



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Prednizon
we wskazaniach:
obturacyjne choroby płuc – w przypadkach
innych niż określone w ChPL;
choroby autoimmunizacyjne – w przypadkach
innych niż określone w ChPL;
stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek,
komórek lub szpiku

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

Opracowanie nr: OT.4221.34.2022
(Aneks do opracowań nr: OT.4321.34.2019,
OT.434.41.2016)

Data ukończenia: 13 lipca 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Rekomendacje kliniczne	5
2.1. Obturacyjne choroby płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL	5
2.2. Choroby autoimmunizacyjne – w przypadkach innych niż określone w ChPL	6
2.3. Stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku	12
3. Wskazanie dowodów naukowych	12
3.1. Obturacyjne choroby płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL	15
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	15
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy	15
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	15
3.2. Choroby autoimmunizacyjne – w przypadkach innych niż określone w ChPL	16
3.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	16
3.2.2. Opis badań włączonych do analizy	16
3.2.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	17
3.3. Stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku	19
3.3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	19
3.3.2. Opis badań włączonych do analizy	20
3.3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	20
3.4. Podsumowanie	20
4. Źródła	22
5. Załączniki	24
5.1. Wykaz leków zawierających prednizon finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	24
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	24
5.2.1. Obturacyjne choroby płuc.	24
5.2.2. Choroby autoimmunizacyjne – w przypadkach innych niż określone w ChPL	25
5.2.3. Stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku	26

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 2022 r. poz. 463, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowań nr OT.4321.34.2019 z dnia 14 sierpnia 2019 r. oraz OT.434.41.2016 z dnia 12 września 2016 r. (aktualizacji raportów: AOTM-OT-434-23/2013, AOTM-OT-434-36/2013, AOTM-OT-434-39/2013 z dnia 28 listopada 2013 r.). Na podstawie ww. opracowań wydano pozytywne Opinie Rady Przejrzystości: nr 263/2019 z dnia 19 sierpnia 2019 r.¹ oraz nr 286/2016 z dnia 19 września 2016 r.² w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej prednizon do stosowania doustnego we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.:

- obturacyjne choroby płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL;
- choroby autoimmunizacyjne – w przypadkach innych niż określone w ChPL;
- stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku.

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie 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.

¹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/ORP/U_33_337_190819_o_263_prednisonum_off-label_cykl.pdf

² https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/187/ORP/U_380_20160919_opinia_286_prednisonum_off_label.pdf

2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 22-24.06.2022 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT nr OT.4321.34.2019. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych polskich, europejskich (ogólnoeuropejskich) i międzynarodowych (ogólnoświatowych) opublikowanych od sierpnia 2019 r.

2.1. Obturacyjne choroby płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej: strony polskich, ogólnoeuropejskich, ogólnoświatowych towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (PTChP), <http://ptchp.pl/index.php/component/content/featured>;
- European Respiratory Society (ERS), <https://www.ersnet.org/>;
- The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), <https://goldcopd.org/>.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej.

W wyniku wyszukiwania wytycznych klinicznych odnaleziono:

- ogólnoświatowe wytyczne kliniczne GOLD 2022 dotyczące diagnostyki, leczenia i profilaktyki przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP);
- wytyczne polskie PTChP/PTA 2021, w których odniesiono się do postępowania u osób z POChP, które przebyły COVID-19.

Podsumowanie wytycznych:

Wytyczne GOLD 2022 w POChP zalecają stosowanie prednizonu w dawce 40 mg na dobę przez 5 dni. Terapia doustnym prednizonem jest równie skuteczna jak podanie dożylnie.

W wytycznych polskich PTChP/PTA 2021, w których odniesiono się do postępowania z osobami po przebyciu COVID-19 z POChP, zwrócono uwagę, iż należy inicjować oraz kontynuować leczenie zgodnie z dotychczasowymi standardami, w tym stosować wziewne glikokortykosteroidy (wGKS). Podczas zaostrzenia przebiegu POChP leczenie może obejmować również krótkotrwałe (5–10-dniowe) stosowanie systemowych GKS, jeśli pojawią się wskazania kliniczne.

W wytycznych GOLD 2019 odnalezionych w poprzednim raporcie OT.4321.34.2019 zalecano, aby w zaostrzeniach POChP stosować prednizon w dawce 40 mg na dobę przez 5 dni. Rekomendacja ta jest spójna z aktualnymi zaleceniami.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących obturacyjnych chorób płuc

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
PTChP/PTA 2021 (Polska) <i>Źródło finansowania: Prace nad dokumentem były wspierane przez grant firmy LEK-AM</i>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia powikłań płucnych u chorych po przebyciu zakażenia SARS-CoV-2</p> <p><u>Postępowanie z ozdowieńcami po COVID-19 cierpiącymi na przewlekłe choroby układu oddechowego – przewlekła obturacyjna choroba płuc</u></p> <p><i>Rekomendacja 24.</i> <i>W trakcie pandemii COVID-19 u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc należy utrzymać dotychczasowe leczenie zgodnie ze standardami postępowania, w tym stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów.</i></p> <p><i>Rekomendacja 25.</i> <i>W trakcie pandemii COVID-19 u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc o zaostrzonym przebiegu, niezależnie od etiologii, powinno się zintensyfikować leczenie zgodnie ze standardami, w tym włączyć glikokortykosteroidy systemowe, jeśli pojawią się wskazania kliniczne.</i></p> <p><i>Nie przedstawiono informacji odnośnie siły zaleceń i jakości dowodów.</i> <i>Konflikt interesów: Prace nad dokumentem były wspierane przez grant firmy LEK-AM.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje zagraniczne	
<p>GOLD 2022 (Świat) Źródło finansowania: GOLD</p>	<p>Wytyczne dotyczą diagnostyki, leczenie i profilaktyka przewlekłej obturacyjnej choroby płuc <u>Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego w zaostrzeniach POChP odnoszące się do glikokortykosteroidów</u> Kortykosteroidy systemowe mogą poprawić czynność płuc (FEV1), natlenienie oraz skrócić czas powrotu do zdrowia, jak i czas hospitalizacji. Czas trwania terapii nie powinien przekraczać 5-7 dni (dowód A). <u>Informacje odnoszące się do prednizonu</u> Zalecana jest dawka 40 mg prednizonu na dobę przez 5 dni. Jedno z badań obserwacyjnych sugeruje, że dłuższe cykle doustnych kortykosteroidów w zaostrzeniach POChP wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zapalenia płuc i śmiertelności. Terapia doustnym prednizolonem jest równie skuteczna jak podawanie dożylnie. <u>Siła zaleceń:</u> A – Źródła dowodów: badania kliniczno-kontrolne (RCTs). Bogaty zbiór dowodów wysokiej jakości bez żadnych znaczących ograniczeń ani stronniczości. Konflikt interesów: Dokładne informacje o konflikcie poszczególnych członków dostępne są na stronie goldcopd.org.</p>

