



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Azatiopryna

we wskazaniach:

nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 roku życia;
nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 roku życia;
zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 roku życia

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

Opracowanie nr: OT.4221.5.2021
(Aneks do opracowania nr: OT.4321.14.2018)

Data ukończenia: 23 września 2021 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	6
3.1. Nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia	6
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	6
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	6
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	6
4. Źródła.....	8
5. Załączniki.....	9
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	9
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	9

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr OT.4321.14.2018, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 354/2018 (z dnia 20 grudnia 2018 roku) w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej azatiopryna we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.:

- nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia;
- nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia;
- zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia.

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.

Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją produktów leczniczych Imuran oraz Azathioprine VIS jest zgodny ze zleceniem MZ.

Informacje dotyczące finansowania ocenianych technologii przedstawiono w rozdziale 5.1. *Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania.*

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 10 sierpnia 2021 roku, w ramach aktualizacji raportu nr OT.4321.14.2018 przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach internetowych następujących organizacji międzynarodowych zajmujących się ochroną zdrowia:

- Guidelines International Network,
- National Institute for Health and Clinical Excellence,
- National Health and Medical Research Council,
- Prescrire International,
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre,
- New Zealand Guidelines Group,
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network,
- TRIP Database,
- Agency for Healthcare Research and Quality,
- National Guideline Clearinghouse.

Donesień poszukiwano także na stronach polskich i zagranicznych organizacji zajmujących się tematyką gastroenterologiczną, angiologiczną oraz nefrologiczną, zarówno w języku polskim oraz angielskim. Za dolną datę odcięcia dla wyszukiwania przyjęto datę przeprowadzenia wyszukiwania dowodów z poprzedniego raportu (tj. 5 grudnia 2018 r.).

W zakresie praktyki klinicznej w leczeniu:

1. nefropatii IgA innej niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 r.ż.
2. zapalenia naczyń innym niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 r.ż.

nie odnaleziono bardziej aktualnych wytycznych klinicznych niż dokumenty przedstawione w opracowaniu nr OT.4321.14.2018. Dla wymienionych wskazań aktualne pozostają wcześniej opisane wytyczne.

Nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku

Odnaleziono aktualizujące wytyczne European Crohn's and Colitis Organization oraz European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition z 2021 r. odnoszące się do leczenia choroby Crohna u pacjentów pediatrycznych. Dodatkowo odnaleziono niemieckie wytyczne dotyczą zalecanego postępowania w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego z 2020 r.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja	Rekomendacja
<p>ECCO/ESPGHAN 2021 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczące postępowania medycznego w pediatrycznej chorobie Leśniowskiego-Crohna (ang. Crohn Disease, CD). Poniżej przedstawiono rekomendację dotyczącą leczenia tiopurynami.</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z aktywną postacią CD, <u>monoterapia tiopurynami nie powinna być stosowana w celu indukcji remisji</u>. Poziom dowodów: 4 Zgodność: 100%. • U pacjentów, którzy uzyskali remisję choroby, <u>tiopuryny (azatiopryna lub merkaptopuryna) mogą być stosowane w celu utrzymania remisji choroby</u>. Poziom dowodów: 3 Zgodność: 88%. <p>U pacjentów leczonych podtrzymująco tiopurynami, oznaczanie stężenia metabolitów (nukleotydów 6 tioguaniny [6-TGN] i 6-metylo-merkaptopuryny [6-MMP]) za pomocą TDM może ukierunkować postępowanie. Badanie metabolitów jest pomocne u pacjentów z suboptymalną odpowiedzią na leczenie, w ocenie cytopenii lub podwyższonego poziomu enzymów wątrobowych, w monitorowaniu przestrzegania zaleceń oraz optymalizacji dawkowania leków.</p> <p>Pacjenci z niską aktywnością metylotransferazy tiopurynowej (ang. thiopurine methyltransferase, TPMT) lub jej brakiem są narażeni na zwiększone ryzyko rozwoju ciężkiej, zagrażającej życiu mielotoksyczności tiopuryn, jeśli podawane są konwencjonalne dawki.</p> <p><i>Do oceny siły dowodów zastosowano kryteria Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (https://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf). Poziom dowodów obniżano, jeśli publikacja nie odnosiła się bezpośrednio do pytania PICO w odniesieniu do pacjentów, interwencji i wyników. Wyjątkiem od tej reguły była sytuacja, w której obserwacyjne badania pediatryczne potwierdzały wyniki badań z randomizacją u dorosłych. W tym przypadku nie obniżono oceny dowodów.</i></p>
<p>Dtsch Arztebl Int. 2020 (Niemcy)</p>	<p>Wytyczne odnoszą się do leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i dorosłych.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Tiopuryny mogą być stosowane w leczeniu steroidozależnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego</u>. Leczenie azatiopryną lub 6-merkaptopuryną na ogół nie daje efektu klinicznego do trzech miesięcy po rozpoczęciu leczenia, więc leczenie pomostowe z glikokortykoidami może być konieczne. • Jeśli remisja jest indukowana pod wpływem leczenia infliksymabem i azatiopryną, leczenie podtrzymujące remisję może być prowadzone albo tym skojarzeniem, lub też jednym z tych dwóch z tych dwóch leków (w zależności od tego, co pacjent przyjmował wcześniej). • <u>Jeśli remisja została wywołana przez cyklosporynę, azatiopryna może być użyta do leczenia podtrzymującego remisję</u> lub alternatywnie TNF przeciwciała TNF, wedolizumab, ustekinumab lub tofacitinib. <p><i>Nie przedstawiono stopniowania siły dowodów.</i></p>

