".ab,kf,ti. | 1819 |
| #29 | "Hashimotos Disease".ab,kf,ti. | 1819 |

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #30 | Hashimoto.ab,kf,ti. | 4677 |
| #31 | 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 | 57988 |
| #32 | 7 and 31 | 874 |
| #33 | 16 and 32 | 9 |
| #34 | 33 and 2016:2020.(sa_year). | 3 |

Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 22.01.2019 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| #1 | MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees | 1160 |
| #2 | MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees | 4950 |
| #3 | (Azathioprinum):ti,ab,kw OR (Azathioprine):ti,ab,kw OR (Cyclophosphamide):ti,ab,kw OR (Cyclophosphamidum):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 12768 |
| #4 | #1 or #2 or #3 | 13132 |
| #5 | MeSH descriptor: [Graves Disease] explode all trees | 385 |
| #6 | (graves):ti,ab,kw OR (basedow):ti,ab,kw AND (disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 3010 |
| #7 | MeSH descriptor: [Hashimoto Disease] explode all trees | 36 |
| #8 | ("Hashimoto Disease"):ti,ab,kw OR ("Hashimoto Thyroiditides"):ti,ab,kw OR ("Hashimoto Syndrome"):ti,ab,kw OR ("Chronic Lymphocytic Thyroiditis"):ti,ab,kw OR ("Hashimoto Struma"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 124 |
| #9 | #5 or #6 or #7 or #8 | 3119 |
| #10 | #4 and #9 | 49 |
| #11 | #10 with Cochrane L brary publication date from Mar 2016 to present | 12 |
| #12 | Cochrane Reviews matching on #11 | 10 |

▪ **Choroby układu nerwowego – zespół Guillaína-Barrego**

Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 21.01.2019 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #1 | ((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) | 89739 |
| #2 | (((((review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])) AND systematic*[Title/Abstract])) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract]) OR "Meta Analysis"[Title/Abstract]) | 285431 |
| #3 | ((((((("Guillain Barre Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Guillain-Barré Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Guillain Barré Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Acute Infectious Polyneuritis"[Title/Abstract]) OR "Guillaine-Barre Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Guillain Barre Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Guillaine Barre Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Acute Autoimmune Neuropathy"[Title/Abstract]) OR "Acute Autoimmune Neuropathies"[Title/Abstract]) OR "Guillain-Barre Syndrome"[Mesh] | 9394 |
| #4 | (((((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) AND ((("Guillain-Barre Syndrome"[Mesh]) OR (((((((("Guillain Barre Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Guillain-Barré Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Guillaine-Barre Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Acute Infectious Polyneuritis"[Title/Abstract]) OR "Guillaine-Barre Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Guillaine Barre Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Acute Autoimmune Neuropathy"[Title/Abstract]) OR "Acute Autoimmune Neuropathies"[Title/Abstract]) OR "Guillain-Barre Syndrome"[Mesh]))) | 61 |
| #5 | ((((((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) AND ((("Guillain-Barre Syndrome"[Mesh]) OR (((((((("Guillain Barre Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Guillain-Barré Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Guillain Barré Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Acute Infectious Polyneuritis"[Title/Abstract]) OR "Guillaine-Barre Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Guillaine Barre Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Acute Autoimmune Neuropathy"[Title/Abstract]) OR "Acute Autoimmune Neuropathies"[Title/Abstract]) OR "Guillain-Barre Syndrome"[Mesh]))) | 0 |

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| | Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Guillain Barre Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Acute Autoimmune Neuropathy"[Title/Abstract]) OR "Acute Autoimmune Neuropathies"[Title/Abstract]) OR "Guillain-Barre Syndrome"[Mesh])) AND ((((((review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])) AND systematic*[Title/Abstract])) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR Meta- Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract]) OR "Meta Analysis"[Title/Abstract])) | |
| #6 | (((((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) AND ((("Guillain-Barre Syndrome"[Mesh]) OR (((((((("Guillain Barre Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Guillain-Barré Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Guillain Barré Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Acute Infectious Polyneuritis"[Title/Abstract]) OR "Guillain-Barre Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Guillain Barre Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Acute Autoimmune Neuropathy"[Title/Abstract]) OR "Acute Autoimmune Neuropathies"[Title/Abstract]) OR "Guillain-Barre Syndrome"[Mesh])) Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Publication date from 2016/03/01 | 0 |
| #7 | #5 OR #6 | 0 |

Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 22.01.2019 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #1 | exp azathioprine/ | 101805 |
| #2 | exp cyclophosphamide/ | 253963 |
| #3 | Azathioprine.ab,kf,ti. | 44800 |
| #4 | Azathioprinum.ab,kf,ti. | 4 |
| #5 | Cyclophosphamide.ab,kf,ti. | 125339 |
| #6 | Cyclophosphamidum.ab,kf,ti. | 22 |
| #7 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 | 383420 |
| #8 | "systematic review".ab,kf,ti. | 327174 |
| #9 | "systematic* ".ab,kf,ti. | 995277 |
| #10 | "review* ".ab,kf,ti. | 4919973 |
| #11 | 9 and 10 | 468048 |
| #12 | 8 or 11 | 468048 |
| #13 | (metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ab,kf,ti. | 334406 |
| #14 | exp meta analysis/ | 252746 |
| #15 | 13 or 14 | 407009 |
| #16 | 12 or 15 | 718683 |
| #17 | exp Guillain Barre syndrome/ | 18176 |
| #18 | "Guillain Barre Syndrome".ab,kf,ti. | 21111 |
| #19 | "Guillain-Barre Syndrome".ab,kf,ti. | 21111 |
| #20 | "Acute Infectious Polyneuritis".ab,kf,ti. | 21 |
| #21 | "Acute Autoimmune Neuropathy".ab,kf,ti. | 8 |
| #22 | 17 or 18 or 19 or 20 or 21 | 27995 |
| #23 | 7 and 22 | 774 |
| #24 | 16 and 23 | 23 |
| #25 | 24 and 2016:2020.(sa_year). | 1 |

Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 22.01.2019 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| #1 | MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees | 1160 |
| #2 | MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees | 4950 |

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| #3 | (Azathioprinum):ti,ab,kw OR (Azathioprine):ti,ab,kw OR (Cyclophosphamide):ti,ab,kw OR (Cyclophosphamidum):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 12768 |
| #4 | #1 or #2 or #3 | 13132 |
| #5 | MeSH descriptor: [Guillain-Barre Syndrome] explode all trees | 50 |
| #6 | ("Guillain-Barre Syndrome"):ti,ab,kw OR ("Guillain Barre Syndrome"):ti,ab,kw OR ("Acute Infectious Polyneuritis"):ti,ab,kw OR ("Acute Autoimmune Neuropathy"):ti,ab,kw OR ("Guillain Barré Syndrome"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 259 |
| #7 | #5 or #6 | 259 |
| #8 | #4 and #7 | 8 |
| #9 | #8 with Cochrane Library publication date from Mar 2016 to present | 4 |
| #10 | Cochrane Reviews matching on #9 | 0 |

▪ **Choroby nerek i nadnerczy – choroba Addisona, zespół Goodpasture'a**

Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 21.01.2019 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| #1 | ((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) | 89739 |
| #2 | (((((review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])) AND systematic*[Title/Abstract])) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract]) OR "Meta Analysis"[Title/Abstract]) | 285431 |
| #3 | ((((((("Primary Adrenal Insufficiency"[Title/Abstract]) OR "Primary Hypoadrenalism"[Title/Abstract]) OR "Addison's Disease"[Title/Abstract]) OR "Addison Disease"[Title/Abstract]) OR "Primary Adrenocortical Insufficiency"[Title/Abstract]) OR "Primary Adrenocortical Insufficiencies"[Title/Abstract]) OR "Addison Disease"[Mesh]) OR (((((((("Anti Glomerular Basement Membrane Disease"[Title/Abstract]) OR "Anti-GBM Disease"[Title/Abstract]) OR "Anti GBM Disease"[Title/Abstract]) OR "Lung Purpura with Nephritis"[Title/Abstract]) OR "Goodpasture's Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Goodpastures Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Anti-Glomerular Basement Membrane Disease"[Mesh]) | 8210 |
| #4 | ((((((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) AND (((((((("Primary Adrenal Insufficiency"[Title/Abstract]) OR "Primary Hypoadrenalism"[Title/Abstract]) OR "Addison's Disease"[Title/Abstract]) OR "Addison Disease"[Title/Abstract]) OR "Primary Adrenocortical Insufficiency"[Title/Abstract]) OR "Primary Adrenocortical Insufficiencies"[Title/Abstract]) OR "Addison Disease"[Mesh]) OR (((((((("Anti Glomerular Basement Membrane Disease"[Title/Abstract]) OR "Anti-GBM Disease"[Title/Abstract]) OR "Anti GBM Disease"[Title/Abstract]) OR "Lung Purpura with Nephritis"[Title/Abstract]) OR "Goodpasture's Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Goodpastures Syndrome" [Title/Abstract]) OR "Goodpasture Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Anti-Glomerular Basement Membrane Disease"[Mesh]) | 244 |
| #5 | Search (((((((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) AND (((((((("Primary Adrenal Insufficiency"[Title/Abstract]) OR "Primary Hypoadrenalism"[Title/Abstract]) OR "Addison's Disease"[Title/Abstract]) OR "Addison Disease"[Title/Abstract]) OR "Primary Adrenocortical Insufficiency"[Title/Abstract]) OR "Primary Adrenocortical Insufficiencies"[Title/Abstract]) OR "Addison Disease"[Mesh]) OR (((((((("Anti Glomerular Basement Membrane Disease"[Title/Abstract]) OR "Anti-GBM Disease"[Title/Abstract]) OR "Anti GBM Disease"[Title/Abstract]) OR "Lung Purpura with Nephritis"[Title/Abstract]) OR "Goodpasture's Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Goodpastures Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Goodpasture Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Anti-Glomerular Basement Membrane Disease"[Mesh])) AND ((((((review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])) AND systematic*[Title/Abstract])) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract]) OR "Meta Analysis"[Title/Abstract])) Filters: Publication date from 2016/03/01 | 0 |
| #6 | ((((((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) AND (((((((("Primary Adrenal Insufficiency"[Title/Abstract]) OR "Primary Hypoadrenalism"[Title/Abstract]) OR "Addison's Disease"[Title/Abstract]) OR "Addison Disease"[Title/Abstract]) OR "Primary Adrenocortical Insufficiency"[Title/Abstract]) OR "Primary Adrenocortical Insufficiencies"[Title/Abstract]) OR "Addison Disease"[Mesh]) OR (((((((("Anti Glomerular | 0 |

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| | Basement Membrane Disease"[Title/Abstract]) OR "Anti-GBM Disease"[Title/Abstract]) OR "Anti GBM Disease"[Title/Abstract]) OR "Lung Purpura with Nephritis"[Title/Abstract]) OR "Goodpasture's Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Goodpastures Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Goodpasture Syndrome"[Title/Abstract]) OR "Anti-Glomerular Basement Membrane Disease"[Mesh])) Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Publication date from 2016/03/01 | |
| #7 | #5 OR #6 | 0 |

Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 22.01.2019 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #1 | exp azathioprine/ | 101805 |
| #2 | exp cyclophosphamide/ | 253963 |
| #3 | Azathioprine.ab,kf,ti. | 44800 |
| #4 | Azathioprinum.ab,kf,ti. | 4 |
| #5 | Cyclophosphamide.ab,kf,ti. | 125339 |
| #6 | Cyclophosphamidum.ab,kf,ti. | 22 |
| #7 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 | 383420 |
| #8 | "systematic review".ab,kf,ti. | 327174 |
| #9 | "systematic* ".ab,kf,ti. | 995277 |
| #10 | "review* ".ab,kf,ti. | 4919973 |
| #11 | 9 and 10 | 468048 |
| #12 | 8 or 11 | 468048 |
| #13 | (metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ab,kf,ti. | 334406 |
| #14 | exp meta analysis/ | 252746 |
| #15 | 13 or 14 | 407009 |
| #16 | 12 or 15 | 718683 |
| #17 | exp Addison disease/ | 9140 |
| #18 | "Primary Adrenal Insufficiency".ab,kf,ti. | 1484 |
| #19 | "Primary Hypoadrenalism".ab,kf,ti. | 49 |
| #20 | "Addison's Disease".ab,kf,ti. | 7070 |
| #21 | "Primary Adrenocortical Insufficiency".ab,kf,ti. | 218 |
| #22 | "Addiso* Disease ".ab,kf,ti. | 7673 |
| #23 | exp glomerulonephritis/ | 90306 |
| #24 | "Anti-Glomerular Basement Membrane Disease".ab,kf,ti. | 497 |
| #25 | "Anti-GBM Disease".ab,kf,ti. | 898 |
| #26 | "Lung Purpura with Nephritis".ab,kf,ti. | 5 |
| #27 | "Goodpasture's Syndrome".ab,kf,ti. | 1814 |
| #28 | "Goodpastures Syndrome".ab,kf,ti. | 1814 |
| #29 | 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 | 103669 |
| #30 | 7 and 29 | 9553 |
| #31 | 16 and 30 | 180 |
| #32 | 31 and 2016:2020.(sa_year). | 32 |

Tabela 33. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 22.01.2019 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #1 | MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees | 1160 |
| #2 | MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees | 4950 |
| #3 | (Azathioprinum):ti,ab,kw OR (Azathioprine):ti,ab,kw OR (Cyclophosphamide):ti,ab,kw OR (Cyclophosphamidum):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 12768 |
| #4 | #1 or #2 or #3 | 13132 |
| #5 | MeSH descriptor: [Addison Disease] explode all trees | 53 |
| #6 | ("Addison Disease"):ti,ab,kw OR ("Primary Adrenal Insufficiency"):ti,ab,kw OR ("Primary Hypoadrenalism"):ti,ab,kw OR ("Addison's Disease"):ti,ab,kw OR ("Primary Adrenocortical Insufficiency"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 100 |
| #7 | MeSH descriptor: [Anti-Glomerular Basement Membrane Disease] explode all trees | 4 |
| #8 | ("Anti-Glomerular Basement Membrane Disease"):ti,ab,kw OR ("Anti-GBM Disease"):ti,ab,kw OR ("Lung Purpura with Nephritis"):ti,ab,kw OR ("Goodpasture's Syndrome"):ti,ab,kw OR ("Goodpasture Syndrome"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 17 |
| #9 | #5 or #6 or #7 or #8 | 120 |
| #10 | #4 and #9 | 4 |
| #11 | #10 with Cochrane L brary publication date from Mar 2016 to present | 2 |
| #12 | Cochrane Reviews matching on #11 | 0 |

▪ **Choroby żołądka - autoimmunologiczne zapalenia błony śluzowej żołądka**

Tabela 34. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 21.01.2019 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| #1 | ((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) | 89739 |
| #2 | (((((review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])) AND systematic*[Title/Abstract])) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract]) OR "Meta Analysis"[Title/Abstract])) | 285431 |
| #3 | ("Gastritis"[Mesh]) OR (((Gastritis[Title/Abstract]) OR gastritides[Title/Abstract])) AND autoimmun*[Title/Abstract] | 20325 |
| #4 | (((((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) AND ((("Gastritis"[Mesh]) OR (((Gastritis[Title/Abstract]) OR gastritides[Title/Abstract])) AND autoimmun*[Title/Abstract])) | 37 |
| #5 | ((((((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) AND ((("Gastritis"[Mesh]) OR (((Gastritis[Title/Abstract]) OR gastritides[Title/Abstract])) AND autoimmun*[Title/Abstract]))) AND ((((((review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])) AND systematic*[Title/Abstract])) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract]) OR "Meta Analysis"[Title/Abstract])) | 0 |
| #6 | (((((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) AND ((("Gastritis"[Mesh]) OR (((Gastritis[Title/Abstract]) OR gastritides[Title/Abstract])) AND autoimmun*[Title/Abstract])) Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis | 0 |
| #7 | #5 OR #6 | 0 |

Tabela 35. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 22.01.2019 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|-----------------------|-----------------|
| #1 | exp azathioprine/ | 101805 |
| #2 | exp cyclophosphamide/ | 253963 |