Skróty: GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, PTA – Polskie Towarzystwo Alergologiczne, PTChP – Polskie Towarzystwo Chorób Płuc

2.2. Choroby autoimmunizacyjne – w przypadkach innych niż określone w ChPL

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej: strony polskich, ogólnoeuropejskich, ogólnosiwiatowych towarzystw naukowych:

a) choroby autoimmunizacyjne ogółem:

- The European Federation of Immunological Societies (EFIS), <https://www.efis.org/>;

b) choroby reumatyczne (inne niż wskazania zarejestrowane):

- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR), <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/>;
- The European League Against Rheumatism (EULAR), <https://www.eular.org/>;
- EULAR Scleroderma Trials and Research Group (EUSTAR), <http://eustar.org/>;
- International League of Associations for Rheumatology (ILAR), www.ilar.org/;

c) autoimmunizacyjne choroby wątroby i dróg żółciowych:

- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG-E), <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/>;

d) przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP):

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN), <https://ptneuro.pl/>;
- European Academy of Neurology (EAN), <https://www.ean.org/>;
- World Federation of Neurology (WFN), <https://www.wfneurology.org/>;
- The GBS/CIDP Foundation International, <https://www.gbs-cidp.org/>;

Do wszystkich jednostek chorobowych:

- Termedia, <https://www.termedia.pl/>;
- Wyszukiwanie niesystematyczne przy użyciu wyszukiwarki Google, z zastosowaniem słów kluczowych:
 - [nazwa jednostki chorobowej];
 - european/international/world;
 - guideline/management/consensus/recommendation/wytyczne/zalecenia/rekomendacje.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej.

W przypadku chorób autoimmunizacyjnych odnaleziono szereg zaleceń:

- wytyczne European Reference Network on Hepatological Diseases i the International Autoimmune Hepatitis Group (ERN RARE-LIVER / IAIHG) z 2020 r. dotyczące autoimmunologicznego zapalenia wątroby;
- wytyczne EADV z 2021 r., dotyczące terapii pemfigoidu błon śluzowych;
- zalecenia European Academy of Neurology / Peripheral Nerve Society (EAN / PNS) z 2021 r. odnośnie leczenia przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej;
- zalecenia European League Against Rheumatism (EULAR) z 2019 r. dot. zespołu Sjögrena;
- zalecenia EULAR / European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association – (ERA-EDTA) z 2019 r. dot. leczenia toczniowego zapalenia nerek;
- polskie zalecenia Majdan z 2020 r. (oparte m.in. na wytycznych EULAR 2019) oraz europejskie EULAR 2019 dotyczące zespołu antyfosfolipidowego;
- wytyczne Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe (SHARE) z 2019 r. dotyczące nefropatii i zapalenia naczyń związanego z IgA;
- międzynarodowy konsensus ekspertów z 2020 r., dotyczące twardziny układowej;
- wytyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego z 2019 r. dot. twardziny ograniczonej.

Podsumowanie wytycznych:

Zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi ERN RARE-LIVER/IAIHG 2020 kortykosteroidy razem z azatiopryną są stosowane w I linii leczenia autoimmunologicznego zapalenia wątroby (ang. Autoimmune Hepatitis, AIH). Dawka 0,5 mg/kg prednizolonu jest prawdopodobnie wystarczająca w przypadku większości pacjentów. Dostosowywanie dawek oraz decyzja, czy należy zastosować wyższe dawki azatiopryny w monoterapii, czy prednizon w niskiej dawce (np. 5 mg/dobę) w połączeniu z małą dawką azatiopryny (ok. 1 mg/kg masy ciała) zależy od indywidualnych czynników ryzyka oraz preferencji. Ponadto, w przypadku nietolerancji azatiopryny, a także mykofenolanu mofetylu, monoterapia sterydami może być istotną alternatywą, jeśli gęstość mineralna kości jest i pozostaje dobra, a wymagana dawka prednizolonu może być utrzymana na poziomie maksymalnie 10 mg/dobę (u dzieci prawdopodobnie maksymalnie 2,5–5 mg/dobę). Odnalezione zalecenia są spójne z informacjami przedstawionymi w raporcie OT.4321.34.2019 – postępowanie terapeutyczne w AIH powinno zostać zindywidualizowane.

Zgodnie z europejskimi wytycznymi EADV 2021 prednizon w dawce początkowej 0,5-1 mg/kg/dobę, stopniowo zmniejszanej przez okres następnych 8-12 tygodni, można rozważyć w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi w leczeniu pemfigoidu błon śluzowych (ang. mucous membrane pemphigoid, MMP). Kortykosteroidy są użytecznymi terapiami zarówno w łagodnych/umiarkowanych, jak i ciężkich przypadkach MMP, jednak ich skutki uboczne ograniczają ich długotrwałe stosowanie. W raporcie OT.4321.34.2019 nie odniesiono się do postępowania terapeutycznego w MMP.

Europejskie wytyczne EAN/PNS 2021 zalecają kortykosteroidy (w tym prednizon) jako leczenie pierwszej linii w typowej przewlekłej zapalnej poliradikuloneuropatii demielinizacyjnej (ang. chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, CIDP) i jej postaciach atypowych, nie jest jednak znany najlepszy schemat leczenia kortykosteroidami. Kortykosteroidy są zalecane również w leczeniu podtrzymującym. W raporcie OT.4321.34.2019 nie odniesiono się do postępowania terapeutycznego w CIDP.