Wnioski pochodzące z treści powyżej przedstawionych rekomendacji są spójne z dokumentami włączonymi do opracowania nr OT.4321.14.2018. Z wytycznych klinicznych wynika, że tiopuryny, wśród których wymienia się azatioprynę, są zalecane w podtrzymywaniu remisji nieswoistego zapalenia jelit. Wytyczne sugerują, że istotne jest badanie aktywności metylotransferazy tiopuryny (TPMT) przed wdrożeniem terapii oraz oznaczanie stężenia metabolitów w celu optymalizacji dawkowania leków.

Podsumowanie wytycznych klinicznych z poprzednich opracowań

Zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym

Odnalezione rekomendacje (EULAR 2009a, EULAR 2009b, Rutkowska-Sak 2012) stwierdzają, iż leczenie dzieci nie powinno różnić się od leczenia dorosłych (wyjątek choroba Kawasaki). Azatiopryna może być stosowana jako terapia wspomagająca w zapaleniach dużych naczyń lub jako terapia podtrzymująca w zapaleniach małych naczyń. Odnalezione wytyczne British Association of Dermatologists' stwierdzają, iż azatiopryna wykazuje skuteczność terapeutyczną w różnych zapaleniach naczyń i chorobie Bechet'a.

Źródło: AOTM-OT-434-12/2013

Nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym

Na podstawie odnalezionych rekomendacji (KDIGO 2012) można stwierdzić, iż leczenie nefropatii IgA może obejmować leczenie immunosupresyjne (cyklofosfamid, azatiopryna, MMF, cyklosporyna), jednakże nie rekomenduje się stosowania kortykosteroidów w połączeniu z cyklofosfamidem lub azatiopryną u pacjentów z IgN. Nie rekomenduje się również stosowania leczenia immunosupresyjnego u pacjentów z GFR<30ml/min/1,73 m² chyba, że występuje IgN z półksiężycami z szybko pogarszającymi się funkcjami nerek.

Źródło: AOTM-OT-434-12/2013

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. **Nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia**

3.1.1. **Wyszukiwanie dowodów naukowych**

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2018 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających azatioprynę w leczeniu dzieci do 18 r.ż. z nieswoistym zapaleniem jelit innym niż o podłożu autoimmunizacyjnym; zapaleniem naczyń innym niż o podłożu autoimmunizacyjnym; nefropatią IgA inną niż o podłożu autoimmunizacyjnym.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 28.06.2021 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase oraz Cochrane. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 05.12.2018 r., tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.4321.14.2018. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci do 18 r.ż ze zdiagnozowanym:

- nieswoistym zapaleniem jelit innym niż o podłożu autoimmunizacyjnym;
- zapaleniem naczyń innym niż o podłożu autoimmunizacyjnym;
- nefropatią IgA inną niż o podłożu autoimmunizacyjnym.