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #3 | Azathioprine.ab,kf,ti. | 44800 |
| #4 | Azathioprinum .ab,kf,ti. | 4 |
| #5 | Cyclophosphamide.ab,kf,ti. | 125339 |
| #6 | Cyclophosphamidum.ab,kf,ti. | 22 |
| #7 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 | 383420 |
| #8 | "systematic review".ab,kf,ti. | 327174 |
| #9 | "systematic* ".ab,kf,ti. | 995277 |
| #10 | "review* ".ab,kf,ti. | 4919973 |
| #11 | 9 and 10 | 468048 |
| #12 | 8 or 11 | 468048 |
| #13 | (metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ab,kf,ti. | 334406 |
| #14 | exp meta analysis/ | 252746 |
| #15 | 13 or 14 | 407009 |
| #16 | 12 or 15 | 718683 |
| #17 | exp gastritis/ | 82477 |
| #18 | gastritis.ab,kf,ti. | 54004 |
| #19 | gastritides.ab,kf,ti. | 47 |
| #20 | 18 or 19 | 54013 |
| #21 | "autoimmun*".ab,kf,ti. | 418328 |
| #22 | 20 and 21 | 2861 |
| #23 | 17 or 22 | 83397 |
| #24 | 7 and 23 | 1207 |
| #25 | 16 and 24 | 31 |
| #26 | 25 and 2016:2020.(sa_year). | 1 |

Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 22.01.2019 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| #1 | MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees | 1160 |
| #2 | MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees | 4950 |
| #3 | (Azathioprinum):ti,ab,kw OR (Azathioprine):ti,ab,kw OR (Cyclophosphamide):ti,ab,kw OR (Cyclophosphamidum):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 12768 |
| #4 | #1 or #2 or #3 | 13132 |
| #5 | MeSH descriptor: [Gastritis] explode all trees | 649 |
| #6 | (gastritis):ti,ab,kw OR (gastritides):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 2084 |
| #7 | (autoimmun*):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 3283 |
| #8 | #6 and #7 | 23 |
| #9 | #5 or #6 or #8 | 2084 |
| #10 | #4 and #9 | 16 |
| #11 | #10 with Cochrane L brary publication date from Mar 2016 to present | 5 |
| #12 | Cochrane Reviews matching on #11 | 0 |

▪ **Choroby skóry – bielactwo, pęcherzyca**

Tabela 37. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 21.01.2019 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| #1 | ((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) | 89863 |
| #2 | (((((review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])) AND systematic*[Title/Abstract])) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract]) OR "Meta Analysis"[Title/Abstract]) | 287323 |
| #3 | (((((("Pemphigus"[Mesh]) OR Pemphigus[Title/Abstract]) OR "pemphigus foliaceus"[Title/Abstract]) OR "pemphigus vulgaris" [Title/Abstract])) OR ((("Vitiligo"[Mesh]) OR vitiligo[Title/Abstract])) | 16723 |
| #4 | (((((("Pemphigus"[Mesh]) OR Pemphigus[Title/Abstract]) OR "pemphigus foliaceus"[Title/Abstract]) OR "pemphigus vulgaris"[Title/Abstract])) OR ((("Vitiligo"[Mesh]) OR vitiligo[Title/Abstract]))) AND (((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) | 584 |
| #5 | (((((((((("Pemphigus"[Mesh]) OR Pemphigus[Title/Abstract]) OR "pemphigus foliaceus"[Title/Abstract]) OR "pemphigus vulgaris"[Title/Abstract])) OR ((("Vitiligo"[Mesh]) OR vitiligo[Title/Abstract]))) AND (((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) AND ((((((review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])) AND systematic*[Title/Abstract])) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract]) OR "Meta Analysis"[Title/Abstract])))) Filters: Publication date from 2016/03/01 | 0 |
| #6 | (((((((((("Pemphigus"[Mesh]) OR Pemphigus[Title/Abstract]) OR "pemphigus foliaceus"[Title/Abstract]) OR "pemphigus vulgaris"[Title/Abstract])) OR ((("Vitiligo"[Mesh]) OR vitiligo[Title/Abstract]))) AND (((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Publication date from 2016/03/01 | 0 |
| #7 | #5 OR #6 | 0 |

Tabela 38. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 22.01.2019 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #1 | exp azathioprine/ | 87739 |
| #2 | exp cyclophosphamide/ | 202616 |
| #3 | Azathioprine.ab,kw,ti. | 24334 |
| #4 | Azathioprinum.ab,kw,ti. | 2 |
| #5 | Cyclophosphamide.ab,kw,ti. | 68606 |
| #6 | Cyclophosphamidum.ab,kw,ti. | 15 |
| #7 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 | 277673 |
| #8 | "systematic review".ab,kw,ti. | 155068 |
| #9 | "systematic* ".ab,kw,ti. | 485074 |
| #10 | "review* ".ab,kw,ti. | 2410081 |
| #11 | 9 and 10 | 223763 |
| #12 | 8 or 11 | 223763 |
| #13 | (metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ab,kw,ti. | 165176 |
| #14 | exp meta analysis/ | 157540 |
| #15 | 13 or 14 | 212863 |
| #16 | 12 or 15 | 358880 |
| #17 | exp vitiligo/ | 10672 |
| #18 | vitiligo.ab,kw,ti. | 8828 |

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|----------------------------------|-----------------|
| #19 | exp pemphigus/ | 11647 |
| #20 | pemphigus.ab,kw,ti. | 8928 |
| #21 | "pemphigus foliaceus".ab,kw,ti. | 1576 |
| #22 | "pemphigus vulgaris".ab,kw,ti. | 4309 |
| #23 | 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 | 24032 |
| #24 | 7 and 23 | 2432 |
| #25 | 16 and 24 | 39 |
| #26 | 25 and 2016:2020.(sa_year). | 4 |