W przypadku autoimmunizacyjnych chorób reumatologicznych (innych niż wskazania rejestracyjne) spośród odnalezionych wytycznych do prednizonu odniesiono się w wytycznych dotyczących toczniowego zapalenia nerek oraz położniczego zespołu antyfosfolipidowego u kobiet z nawracającymi powikłaniami ciąży.

W leczeniu zespołu Sjögrena (SJS) zalecanym glikokortykosteroidem jest metyloprednizon. Autorzy wytycznych EULAR 2019 zwracają uwagę, że wskazane jest zmniejszenie dawek glikokortykosteroidów w późniejszej fazie leczenia, (w przypadku prednizonu optymalna dawka powinna wynosić ≤ 7.5 mg/dobę). Odnalezione zalecenia są spójne z informacjami przedstawionymi w raporcie OT.4321.34.2019, gdzie również wskazywano na możliwość zastosowania prednizonu w leczeniu zespołu Sjögrena.

Wg autorów wytycznych KDIGO 2021 oraz EULAR/ERA–EDTA 2019 leczenie glikokortykosteroidami należy stosować tylko u pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek. Leczenie polega na podaniu mykofenolanu lub małej dawki dożylnego cyklofosfamidu w połączeniu z glikokortykosteroidem (dożylnym metyloprednizonem, a następnie doustnego prednizonu 0,3–0,5 mg/kg/dobę). Jako późniejsze leczenie zalecane jest podawanie mykofenolanu lub azatiopryny w skojarzeniu z prednizonem (2,5–5 mg/dobę) w zależności od potrzeby kontroli aktywności choroby. Podobnie jak w przypadku SJS należy dążyć do docelowej dawki prednizonu $\leq 7,5$ mg/dobę. W wytycznych odnalezionych w poprzednim raporcie OT.4321.34.2019 nie odniesiono się do stosowania prednizonu w leczeniu toczniowego zapalenia nerek.

Wytyczne Majdan 2020 oraz EULAR 2019 wymieniają glikokortykosteroidy jako potencjalną opcję terapeutyczną u kobiet z położniczym zespołem antyfosfolipidowym z nawracającymi powikłaniami ciąży. Wg autorów wytycznych podanie niskich dawek prednizonu należy rozważyć w I trymestrze ciąży. W wytycznych odnalezionych w poprzednim raporcie OT.4321.34.2019 nie odniesiono się do zastosowania prednizonu w tej jednostce chorobowej.

Wytyczne KDIGO 2021 zalecają rozważenie terapii GKS u pacjentów, u których występuje wysokie ryzyko postępującej choroby nerek pomimo leczenia podtrzymującego przy zapaleniu naczyń związanych z immunoglobulinami A (IgAV). Wytyczne SHARE 2019 wymieniają konkretnie prednizon jako leczenie I rzutu w łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zapaleniu nerek wywołanym przez IgAV. Natomiast obie wytyczne nie rekomendują profilaktycznego stosowania GKS w celu zapobiegania rozwojowi zapalenia nerek związanego z IgAV. W wytycznych przedstawionych w poprzednim raporcie OT.4321.34.2019 również zalecano stosowanie prednizonu w leczeniu zapalenia dużych naczyń.