Interwencja: azatiopryna.

Komparator: bez ograniczeń.

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

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

W pierwszej kolejności poszukiwano badań o najwyższym poziomie wiarygodności, do których zaliczono przeglądy systematyczne. W razie ich braku, prowadzono wyszukiwanie w celu odnalezienia badań o niższym poziomie wiarygodności, do których w pierwszej kolejności zaliczono randomizowane badania z grupą kontrolną.

3.1.2. **Opis badań włączonych do analizy**

Nie odnaleziono żadnych nowych dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej azatiopryny w analizowanych wskazaniach, opublikowanych po dacie zakończenia prac nad opracowaniem OT.4321.14.2018 r.

3.2. **Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej**

3.2.1. **Wyniki analizy klinicznej**

Nieswoiste zapalenie jelit innym niż o podłożu autoimmunizacyjnym

Aktualne dla wnioskowanych technologii uznaje się dowody naukowe przedstawione w opracowaniu OT.4321.14.2018. Odnalezione w poprzednim raporcie badanie Liu 2017 wskazywało na istotnie statystyczną mniejszą aktywność choroby w grupie leczonej metotreksanem u pacjentów pediatrycznych z nieswoistym zapaleniem jelit (IBD) w porównaniu azatiopryną, jednak w obu grupach zaobserwowano zmniejszenie stopnia aktywności choroby.

Zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym

Aktualne dla wnioskowanych technologii uznaje się dowody naukowe przedstawione w opracowaniu AOTM-OT-434-12/2013. Poniżej przedstawiono dowody naukowe (BAD 2011) wskazane w ww. raporcie:

- Zapalenie naczyń – azatiopryna wykazuje skuteczność terapeutyczną w różnych zapaleniach naczyń i chorobie Bechet’a.
- W ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (Wegener’a) RCT wykazało, iż azatiopryna jest tak skuteczna jak cyklofosfamid w podtrzymywaniu remisji po indukcji z użyciem cyklofosfamidu w połączeniu z prednisonem. Podobnie, prospektywne badanie otwarte wykazało, iż azatiopryna jest tak skuteczna jak metotreksat w terapii podtrzymującej.
- Ograniczone dowody dotyczą skuteczności azatiopryny w reumatoidalnym zapaleniu naczyń.
- W leczeniu ciężkiego leukocytoklastycznego zapalenia naczyń skórnych nieodpowiadającego na I linię terapii z zastosowaniem dapsonum leczenie systemowym kortykosteroidem w połączeniu z azatiopryną może być rozważane, jednakże dowody na skuteczność takiej terapii są ograniczone do opisów przypadków.
- Istnieją niewystarczające dowody naukowe na poparcie zastosowania azatiopryny w leczeniu zapalenia nerek związanego z płamicą Henocha-Schoenleina. Żadne z badań nie zaadresowało zagadnienia wpływu azatiopryny na leczenie choroby nerek w chorobie Henocha-Schoenleina, jednakże dotyczy to także innych leków immunosupresyjnych i kortykosteroidów.
- Toczeń rumieniowaty – Azatiopryna jest zarejestrowana w leczeniu systemowego toczenia rumieniowatego I odnaleziono dowody wskazujące na przewagę azatiopryny w porównaniu do cyklofosfamidu w terapii podtrzymującej poprzedzonej indukcją u pacjentów z zapaleniem nerek związanym z toczniem.

Nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym

Aktualne dla wnioskowanych technologii uznaje się dowody naukowe przedstawione w opracowaniu AOTM-OT-434-12/2013. Wyniki przeglądu systematycznego (Samuels 2003) jak również odnalezionych badań nie wskazują jednoznacznie wyższej skuteczności leczenia immunosupresyjnego nad leczeniem kortykosteroidami jednakże długoterminowa skuteczność terapii skojarzonej (prednizolon, azatiopryna, heparyna-warfaryna oraz dipirydamol) wydają się być oparta na redukcji wydalania białka w moczu i supresji rozwoju twardnienia kłębuszków.

3.2.2. Ograniczenia analizy klinicznej

Nie odnaleziono żadnych nowych dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej azatiopryny w analizowanych wskazaniach, opublikowanych po dacie zakończenia prac nad opracowaniem OT.4321.14.2018 r. Ponadto najaktualniejsze odnalezione dowody naukowe dla zapalenia naczyń oraz nefropatii IgA pochodzą z raportu AOTM-OT-434-12/2013.

4. Źródła

Rekomendacje kliniczne

- ECCO/ESPGHAN 2021** van Rheenen PF, Aloï M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL, Gasparetto M, Gerasimidis K, Griffiths A, Henderson P, Koletzko S, Kolho KL, Levine A, van Limbergen J, Martin de Carpi FJ, Navas-López VM, Oliva S, de Ridder L, Russell RK, Shouval D, Spinelli A, Turner D, Wilson D, Wine E, Ruemmele FM. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis*. 2020 Oct 7;jjaa161. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa161. Epub ahead of print. PMID: 33026087.
- Dtsch Arztebl Int. 2020** Kucharzik, T., Koletzko, S., Kannengiesser, K., & Dignass, A. (2020). Ulcerative Colitis-Diagnostic and Therapeutic Algorithms. *Deutsches Arzteblatt international*, 117(33-34), 564–574. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0564>

Pozostałe publikacje

- ChPL Azathioprine VIS** Charakterystyka Produktu Leczniczego Azathioprine VIS
- ChPL Imuran** Charakterystyka Produktu Leczniczego Imuran
- OT.4321.14.2018** Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego: Azatiopryna we wskazaniach: nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 roku życia innych niż określone w ChPL. Aneks do raportu nr: AOTMiT-OT-434-37/2015. 12 grudnia 2018 r.
- AOTM-OT-434-12/2013** Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadność finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego: Nefropatia IgA - u dzieci do 18 roku życia; Nefropatia toczniowa - u dzieci do 18 roku życia; Plamica Henocha-Schoenleina - u dzieci do 18 roku życia; Zapalenie naczyń - u dzieci do 18 roku życia. 28 listopada 2013 r.
- BAD 2011** Meggitt S.J et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of azathioprine 2011, *BJD* 2011 165, pp711–734
- EULAR 2009 a** Mukhtyar C. et al. EULAR Recommendations for the management of large vessel vasculitis
- EULAR 2009 b** Mukhtyar C. et al. EULAR Recommendations for the Management of Primary Small and Medium Vessel Vasculitis
- EULAR/ERA-EDTA 2012** Bertsias G. et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1771–1782.
- KDIGO 2012** KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis, *Kidney International Supplements* (2012) 2, 259–274;
- Samuels 2003** Samuels JA, Strippoli GFM, Craig JC, Schena FP, Molony DA. Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD003965.

5. Załączniki

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

Tabela 5. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [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 słoik po 30 szt.)	5909990232826	13,61	18,50	16,28	ryczałt	5,42
	50 szt. (1 słoik po 50 szt.)	5909990232819	22,03	29,02	27,13	ryczałt	5,09
Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 szt. (4 blist. po 25 szt.)	5909990277810	43,09	54,26	54,26	3,56	7,11

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

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r.