Tabela 39. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 22.01.2019 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| #1 | MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees | 1159 |
| #2 | MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees | 4964 |
| #3 | (Azathioprinum):ti,ab,kw OR (Azathioprine):ti,ab,kw OR (Cyclophosphamide):ti,ab,kw OR (Cyclophosphamidum):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 11736 |
| #4 | #1 or #2 or #3 | 12098 |
| #5 | MeSH descriptor: [Vitiligo] explode all trees | 262 |
| #6 | (Vitiligo):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 622 |
| #7 | MeSH descriptor: [Pemphigus] explode all trees | 60 |
| #8 | (Pemphigus):ti,ab,kw OR ("pemphigus foliaceus"):ti,ab,kw OR ("pemphigus vulgaris"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 125 |
| #9 | #5 or #6 or #7 or #8 | 747 |
| #10 | #4 and #9 | 42 |
| #11 | #10 with Cochrane L brary publication date from Mar 2016 to present | 11 |
| #12 | Cochrane Reviews matching on #11 | 0 |

▪ **Choroby hematologiczne – małopłytkowość idiopatyczna, niedokrwistość autoimmunohemolityczna, niedokrwistość złośliwa**

Tabela 40. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 21.01.2019 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #1 | ((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) | 89739 |
| #2 | (((((review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])) AND systematic*[Title/Abstract])) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract]) OR "Meta Analysis"[Title/Abstract]) | 285431 |
| #3 | ((((((((((("Idiopathic Thrombocytopenic Purpura"[Title/Abstract]) OR "Idiopathic Thrombocytopenic Purpuras"[Title/Abstract]) OR "Immune Thrombocytopenic Purpura"[Title/Abstract]) OR "Immune Thrombocytopenic Purpuras"[Title/Abstract]) OR "Immune Thrombocytopenia"[Title/Abstract]) OR "Immune Thrombocytopenias"[Title/Abstract]) OR "Autoimmune Thrombocytopenia"[Title/Abstract]) OR "Autoimmune Thrombocytopenias"[Title/Abstract]) OR "Autoimmune Thrombocytopenic Purpura"[Title/Abstract]) OR "Autoimmune Thrombocytopenic Purpuras"[Title/Abstract]) OR "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh])) OR (((((Pernicious Anemia[Title/Abstract]) OR Addison's Anemia[Title/Abstract]) OR Addison Anemia[Title/Abstract]) OR Addisons Anemia[Title/Abstract]) OR "Anemia, Pernicious"[Mesh])) OR (((((((("Autoimmune Hemolytic Anemia"[Title/Abstract]) OR "Autoimmune Hemolytic Anemias"[Title/Abstract]) OR "Cold Agglutinin Disease"[Title/Abstract]) OR "Cold Agglutinin Diseases"[Title/Abstract]) OR "Cold Ant body Disease"[Title/Abstract]) OR "Cold Antibody Diseases"[Title/Abstract]) OR "Cold Antibody Hemolytic Anemia"[Title/Abstract]) OR "Idiopathic Autoimmune Hemolytic Anemia"[Title/Abstract]) OR "Acquired Autoimmune Hemolytic Anemia"[Title/Abstract]) OR "Anemia, Hemolytic, Autoimmune"[Mesh]) | 23272 |