Konsensus ekspertów 2020 (Vries-Bouwstra 2020) dotyczący twardziny układowej odnosi się do stosowania glikokortykosteroidów jedynie w kontekście potrzeby regularnego monitorowania ciśnienia krwi. W wytycznych PTD 2019 dotyczących twardziny ograniczonej nie odniesiono się do systemowego stosowania prednizonu. W wytycznych przedstawionych w poprzednim raporcie OT.4321.34.2019 zalecano stosowanie prednizonu w twardzinie miejscowej oraz w twardzinie miejscowej młodzieńczej.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących chorób autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
Autoimmunizacyjne choroby wątroby i dróg żółciowych	
<p>ERN RARE-LIVER/IAIHG 2020 (Świat)</p> <p><i>Źródło finansowania: ERN RARE-LIVER</i></p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia AIH</p> <p>Pierwszą linię leczenia AIH stanowią kortykosteroidy razem z azatiopryną. W opinii autorów nadal toczy się dyskusja na temat optymalnego dawkowania tych leków i w jakim stopniu należy zwiększyć dawkę azatiopryny, aby móc wycofać sterydy (w porównaniu z terapią skojarzoną o niższych dawkach). Ostatnie badania sugerują, że początkowa dawka sterydu nie jest decydująca, a dawka 0,5 mg/kg prednizonu jest prawdopodobnie wystarczająca w przypadku większości pacjentów.</p> <p>Dokładne dostosowywanie dawek podczas leczenia podtrzymującego oraz decyzja, czy należy zastosować wyższe dawki azatiopryny w monoterapii, czy prednizon w niskiej dawce (np. 5 mg/dobę) w połączeniu z małą dawką azatiopryny (około 1 mg/kg masy ciała) zależy od indywidualnych czynników ryzyka oraz preferencji i powinna zostać ustalano wspólnie z pacjentem.</p> <p><u>Postępowanie w przypadku nietolerancji II linii leczenia</u></p> <p>U pacjentów z nietolerancją azatiopryny, a także MMF, monoterapia sterydami może być ważną alternatywą, w przypadku gdy gęstość mineralna kości jest i pozostaje dobra, a wymagana dawka prednizonu może być utrzymana na poziomie maksymalnie 10 mg/dobę (u dzieci prawdopodobnie maksymalnie 2,5–5 mg/dobę). Podejście to należy omówić z pacjentem jako możliwą opcję przed rozpoczęciem alternatywnej terapii trzeciej linii. Należy poinformować, że depresja jest dość często obserwowana u pacjentów z AIH i wydaje się, że jest to ściśle związane ze stosowaniem sterydów.</p> <p><i>Nie podano informacji odnośnie siły zaleceń i jakości dowodów.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: Brak konfliktu</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
Pemfigoid błon śluzowych	
<p>EADV 2021 (Europa) Źródło finansowania: Brak</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki oraz leczenia pemfigoidu błon śluzowych</p> <p><u>Kortykosteroidy – podsumowanie</u></p> <p>Kortykosteroidy są wartościową terapią spełniającą rolę pomocniczą zarówno w łagodnych, umiarkowanych, jak i ciężkich przypadkach MMP. Ich skutki uboczne ograniczają jednak ich długotrwałe stosowanie. (Poziom dowodów 4)</p> <p><u>Kortykosteroidy – rekomendacje</u></p> <p>Doustne kortykosteroidy, tj. prednizon w dawce początkowej 0,5-1 mg/kg/dobę, stopniowo zmniejszanej przez okres następnych 8-12 tygodni, można rozważyć w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi stosowanymi w celu zmniejszenia dawki kortykosteroidów (stopień zalecenia C).</p> <p><i>Ocena jakości dowodów: OCEBM 2011</i></p> <p><i>Poziom 4 – Badania typu seria przypadków, badanie kliniczno-kontrolne lub badanie z historyczną grupą porównawczą.</i></p> <p><i>Siła dowodów</i></p> <p><i>C – Badanie poziomu 4 lub ekstrapolacje z badań 2 lub 3 poziomu.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: Zgłoszono konflikt</i></p>
Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna	
<p>EAN/PNS 2021 (Europa) Źródło finansowania: EAN, PNS, the GBS/CIDP Foundation International, GAIN Charity UK</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki oraz leczenia CIDP</p> <p><u>Kortykosteroidy – rekomendacje</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Leczenie kortykosteroidami jest silnie zalecane. – Nie jest znany najlepszy schemat leczenia kortykosteroidami. – W leczeniu indukcyjnym oraz podtrzymującym jako alternatywę dla doustnego prednizonu/prednizolonu lub deksametazonu stosowanych codziennie, można rozważyć terapię pulsacyjną dużymi dawkami kortykosteroidów, tj. doustnym deksametazonem lub dożylnym metyloprednizolonem. – Długotrwałe leczenie kortykosteroidami może wywołać znaczące działania niepożądane. – Ponieważ stan pacjentów z ruchowym CIDP może ulec pogorszeniu po kortykosteroidach, jako leczenie pierwszego rzutu w postaci ruchowej CIDP należy rozważyć immunoglobuliny dożylnie – IVIg (Punkt Dobrej Praktyki). <p><i>Do oceny jakości dowodów i sformułowania siły zaleceń wykorzystano metodologię GRADE</i></p> <p>Silne zalecenie to takie, w przypadku których panel ekspertów jest przekonany, że pożądane efekty interwencji przeważają nad efektami niepożądanymi (silne zalecenie interwencji) lub że niepożądane efekty interwencji przeważają nad jej efektami pożądanymi (silne zalecenie przeciwko interwencji).</p> <p><i>Sformułowano Punkty Dobrej Praktyki (ang. Good Practice Point) dla praktyki klinicznej</i></p> <p>Dobre praktyki stanowią zalecenia, które panele ekspertów ds. wytycznych uważają za ważne, ale w ocenie grupy roboczej GRADE nie są odpowiednie do formalnej oceny jakości dowodów (Źródło: Guyatt 2016).</p> <p><i>Konflikt interesów: Zgłoszono konflikt</i></p>
Zespół Sjögrena	
<p>EULAR 2019 (Ramos-Casals 2019) (Europa) <i>Konflikt interesów: przedstawiono informacje</i> Źródło finansowania: EULAR</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w zespole Sjögrena</p> <p>GI kortykosteroidy (GKS) należy stosować w minimalnej dawce (dawki 0,5 mg/kg/dzień jako terapia indukcyjna w ciężkich przypadkach i dawki <0,5 mg /kg/dzień) w umiarkowanych przypadkach) przez czas niezbędny do kontrolowania aktywnej choroby ogólnoustrojowej [LoE: 4, GoR: C]. Jako rekomendowany lek wytyczne wymieniają metyloprednizolon.</p> <p>W rekomendacji zwrócono uwagę, iż wskazane jest, jeśli ty ko jest to możliwe, wycofanie stosowania GKS u pacjentów bez aktywnej choroby lub zastosowanie leków immunosupresyjnych oszczędzających GKS.</p> <p><i>Poziom dowodów (LoE):</i></p> <p><i>4 – serie przypadków, badania retrospektywne, niskiej jakości badania kohortowe i kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>Siła rekomendacji (GoR):</i></p> <p><i>C – spójne dowody poziomu 4, ekstrapolacje badań poziomu 2 lub 3</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
Toczniove zapalenie nerek	
<p>KDIGO 2021 (Międzynarodowe) <i>Źródło finansowania: KDIGO</i> <i>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów</i></p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w przypadku chorób kłębuszków nerkowych Uwaga autorów wytycznych – wszystkie zastosowania terminu „prednizon” w tych wytycznych odnoszą się do prednizonu lub prednizolonu (są one równoważne). Podobnie wszystkie zastosowania terminu „glikokortykosteroidy” odnoszą się do prednizonu lub prednizolonu, o ile nie określono inaczej.</p> <p><u>Zalecenia dotyczące toczniowego zapalenia nerek:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjentów z aktywną chorobą w stadium III lub IV (z lub bez komponentu błoniastego) należy leczyć początkowo glikokortykosteroidami oraz dożylnie małymi dawkami cyklofosfamidu lub analogami kwasu mykofenolowego (1B). W przypadku zadowalających efektów należy rozważyć zmniejszenie dawek GKS. • GKS zalecane są również w przypadku choroby w stadium V przy wysokim poziomie białkomoczu (zespół nerczykowy). • Można rozważyć inne terapie, takie jak takrolimus azatiopryna, woklosporyna, lub leflunomid w połączeniu z gl kokortykosteroidami. • Celem początkowej fazy leczenia jest ograniczenie u większości pacjentów dziennej dawki prednizonu (lub jego odpowiednika) do 7,5 mg lub niższej. • Po zakończeniu początkowego leczenia pacjenci powinni być poddani leczeniu podtrzymującemu analogami kwasu mykofenolowego (1B). <p><u>Siła zaleceń:</u> <i>1 – silna rekomendacja (większość pacjentów powinna otrzymać terapię).</i></p> <p><u>Poziom dowodów:</u> <i>B – umiarkowany (rzeczywisty efekt terapii prawdopodobnie będzie zbliżony do oszacowanego efektu, ale jest możliwość, że będzie się różnił)</i></p>
<p>EULAR/ERA-EDTA 2019 Fanouriakis 2019 (Europa) <i>Źródło finansowania: EULAR</i> <i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>	<p>Wytyczne są uaktualnieniem rekomendacji EULAR z 2012 roku dotyczących postępowania w toczniowym zapaleniu nerek. (aktualizacja objęła zalecenia dotyczące celów leczenia, stosowania gl kokortykosteroidów i inhibitorów kalcyneuryny oraz postępowania w schyłkowej niewydolności nerek).</p> <p>W aktywnej chorobie, zalecane wstępne (indukcyjne) leczenie polega na podaniu mykofenolanu (MMF/MPA) lub małej dawki dożylnego cyklofosfamidu w połączeniu z glikokortykosteroidem (dożylnym metyloprednizolonem, a następnie doustnego prednizonu 0,3–0,5 mg/kg/dobę) [LoE 2b, GoR C].</p> <p>Jako późniejsze leczenie zalecane jest podawanie MMF/MPA lub azatiopryny w skojarzeniu z prednizonem (2,5-5 mg/dobę) w zależności od potrzeby kontroli aktywności choroby [LoE 1a, GoR A].</p> <p>Wskazane jest zmniejszenie dawek GKS po 4 tygodniach leczenia (do docelowej dawki prednizonu ≤7,5mg/dobę) [LoE 2b, GoR C].</p> <p><u>Poziom dowodów (LoE):</u> <i>1a – przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych</i> <i>2b – pojedyncze badania kohortowe</i></p> <p><u>Siła rekomendacji (GoR):</u> <i>A – spójne dowody z badań 1 poziomu</i> <i>C – spójne dowody z badań poziomu 4, ekstrapolacje badań poziomu 2 lub 3</i></p>
Nefropatia i zapalenie naczyń związane z IgA	
<p>KDIGO 2021 (Międzynarodowe) <i>Źródło finansowania: KDIGO</i> <i>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów</i></p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w przypadku chorób kłębuszków nerkowych Uwaga autorów wytycznych – wszystkie zastosowania terminu „prednizon” w tych wytycznych odnoszą się do prednizonu lub prednizolonu (są one równoważne). Podobnie wszystkie zastosowania terminu „glikokortykosteroidy” odnoszą się do prednizonu lub prednizolonu, o ile nie określono inaczej.</p> <p><u>Zalecenia dotyczące nefropatii i zapalenia naczyń związanych z immunoglobulinami A (IgAN/IgAV):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sugeruje się, aby u pacjentów, u których występuje wysokie ryzyko postępującej choroby nerek pomimo maksymalnego leczenia podtrzymującego, rozważono 6-miesięczną terapię glikokortykosteroidami (2B). • Zaleca się nie stosować glikokortykosteroidów w celu zapobiegania zapaleniu nerek u pacjentów z izolowanym pozanerkowym IgAV (1B). To zalecenie oparto na dowodach naukowych średniej jakości pochodzących z RCT, w których porównywano prednizon z placebo lub terapią wspomagającą u pacjentów z IgAV. Nie odnotowano w nich poprawy wyników w ważnych punktach końcowych, takich jak śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny, niewydolność nerek czy całkowita remisja. • Niekontrolowane serie przypadków opisują potencjalną korzyść dodania wymiany osocza do terapii glikokortykosteroidami w celu przyspieszenia powrotu do zdrowia u pacjentów z zagrażającymi życiu lub narządowymi powikłaniami IgAV.