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 28.06.2021 r.) – data odcięcia: 05.12.2018 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Inflammatory Bowel Diseases] explode all trees	3445
#2	Inflammatory Bowel Diseases*:ti,ab	3880
#3	MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees	1641
#4	Crohn*:ti,ab	4657
#5	Disease:ti,ab	263829
#6	Enteritis:ti,ab	411
#7	Ileiti*:ti,ab	83
#8	Colitis:ti,ab	5680
#9	Granulomatous:ti,ab	260
#10	Regional:ti,ab	16802
#11	Terminal:ti,ab	8718
#12	#5 or #6	264121
#13	#4 and #12	4564
#14	#6 or #8	6050
#15	#9 and #14	6
#16	#10 or #11	25391
#17	#7 and #16	29
#18	#6 and #10	42
#19	MeSH descriptor: [Colitis, Ulcerative] explode all trees	1639
#20	Ulcerative:ti,ab	5233
#21	Gravis:ti,ab	607

#22	#20 or #21	5834
#23	#8 and #22	4731
#24	Idiopathic Proctocolitis:ti,ab	2
#25	MeSH descriptor: [Glomerulonephritis, IGA] explode all trees	247
#26	Glomerulonephriti*:ti,ab	722
#27	Nephropathy:ti,ab	6593
#28	Nephritis:ti,ab	1093
#29	Immunoglobulin A:ti,ab	12153
#30	IGA:ti,ab	4145
#31	Berger*:ti,ab	203
#32	#31 and #5	47
#33	#29 or #30	14648
#34	#26 or #27 or #28	8096
#35	#33 and #34	735
#36	MeSH descriptor: [Vasculitis] explode all trees	2013
#37	Vasculiti*:ti,ab	1059
#38	Angiiti*:ti,ab	20
#39	#1 or #2	6251
#40	#3 or #13 or #15 or #17 or #18	4735
#41	#19 or #23 or #24	4918
#42	#25 or #32 or #35	788
#43	#36 or #37 or #38	2833
#44	#39 or #40 or #41 or #42 or #43	13858
#45	MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees	1233
#46	Azathioprine:ti,ab	2605
#47	Imuran:ti,ab	36
#48	#45 or #46 or #47	2984
#49	#44 and #48	860
#50	MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees	696
#51	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	57420
#52	child*:ti,ab	133084
#53	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	32816
#54	infan*:ti,ab	42079
#55	(baby or babies):ti,ab	8983
#56	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	105819
#57	adolescen*:ti,ab	28594
#58	(pediatric* or paediatric*):ti,ab	33625
#59	(neonat* or newborn*):ti,ab	27920
#60	#50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59	287643
#61	#49 and #60	137
#62	#61 with Publication Year from 2018 to present, in Trials	26
#63	#61 with Publication Year from 2018 to present, in Cochrane Reviews	4

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 28.06.2021 r.) – data odcięcia: 05.12.2018 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp inflammatory bowel disease/	162373
#2	Inflammatory Bowel Diseases.ti,ab.	14735
#3	exp Crohn disease/	96533
#4	Crohn*.ti,ab.	84233
#5	Disease.ti,ab.	4641206
#6	Enteritis.ti,ab.	12450
#7	Ileiti*.ti,ab.	2942
#8	Colitis.ti,ab.	108580
#9	Granulomatous.ti,ab.	39421
#10	Regional.ti,ab.	366281
#11	Terminal.ti,ab.	470132
#12	5 or 6	4649113
#13	4 and 12	82535
#14	6 or 8	120009
#15	9 and 14	1349
#16	10 or 11	833764
#17	7 and 16	937
#18	6 and 10	463
#19	exp ulcerative colitis/	77958
#20	Ulcerative.ti,ab.	76269
#21	Gravis.ti,ab.	18655
#22	20 or 21	94825
#23	8 and 22	65355
#24	Idiopathic Proctocolitis.ti,ab.	40
#25	exp immunoglobulin A nephropathy/	12815
#26	Glomerulonephriti*.ti,ab.	35808
#27	Nephropathy.ti,ab.	80069
#28	Nephritis.ti,ab.	33070
#29	Immunoglobulin A.ti,ab.	9440
#30	IGA.ti,ab.	72267
#31	Berger*.ti,ab.	2283
#32	5 and 31	465
#33	29 or 30	76331
#34	26 or 27 or 28	133087
#35	33 and 34	13218
#36	exp vasculitis/	118101
#37	Vasculiti*.ti,ab.	57561
#38	Angiiti*.ti,ab.	2319
#39	1 or 2	166423
#40	3 or 13 or 15 or 17 or 18	107524
#41	19 or 23 or 24	85203
#42	25 or 32 or 35	16238