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| #4 | <p>(((((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) AND (((((((("Idiopathic Thrombocytopenic Purpura"[Title/Abstract]) OR "Idiopathic Thrombocytopenic Purpuras"[Title/Abstract]) OR "Immune Thrombocytopenic Purpura"[Title/Abstract]) OR "Immune Thrombocytopenic Purpuras"[Title/Abstract]) OR "Immune Thrombocytopenia"[Title/Abstract]) OR "Immune Thrombocytopenias"[Title/Abstract]) OR "Autoimmune Thrombocytopenia"[Title/Abstract]) OR "Autoimmune Thrombocytopenias"[Title/Abstract]) OR "Autoimmune Thrombocytopenic Purpura"[Title/Abstract]) OR "Autoimmune Thrombocytopenic Purpuras"[Title/Abstract]) OR "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh])) OR (((("Pernicious Anemia"[Title/Abstract]) OR Addison's Anemia[Title/Abstract]) OR Addison Anemia[Title/Abstract]) OR Addison's Anemia[Title/Abstract]) OR "Anemia, Pernicious"[Mesh])) OR (((((((("Autoimmune Hemolytic Anemia"[Title/Abstract]) OR "Autoimmune Hemolytic Anemias"[Title/Abstract]) OR "Cold Agglutinin Disease"[Title/Abstract]) OR "Cold Agglutinin Diseases"[Title/Abstract]) OR "Cold Ant body Disease"[Title/Abstract]) OR "Cold Antibody Diseases"[Title/Abstract]) OR "Cold Antibody Hemolytic Anemia"[Title/Abstract]) OR "Idiopathic Autoimmune Hemolytic Anemia"[Title/Abstract]) OR "Acquired Autoimmune Hemolytic Anemia"[Title/Abstract]) OR "Anemia, Hemolytic, Autoimmune"[Mesh])</p> | 636 |
| #5 | <p>(((((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) AND (((((((("Idiopathic Thrombocytopenic Purpura"[Title/Abstract]) OR "Idiopathic Thrombocytopenic Purpuras"[Title/Abstract]) OR "Immune Thrombocytopenic Purpura"[Title/Abstract]) OR "Immune Thrombocytopenic Purpuras"[Title/Abstract]) OR "Immune Thrombocytopenia"[Title/Abstract]) OR "Immune Thrombocytopenias"[Title/Abstract]) OR "Autoimmune Thrombocytopenia"[Title/Abstract]) OR "Autoimmune Thrombocytopenias"[Title/Abstract]) OR "Autoimmune Thrombocytopenic Purpura"[Title/Abstract]) OR "Autoimmune Thrombocytopenic Purpuras"[Title/Abstract]) OR "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh])) OR (((("Pernicious Anemia"[Title/Abstract]) OR Addison's Anemia[Title/Abstract]) OR Addison Anemia[Title/Abstract]) OR Addison's Anemia[Title/Abstract]) OR "Anemia, Pernicious"[Mesh])) OR (((((((("Autoimmune Hemolytic Anemia"[Title/Abstract]) OR "Autoimmune Hemolytic Anemias"[Title/Abstract]) OR "Cold Agglutinin Disease"[Title/Abstract]) OR "Cold Agglutinin Diseases"[Title/Abstract]) OR "Cold Ant body Disease"[Title/Abstract]) OR "Cold Antibody Diseases"[Title/Abstract]) OR "Cold Antibody Hemolytic Anemia"[Title/Abstract]) OR "Idiopathic Autoimmune Hemolytic Anemia"[Title/Abstract]) OR "Acquired Autoimmune Hemolytic Anemia"[Title/Abstract]) OR "Anemia, Hemolytic, Autoimmune"[Mesh]) (((review"[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type]) AND systematic"[Title/Abstract])) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract]) OR "Meta Analysis"[Title/Abstract])) Filters: Publication date from 2016/03/01</p> | 0 |
| #6 | <p>(((((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) AND (((((((("Idiopathic Thrombocytopenic Purpura"[Title/Abstract]) OR "Idiopathic Thrombocytopenic Purpuras"[Title/Abstract]) OR "Immune Thrombocytopenic Purpura"[Title/Abstract]) OR "Immune Thrombocytopenic Purpuras"[Title/Abstract]) OR "Immune Thrombocytopenia"[Title/Abstract]) OR "Immune Thrombocytopenias"[Title/Abstract]) OR "Autoimmune Thrombocytopenia"[Title/Abstract]) OR "Autoimmune Thrombocytopenias"[Title/Abstract]) OR "Autoimmune Thrombocytopenic Purpura"[Title/Abstract]) OR "Autoimmune Thrombocytopenic Purpuras"[Title/Abstract]) OR "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh])) OR (((("Pernicious Anemia"[Title/Abstract]) OR Addison's Anemia[Title/Abstract]) OR Addison Anemia[Title/Abstract]) OR Addison's Anemia[Title/Abstract]) OR "Anemia, Pernicious"[Mesh])) OR (((((((("Autoimmune Hemolytic Anemia"[Title/Abstract]) OR "Autoimmune Hemolytic Anemias"[Title/Abstract]) OR "Cold Agglutinin Disease"[Title/Abstract]) OR "Cold Agglutinin Diseases"[Title/Abstract]) OR "Cold Antibody Disease"[Title/Abstract]) OR "Cold Ant body Diseases"[Title/Abstract]) OR "Cold Antibody Hemolytic Anemia"[Title/Abstract]) OR "Idiopathic Autoimmune Hemolytic Anemia"[Title/Abstract]) OR "Acquired Autoimmune Hemolytic Anemia"[Title/Abstract]) OR "Anemia, Hemolytic, Autoimmune"[Mesh]) Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Publication date from 2016/03/01</p> | 0 |
| #7 | #5 OR #6 | 0 |

Tabela 41. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 22.01.2019 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|-----------------------------|-----------------|
| #1 | exp azathioprine/ | 101805 |
| #2 | exp cyclophosphamide/ | 253963 |
| #3 | Azathioprine.ab,kf,ti. | 44800 |
| #4 | Azathioprinum.ab,kf,ti. | 4 |
| #5 | Cyclophosphamide.ab,kf,ti. | 125339 |
| #6 | Cyclophosphamidum.ab,kf,ti. | 22 |
| #7 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 | 383420 |

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #8 | "systematic review".ab,kf,ti. | 327174 |
| #9 | "systematic* ".ab,kf,ti. | 995277 |
| #10 | "review* ".ab,kf,ti. | 4919973 |
| #11 | 9 and 10 | 468048 |
| #12 | 8 or 11 | 468048 |
| #13 | (metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ab,kf,ti. | 334406 |
| #14 | exp meta analysis/ | 252746 |
| #15 | 13 or 14 | 407009 |
| #16 | 12 or 15 | 718683 |
| #17 | exp thrombocytopenic purpura/ | 46250 |
| #18 | "Idiopathic Thrombocytopenic Purpura".ab,kf,ti. | 10658 |
| #19 | "Immune Thrombocytopenic Purpura".ab,kf,ti. | 5434 |
| #20 | "Immune Thrombocytopenia".ab,kf,ti. | 9236 |
| #21 | "Autoimmune Thrombocytopenia".ab,kf,ti. | 1858 |
| #22 | "Autoimmune Thrombocytopenic Purpura".ab,kf,ti. | 1022 |
| #23 | exp pernicious anemia/ | 9597 |
| #24 | "Addison's Anemia".ab,kf,ti. | 7 |
| #25 | "Addison Anemia".ab,kf,ti. | 1 |
| #26 | "Addisons Anemia".ab,kf,ti. | 7 |
| #27 | "Pernicious Anemia".ab,kf,ti. | 5438 |
| #28 | exp autoimmune hemolytic anemia/ | 13474 |
| #29 | "Autoimmune Hemolytic Anemia".ab,kf,ti. | 73886 |
| #30 | "Cold Agglutinin Disease".ab,kf,ti. | 979 |
| #31 | "Cold Antibody Disease".ab,kf,ti. | 1 |
| #32 | "Cold Antibody Hemolytic Anemia".ab,kf,ti. | 2 |
| #33 | "Idiopathic Autoimmune Hemolytic Anemia".ab,kf,ti. | 92 |
| #34 | "Acquired Autoimmune Hemolytic Anemia".ab,kf,ti. | 47 |
| #35 | 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 | 80492 |
| #36 | 7 and 35 | 5567 |
| #37 | 16 and 36 | 66 |
| #38 | 36 and 2016:2020.(sa_year). | 11 |