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>1 – silna rekomendacja (większość pacjentów powinna otrzymać terapię).</p> <p>2 – słaba (weak) rekomendacja (właściwy jest indywidualny wybór terapii, zależny od pacjenta)</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>B – umiarkowany (rzeczywisty efekt terapii prawdopodobnie będzie zbliżony do oszacowanego efektu, ale jest możliwość, że będzie się różnił)</p>
<p>SHARE 2019 (Europa)</p> <p>Źródło finansowania: European Agency for Health and Consumers</p> <p>Konflikt interesów: brak</p>	<p>Wytyczne dotyczą diagnozowania oraz leczenia zapalenia naczyń związanego z immunoglobuliną A</p> <p><u>Zalecenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Doustny prednizon należy stosować jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z łagodnym zapaleniem nerek wywołanym przez IgAV (w dawce 1-2 mg/kg/dzień) [4,D]. • Doustny prednizon i (lub) metyloprednizon (podawany pulsacyjnie) należy stosować jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z umiarkowanym zapaleniem nerek wywołanym przez IgAV [4,D]. • Dożylny cyklofosfamid z metyloprednizonem i/lub doustnym prednizonem są zalecane jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z ciężkim zapaleniem nerek IgAV [4,D]. • Profilaktyczne leczenie glikokortykosteroidami w celu zapobiegania rozwojowi zapalenia nerek związanego z IgAV nie jest wskazane [1B, A] <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>A – na podstawie dowodów poziomu 1</p> <p>D – na podstawie dowodów poziomu 4 lub ekstrapolacji dowodów poziomów 3</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>1B – randomizowane badania kliniczne</p> <p>4 – opinie ekspertów</p>
Zespół antyfosfolipidowy	
<p>Majdan 2020 (Polska)</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w pierwotnym i wtórnym zespole antyfosfolipidowym</p> <p>Leczenie łączone glikokortykosteroidami, heparyną i wymianami osocza (plazmaferezy) lub podanie dożylnie immunoglobulin jest zalecane jako I linia leczenia w przypadku katastrofalnego zespołu antyfosfolipidowego (ang. catastrophic – CAPS).</p> <p>U kobiet spełniających kryteria położniczego zespołu antyfosfolipidowego (OAPS) z nawracającymi poronieniami przy aspirynie niskodawkowej i heparynie w profilaktycznych dawkach należy rozważyć podanie niskich dawek prednizonu w I trymestrze ciąży.</p> <p><u>Siła zaleceń: brak informacji</u></p>
<p>EULAR 2019 Tektonidou 2019 (Europa)</p> <p>Źródło finansowania: EULAR</p> <p>Konflikt interesów: brak</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w zespole antyfosfolipidowym u dorosłych pacjentów</p> <p>U kobiet z położniczym zespołem antyfosfolipidowym z nawracającymi powikłaniami ciąży pomimo leczenia skojarzonego niskimi dawkami aspiryny i heparyną w dawkach profilaktycznych, można rozważyć w I trymestrze ciąży zwiększenie dawki heparyny do dawki terapeutycznej (5D) lub dodanie hydroksychlorochiny lub małej dawki prednizonu (4D). W wybranych przypadkach można rozważyć podanie dożylną immunoglobulinę (5D).</p> <p><u>Poziom dowodów (LoE):</u></p> <p>4 – serie przypadków i niskiej jakości badania kohortowe i kliniczno-kontrolne;</p> <p>5 – opinie ekspertów bez wyraźnej krytycznej oceny</p> <p><u>Siła rekomendacji (GoR):</u></p> <p>D – można rozważyć, z pewnymi wyjątkami według oceny ekspertów na temat znaczenia interwencji</p>
Twardzina układowa	
<p>Konsensus ekspertów 2020</p> <p>Vries-Bouwstra 2020 (Międzynarodowe)</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Publikacja ma na celu ocenę zgodności zaleceń EUSTAR z 2017 r. dot. postępowania w twardzinie układowej wśród międzynarodowej grupy ekspertów.</p> <p>W wytycznych zamieszczono ty ko 1 rekomendację dotyczącą stosowania GKS, aby u pacjentów z twardziną układową leczonych glikokortykosteroidami regularnie monitorować poziom ciśnienia krwi.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
Twardzina ograniczona	
PTD 2019 (Polska) <i>Źródło finansowania: brak informacji</i> <i>Konflikt interesów: brak</i>	W wytycznych nie odniesiono się do systemowego stosowania prednizonu. Jedyne zalecenie dotyczące stosowania GKS odnosi się do terapii miejscowej tymi lekami, dla której wskazaniem mogą być pojedyncze, aktywne, ograniczone do skóry właściwej, blaszki. <i>Siła zaleceń: brak informacji.</i>