#43	36 or 37 or 38	131119
#44	39 or 40 or 41 or 42 or 43	318996
#45	exp azathioprine/	96426
#46	Azathioprine.ti,ab.	27390
#47	Imuran.ti,ab.	394
#48	45 or 46 or 47	99069
#49	44 and 48	24599
#50	exp child/	2749629
#51	exp pediatrics/	112796
#52	child*.ti,ab.	1831235
#53	infan*.ti,ab.	523720
#54	(baby or babies).ti,ab.	102612
#55	exp adolescent/ or adolescen*.ti,ab.	1687681
#56	(pediatric*1 or paediatric*1).ti,ab.	570696
#57	(neonat* or newborn*).ti,ab.	494627
#58	50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57	4364862
#59	49 and 58	4607
#60	limit 59 to yr="2018 - 2022"	945

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 28.06.2021 r.) – data odcięcia: 05.12.2018 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"Inflammatory Bowel Diseases"[Mesh]	85,120
#2	Inflammatory Bowel Diseas*[tiab]	53,951
#3	"Crohn Disease"[Mesh]	40,314
#4	Crohn*[tiab]	50,768
#5	Disease[tiab]	3,380,557
#6	Enteritis[tiab]	12,752
#7	Ileiti*[tiab]	2,830
#8	Colitis[tiab]	71,544
#9	Granulomatous[tiab]	29,196
#10	Regional[tiab]	271,603
#11	Terminal[tiab]	420,217
#12	#5 or #6	3,389,685
#13	#4 and #12	49,949
#14	#6 or #8	83,427
#15	#9 and #14	982
#16	#10 or #11	689,682
#17	#7 and #16	1,483
#18	#6 and #10	1,195
#19	"Colitis, Ulcerative"[Mesh]	36,020
#20	Ulcerative[tiab]	52,429
#21	Gravis[tiab]	15,684
#22	#20 or #21	68,048

#23	#8 and #22	43,657
#24	Idiopathic Proctocolitis[tiab]	33
#25	"Glomerulonephritis, IGA"[Mesh]	6,355
#26	Glomerulonephriti*[tiab]	30,007
#27	Nephropathy[tiab]	57,890
#28	Nephritis[tiab]	26,068
#29	Immunoglobulin A[tiab]	8,654
#30	IGA[tiab]	54,218
#31	Berger*[tiab]	1,773
#32	#31 and #5	338
#33	#29 or #30	57,814
#34	#26 or #27 or #28	102,200
#35	#33 and #34	9,330
#36	"Vasculitis"[Mesh]	98,076
#37	Vasculiti*[tiab]	37,688
#38	Angiiti*[tiab]	1,972
#39	#1 or #2	106,706
#40	#3 or #13 or #15 or #17 or #18	59,930
#41	#19 or #23 or #24	52,011
#42	#25 or #32 or #35	10,256
#43	#36 or #37 or #38	114,327
#44	#39 or #40 or #41 or #42 or #43	242,027
#45	"Azathioprine"[Mesh]	14,863
#46	Azathioprine[tiab]	15,930
#47	Imuran[tiab]	338
#48	#45 or #46 or #47	23,650
#49	#44 and #48	5,505
#50	"Pediatrics"[Mesh]	60,340
#51	"Child"[Mesh]	1,983,306
#52	child*[tiab]	1,506,595
#53	"Infant"[Mesh]	1,175,626
#54	infan*[tiab]	509,164
#55	baby[tiab] or babies[tiab]	75,453
#56	"Adolescent"[Mesh]	2,102,479
#57	adolescen*[tiab]	320,521
#58	pediatric*[tiab] or paediatric*[tiab]	397,882
#59	neonat*[tiab] or newborn*[tiab]	417,802
#60	#50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59	4,404,744
#61	#49 and #60	1,363
#62	#49 and #60 from 2018/12/1	134

5.3. PRISMA