Tabela 42. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 22.01.2019 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| #1 | MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees | 1160 |
| #2 | MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees | 4950 |
| #3 | (Azathioprinum):ti,ab,kw OR (Azathioprine):ti,ab,kw OR (Cyclophosphamide):ti,ab,kw OR (Cyclophosphamidum):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 12768 |
| #4 | #1 or #2 or #3 | 13132 |
| #5 | MeSH descriptor: [Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic] explode all trees | 225 |
| #6 | ("Idiopathic Thrombocytopenic Purpura"):ti,ab,kw OR ("Immune Thrombocytopenic Purpura"):ti,ab,kw OR ("Immune Thrombocytopenia"):ti,ab,kw AND ("Autoimmune Thrombocytopenia"):ti,ab,kw AND ("Autoimmune Thrombocytopenic Purpura"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 444 |

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| #7 | MeSH descriptor: [Anemia, Pernicious] explode all trees | 18 |
| #8 | ("Pernicious Anemia"):ti,ab,kw OR ("Addison's Anemia"):ti,ab,kw OR ("Addison Anemia"):ti,ab,kw AND ("Addisons Anemia"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 52 |
| #9 | MeSH descriptor: [Anemia, Hemolytic, Autoimmune] explode all trees | 10 |
| #10 | ("Autoimmune Hemolytic Anemia"):ti,ab,kw OR ("Cold Agglutinin Disease"):ti,ab,kw OR ("Cold Antibody Disease"):ti,ab,kw AND ("Cold Antibody Hemolytic Anemia"):ti,ab,kw AND ("Idiopathic Autoimmune Hemolytic Anemia"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 69 |
| #11 | #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 | 693 |
| #12 | #4 and #11 | 29 |
| #13 | #12 with Cochrane L brary publication date from Mar 2016 to present | 17 |
| #14 | Cochrane Reviews matching on #13 | 0 |

▪ **Choroby metaboliczne – cukrzyca typu 1**

Tabela 43. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 21.01.2019 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #1 | ((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) | 89739 |
| #2 | (((((review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])) AND systematic*[Title/Abstract])) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract]) OR "Meta Analysis"[Title/Abstract]) | 285431 |
| #3 | ((((((((((("Diabetes Mellitus, Type 1"[Title/Abstract]) OR "Type 1 Diabetes Mellitus"[Title/Abstract]) OR "Type 1 Diabetes"[Title/Abstract]) OR "Type I Diabetes Mellitus"[Title/Abstract]) OR "Type I Diabetes Mellitus"[Title/Abstract]) OR "Autoimmune Diabetes"[Title/Abstract]) OR "Insulin-Dependent Diabetes Mellitus"[Title/Abstract]) OR "IDDM"[Title/Abstract])) OR "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh])) | 92854 |
| #4 | (((((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) AND (((((((((((("Diabetes Mellitus, Type 1"[Title/Abstract]) OR "Type 1 Diabetes Mellitus"[Title/Abstract]) OR "Type 1 Diabetes"[Title/Abstract]) OR "Type I Diabetes Mellitus"[Title/Abstract]) OR "Type I Diabetes Mellitus"[Title/Abstract]) OR "Autoimmune Diabetes"[Title/Abstract]) OR "Insulin-Dependent Diabetes Mellitus"[Title/Abstract]) OR "IDDM"[Title/Abstract])) OR "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh])))) | 471 |
| #5 | ((((((((((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) AND (((((((((((("Diabetes Mellitus, Type 1"[Title/Abstract]) OR "Type 1 Diabetes Mellitus"[Title/Abstract]) OR "Type 1 Diabetes"[Title/Abstract]) OR "Type I Diabetes Mellitus"[Title/Abstract]) OR "Type I Diabetes Mellitus"[Title/Abstract]) OR "Autoimmune Diabetes"[Title/Abstract]) OR "Insulin-Dependent Diabetes Mellitus"[Title/Abstract]) OR "IDDM"[Title/Abstract])) OR "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh])))) AND ((((((review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])) AND systematic*[Title/Abstract])) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract]) OR "Meta Analysis"[Title/Abstract])))) Filters: Publication date from 2016/03/01 | 0 |
| #6 | (((((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) AND (((((((((((("Diabetes Mellitus, Type 1"[Title/Abstract]) OR "Type 1 Diabetes Mellitus"[Title/Abstract]) OR "Type 1 Diabetes"[Title/Abstract]) OR "Type I Diabetes Mellitus"[Title/Abstract]) OR "Type I Diabetes Mellitus"[Title/Abstract]) OR "Autoimmune Diabetes"[Title/Abstract]) OR "Insulin-Dependent Diabetes Mellitus"[Title/Abstract]) OR "IDDM"[Title/Abstract])) OR "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh])))) Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Publication date from 2016/03/01 | 0 |
| #7 | #5 OR #6 | 0 |

Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 22.01.2019 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #1 | exp azathioprine/ | 101805 |
| #2 | exp cyclophosphamide/ | 253963 |
| #3 | Azathioprine.ab,kf,ti. | 44800 |
| #4 | Azathioprinum.ab,kf,ti. | 4 |
| #5 | Cyclophosphamide.ab,kf,ti. | 125339 |
| #6 | Cyclophosphamidum.ab,kf,ti. | 22 |
| #7 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 | 383420 |
| #8 | "systematic review".ab,kf,ti. | 327174 |
| #9 | "systematic* ".ab,kf,ti. | 995277 |
| #10 | "review* ".ab,kf,ti. | 4919973 |
| #11 | 9 and 10 | 468048 |
| #12 | 8 or 11 | 468048 |
| #13 | (metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ab,kf,ti. | 334406 |
| #14 | exp meta analysis/ | 252746 |
| #15 | 13 or 14 | 407009 |
| #16 | 12 or 15 | 718683 |
| #17 | exp insulin dependent diabetes mellitus/ | 177257 |
| #18 | "Type 1 Diabetes Mellitus".ab,kf,ti. | 26727 |
| #19 | "Type 1 Diabetes".ab,kf,ti. | 103106 |
| #20 | "Type I Diabetes Mellitus".ab,kf,ti. | 4355 |
| #21 | "Type I Diabetes".ab,kf,ti. | 13036 |
| #22 | "Autoimmune Diabetes".ab,kf,ti. | 8175 |
| #23 | "Insulin-Dependent Diabetes Mellitus".ab,kf,ti. | 95895 |
| #24 | IDDM.ab,kf,ti. | 16320 |
| #25 | 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 | 243841 |
| #26 | 7 and 25 | 2110 |
| #27 | 16 and 26 | 18 |
| #28 | 26 and 2016:2020.(sa_year). | 1 |

Tabela 45. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 22.01.2019 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| #1 | MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees | 1160 |
| #2 | MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees | 4950 |
| #3 | (Azathioprinum):ti,ab,kw OR (Azathioprine):ti,ab,kw OR (Cyclophosphamide):ti,ab,kw OR (Cyclophosphamidum):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 12768 |
| #4 | #1 or #2 or #3 | 13132 |
| #5 | MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 1] explode all trees | 4699 |
| #6 | ("Autoimmune Diabetes"):ti,ab,kw OR ("Insulin-Dependent Diabetes Mellitus"):ti,ab,kw OR (IDDM):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 14372 |
| #7 | ("Diabetes Mellitus, Type 1"):ti,ab,kw OR ("Type 1 Diabetes Mellitus"):ti,ab,kw OR ("Type 1 Diabetes"):ti,ab,kw OR ("Type I Diabetes Mellitus"):ti,ab,kw OR ("Type I Diabetes"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 6951 |
| #8 | #5 or #6 or #7 | 18563 |

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #9 | #4 and #8 | 34 |
| #10 | #9 with Cochrane Library publication date from Mar 2016 to present | 6 |
| #11 | Cochrane Reviews matching on #10 | 0 |

▪ **Choroby neurologiczne – stwardnienie rozsiane**

Tabela 46. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 21.01.2019 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| #1 | ((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) | 89739 |
| #2 | (((((review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])) AND systematic*[Title/Abstract])) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract]) OR "Meta Analysis"[Title/Abstract]) | 285431 |
| #3 | ("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR (("Multiple Sclerosis"[Title/Abstract]) OR MS[Title/Abstract]) | 339224 |
| #4 | (((((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) AND ((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR ("Multiple Sclerosis"[Title/Abstract]) OR MS[Title/Abstract]))) | 1073 |
| #5 | ((((((((review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])) AND systematic*[Title/Abstract])) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract]) OR "Meta Analysis"[Title/Abstract])) AND (((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) AND ((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR ("Multiple Sclerosis"[Title/Abstract]) OR MS[Title/Abstract]))) Filters: Publication date from 2016/03/01 | 2 |
| #6 | Search (((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract]) OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR ((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) AND ((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR ("Multiple Sclerosis"[Title/Abstract]) OR MS[Title/Abstract])) Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Publication date from 2016/03/01 | 2 |
| #7 | #5 OR #6 | 2 |

Tabela 47. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 22.01.2019 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #1 | exp azathioprine/ | 101805 |
| #2 | exp cyclophosphamide/ | 253963 |
| #3 | Azathioprine.ab,kf,ti. | 44800 |
| #4 | Azathioprinum.ab,kf,ti. | 4 |
| #5 | Cyclophosphamide.ab,kf,ti. | 125339 |
| #6 | Cyclophosphamidum.ab,kf,ti. | 22 |
| #7 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 | 383420 |
| #8 | "systematic review".ab,kf,ti. | 327174 |
| #9 | "systematic* ".ab,kf,ti. | 995277 |
| #10 | "review* ".ab,kf,ti. | 4919973 |
| #11 | 9 and 10 | 468048 |
| #12 | 8 or 11 | 468048 |
| #13 | (metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ab,kf,ti. | 334406 |
| #14 | exp meta analysis/ | 252746 |
| #15 | 13 or 14 | 407009 |

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--------------------------------|-----------------|
| #16 | 12 or 15 | 718683 |
| #17 | exp multiple sclerosis/ | 169077 |
| #18 | "multiple sclerosis".ab,kf,ti. | 191861 |
| #19 | MS.ab,kf,ti. | 756069 |
| #20 | #17 or #18 or #19 | 871410 |
| #21 | #7 and #20 | 6424 |
| #22 | #16 and #21 | 173 |
| #23 | #22 and 2016:2020.(sa_year). | 21 |

Tabela 48. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 22.01.2019 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| #1 | MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees | 1160 |
| #2 | MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees | 4950 |
| #3 | (Azathioprinum):ti,ab,kw OR (Azathioprine):ti,ab,kw OR (Cyclophosphamide):ti,ab,kw OR (Cyclophosphamidum):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 12768 |
| #4 | #1 or #2 or #3 | 13132 |
| #5 | MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees | 2824 |
| #6 | ("Multiple Sclerosis"):ti,ab,kw OR (MS):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 17328 |
| #7 | #5 or #6 | 17328 |
| #8 | #4 and #7 | 209 |
| #9 | #8 with Cochrane Library publication date from Mar 2016 to present | 45 |
| #10 | Cochrane Reviews matching on #9 | 2 |