Skróty: CAPS – katastrofalny zespół antyfosfolipidowy, EADV – European Academy of Dermatology and Venereology, EAN – European Academy of Neurology; EAN/PNS – European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society, EAU – European Association of Urology, EDTA – European Dialysis and Transplant Association; ERA – European Renal Association; ERN RARE-LIVER IAIHG – European Reference Network on Hepatological Diseases and the International Autoimmune Hepatitis Group, EULAR – European League Against Rheumatism, GKS – gl kortykosteroidy, GvHD – choroba „przeszczep przeciw gospodarzowi”, HSCT – przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, IAIHG – International Autoimmune Hepatitis Group, IVIg – immunoglobuliny dożylnie (ang. intravenous immunoglobulin), MMF – mykofenolan mofetylu, MMP – pemfigoid błon śluzowych (ang. mucous membrane pemphigoid), MPA – kwas mykofenolowy, OAPS – położniczy zespół antyfosfolipidowy, PNS – Peripheral Nerve Society. PTD – Polskie Towarzystwo Dermatologiczne; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTT – Polskie Towarzystwo Transplantacyjne, SHARE – Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe, SJS – zespół Sjögręna.

2.3. Stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku

W dniu 22.06.2022 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwania rekomendacji klinicznych dotyczących wytycznych stosowania prednizonu w stanie po przeszczepieniu narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej: strony polskich, ogólnoeuropejskich, ogólnosięwiatowych towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Transplantacyjne (PTT), <https://p-t-t.org/>
- Polska Unia Medycyny Transplantacyjnej, <https://www.uniatransplantacyjna.pl/>
- The European Society for Organ Transplantation, <https://esot.org/>
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), <https://kdigo.org/>
- International Society of Nephrology (ISN), <https://www.theisn.org/>
- European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association, <https://www.era-edta.org/en/>
- European Association of Urology (EAU), <https://uroweb.org/>
- Polskie Towarzystwo Nefrologiczne (PTNefro), <https://ptnefro.pl/>
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT), <http://www.pthit.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/> ;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), <https://ptok.pl>
- European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej.

Odnaleziono 2 wytyczne krajowe (PTT 2021 i PTOK 2020) oraz 2 wytyczne ogólnoeuropejskie (EAU 2022 i EBMT 2019) dotyczące stosowania prednizonu w stanie po przeszczepieniu narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku.

Odnalezione wytyczne kliniczne zalecają stosowanie prednizonu, w leczeniu immunosupresyjnym po przeszczepieniu nerek, wątroby, płuc, kończyn i twarzy lub w przypadku wystąpienia choroby nowotworowej, a także w leczeniu przewlekłej choroby GvHD („przeszczep przeciw gospodarzowi”). Odnalezione zalecenia

są spójne z informacjami przedstawionymi w raporcie OT.4321.34.2019, gdzie wskazywano na możliwość zastosowania prednizonu w stanie po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku.

Dodatkowo obecnie autorzy wytycznych PTT 2021 zwracają uwagę, że nie ma dowodów na to, iż stosowanie leczenia immunosupresyjnego bez glikokortykosteroidów jest korzystniejszą opcją od przewlekłego stosowania tych leków. Natomiast wytyczne PTT 2021, jak i wytyczne EAU 2022 wskazują, że w przypadku pacjentów o standardowym ryzyku immunologicznym należy rozważyć odstawienie steroidów po zakończeniu pierwszego etapu leczenia immunosupresyjnego ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dotyczących stanu po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
<p>PTT 2021 (Polska) Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Rekomendacje dotyczą leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych <u>Prednizon zalecany jest w leczeniu immunosupresyjnym u chorych po przeszczepieniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nerek (jako składowa schematów trójlekowych (z cyklosporyną A lub takrolimusem, mykofenolanem mofetylu (lub mykofenolan sodu) lub czterolekowych u chorych podwyższonego ryzyka lub po przeszczepieniu nerki i trzustki (z ewerolimusem, syrolimusem lub belataceptem i azatiopryną). Jako alternatywny GS wymieniany jest: metyloprednizolon; • wątroby, jako alternatywa dla metyloprednizolonu, w schematach dwu-, trzy- i czterolekowych jw.; • płuc, kończyn i twarzy; • po przebyciu choroby nowotworowej lub jej wystąpieniu de novo, jako składowa schematów z takrolimusem, cyklosporyną A, mykofenolanem mofetylu lub mykofenolan sodu. U pacjentów nie rokujących retransplantacji nie zaleca się kontynuacji leczenia immunosupresyjnego po rozpoczęciu dializoterapii. U takich pacjentów należy redukować prednizon 1 mg/miesiąc do całkowitego odstawienia. <p>W rekomendacji zwrócono uwagę, iż „nie ma jasności, czy immunosupresja bez glikokortykosteroidów jest korzystniejsza od przewlekłego ich stosowania”. Autorzy rekomendacji są zwolennikami przewlekłego stosowania GS w dawce nie przekraczającej 5 mg prednizonu u dorosłych biorców nerki.</p> <p>Należy również pamiętać, że przewlekła sterydoterapia wiąże się z wystąpieniem działań niepożądanych, (m.in. cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, chwiejności emocjonalnej, obrzęków, podatności na infekcje), zatem u niektórych pacjentów wskazane jest rozważenie możliwości odstawienia tych leków.</p> <p>U niektórych dzieci, u których niewydolność nerek rozwinęła się w wieku przedpokwitaniowym, długo dializowanych przed transplantacją oraz leczonych w przeszłości kortykoidami, celem zmniejszenia powikłań po steroidoterapii (zahamowanie tempa wzrostu i niskorosłość) stosowane są schematy z wycofaniem steroidów. Badania kliniczne wykazują, że u dzieci o niskim ryzyku immunologicznym można bezpiecznie odstawiać steroidy, a bo późno, np. po upływie roku po transplantacji, a bo wcześniej – pod osłoną indukcji przeciwciałami mono- lub poliklonalnymi.</p> <p><i>Nie podano informacji odnośnie siły zaleceń i jakości dowodów.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>
<p>PTOK 2020 (Polska) Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Rekomendacje dotyczą postępowania w przypadku przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.</p> <p>Prednizon, w skojarzeniu z inhibitorami kalcyneuryny, jest zalecany w leczeniu przewlekłej choroby GvHD (przeszczep przeciw gospodarzowi). W postaciach opornych stosuje się też między innymi mykofenolan mofetylu, sirolimus, fotoferezy pozaustrojowe, imatynib, rytuksymab czy ruksolitynib.</p> <p>W przypadku leczenia ostrej GvHD również stosuje się glikokortykosteroidy (wytyczne wymieniają w tym przypadku metyloprednizolon).</p> <p><i>Nie podano informacji odnośnie siły zaleceń i jakości dowodów</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje zagraniczne	
<p style="text-align: center;">EAU 2022 (Europa) Źródło finansowania: EAU</p>	<p>Rekomendacja dotyczy postępowania w przypadku transplantacji nerek</p> <p><u>Zalecenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wstępna steroidoterapia (prednizon lub metyloprednizon) powinna być częścią immunosupresji w okresie okołoperacyjnym i na wczesnym etapie po transplantacji [zalecenie: Strong]. • W przypadku pacjentów o standardowym ryzyku immunologicznym leczonych skojarzoną terapią inhibitorami kalcyneuryny i kwasem mykofenolowym należy rozważyć odstawienie steroidów po wczesnym etapie leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu [zalecenie: Weak]. Ostatnie badania sugerują podobną skuteczność, ale mniejsze ryzyko cukrzycy w przypadku wczesnego odstawienia steroidów lub minimalizacji steroidów u pacjentów niskiego ryzyka leczonych takrolimusem, mykofenolanem lub indukacją. <p><u>Siła zaleceń:</u> Siła każdego zalecenia jest oznaczana jako „silna (Strong)” lub „słaba (Weak)”. Siła zależy od równowagi między pożądanymi i niepożądanymi konsekwencjami alternatywnych strategii postępowania, jakości dowodów (w tym pewności oszacowań) oraz charakteru i zmienności wartości i preferencji pacjentów.</p> <p><i>Konflikt interesów: dokładne informacje o konflikcie poszczególnych członków dostępne są na stronie EAU.</i></p>
<p style="text-align: center;">EBMT 2019 (Europa) Źródło finansowania: EBMT</p>	<p>Rekomendacje dotyczą postępowania w przypadku terapii opartych o przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT)</p> <p>Autorzy wytycznych zalecają prednizon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu przewlekłej choroby GvHD (w dziennej dawce 0,5-1 mg/kg/mc). W przypadku umiarkowanej lub ostrej postaci GvHD jako alternatywę można zastosować także metyloprednizon. • jako opcję w przypadku komplikacji związanych z przeprowadzonym HSCT, takich jak: zespół niedrożności zatokowej, mikroangiopatia zakrzepowa czy ostre uszkodzenie nerek; • w ramach profilaktyki i leczenia zakażeń grzybiczych u pacjentów po HSCT, w przypadku stwierdzenia: zapalenia płuc, zarostowego zapalenia oskrzelików lub chorób depozytowych monoklonalnych immunoglobulin; • w przypadku nowotworów hematologicznych (ostrej białaczki limfoblastycznej u dorosłych lub rozlanego chłoniaka z dużych komórek B). <p><i>Nie podano informacji odnośnie siły zaleceń i jakości dowodów</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>

Skróty: EAU – European Association of Urology, GS – glikokortykosteroidy, GvHD – choroba „przeszczep przeciw gospodarzowi”, HSCT – przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTT – Polskie Towarzystwo Transplantacyjne.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Obturacyjne choroby płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2019 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających prednizon w leczeniu: obturacyjnych choroby płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 5.07.2022 r. w bazach medycznych Medline (przez PubMed) oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 17.07.2019 r., tj. wyszukiwano badania opublikowane od 17.07.2019 r. (ze względu na datę wyszukiwania poprzednim raporcie OT.4321.34.2019).

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z obturacyjnymi chorobami płuc.

Interwencja: prednizon w postaci doustnej.

Komparator: bez ograniczeń.

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

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdz. 5.2 opracowania.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do analizy włączono przegląd systematyczny z metaanalizą Pu 2021 mający na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa różnych dawek kortykosteroidów systemowych (ang. systemic corticosteroids, SCS) stosowanych u osób z zaostrzeniami przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP).

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Pu 2021

Do metaanalizy włączono 12 badań RCT, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo SCS w porównaniu z placebo u osób z zaostrzeniem POChP, obejmujących łącznie 1 375 pacjentów.

Niepowodzenie leczenia oraz nawrót po leczeniu były pierwszorzędowymi punktami końcowymi. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: zmiany w nasilonej pierwszosekundowej objętości wydechowej (ang. forced expiratory volume in one second, FEV1), długość pobytu w szpitalu, umieralność oraz efekty uboczne. Dawki SCS zostały pogrupowane w sposób następujący:

- mała dawka – dawka początkowa ≤ 40 mg ekwiwalentu prednizonu/dzień ([PE/d]),
- średnia dawka – dawka początkowa = 40–100 mg [PE/d],
- wysoka dawka – dawka początkowa > 100 mg [PE/d].

Ryzyko niepowodzenia leczenia było istotnie statystycznie mniejsze w grupie z małą dawką SCS (RR=0,61 [95% CI: 0,43-0,88], p=0,007) oraz w grupie z dużą dawką SCS (RR=0,64 [95% CI: 0,48-0,85], p=0,002) względem placebo.

FEV1 uległa istotnej poprawie we wszystkich grupach stosujących kortykosteroidy systemowe, uzyskane średnie różnice (ang. mean difference, MD) wyniosły³:

- mała dawka: MD=0,09 ([95% CI 0,06–0,12], p<0,001),
- średnia dawka: MD=0,23 ([95% CI 0,02–0,44], p=0,036),
- wysoka dawka: MD=0,09 ([95% CI: 0,04–0,15], p<0,001).

Dla grupy otrzymującej małą dawkę SCS wykazano istotnie statystycznie krótszy pobyt w szpitalu w porównaniu z placebo (MD= -1,21 [95% CI: -2,24 do -0,19], p=0,02). W przypadku grup otrzymujących średnią i wysoką dawkę nie wykazano istotnych różnic w porównaniu z placebo, jednak dla każdej z ww. grup dostępne było wyłącznie jedno badanie. W żadnej z grup nie wykazano znaczącej różnicy w umieralności w porównaniu z placebo.

Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało, że ryzyko niepowodzenia leczenia i zmiany FEV1 były podobne w grupach stosujących niskie, średnie i wysokie dawki SCS.

W odniesieniu do bezpieczeństwa, częstość występowania hiperglikemii była istotnie statystycznie wyższa w grupie otrzymującej wysokie dawki SCS w porównaniu z placebo (RR=2,52 [95% CI 1,13–5,62], p=0,02).

W opinii autorów wyniki metaanalizy wskazują, że mała dawka kortykosteroidów systemowych (tj. dawka początkowa ≤ 40 mg PE/d) jest wystarczająca i bezpieczniejsza w leczeniu pacjentów z zaostrzeniem POChP. Wysokie dawki SCS należy stosować ostrożnie ze względu na ryzyko hiperglikemii, nie wykazano ich wyższości w zakresie poprawy czynności płuc lub rokowania w porównaniu ze stosowaniem SCS o mniejszej dawce. Wymagane są jednak dalsze badania RCT, które bezpośrednio porównają skuteczność i bezpieczeństwo różnych dawek kortykosteroidów systemowych w zaostrzeniach POChP.

3.2. Choroby autoimmunizacyjne – w przypadkach innych niż określone w ChPL

3.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2019 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających prednizon w leczeniu: chorób autoimmunizacyjnych – w przypadkach innych niż określone w ChPL. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 5.07.2022 r. w bazach medycznych Medline (przez PubMed) oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 17.07.2019 r., tj. wyszukiwano badania opublikowane od 17.07.2019 r. (ze względu na datę wyszukiwania poprzednim raporcie OT.4321.34.2019).

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z chorobami autoimmunizacyjnymi.

Interwencja: prednizon w postaci doustnej.

Komparator: bez ograniczeń.

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

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytocznych HTA.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdz. 5.2 opracowania.

3.2.2. Opis badań włączonych do analizy

Do przeglądu systematycznego włączono:

- przegląd systematyczny Cochrane - Natale 2020, dotyczący skuteczności schematów immunosupresyjnych stosowanych w leczeniu nefropatii IgA;

³ Dane uzyskane z tabeli 2, s. 321.

- Przegląd systematyczny z metaanalizą Acero-Garces 2020 porównujący skuteczność i bezpieczeństwo terapii stosowanych w I linii leczenia nowo zdiagnozowanej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dzieci;
- Przegląd systematyczny z metaanalizą Yang 2021 dotyczący zapobiegania nawracającym poronieniom u kobiet z zespołem antyfosfolipidowym;
- Przegląd systematyczny Doolan 2022 dotyczący strategii terapeutycznych stosowanych u dzieci i młodzieży z Zespołem Sjögrena;
- Przegląd systematyczny Strum 2020 dotyczący farmakoterapii w autoimmunologicznej chorobie ucha wewnętrznego (ang. autoimmune inner ear disease, AIED) u osób dorosłych.

3.2.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Nefropatia IgA

Natale 2020

Do przeglądu włączono 58 badań RCT oraz quasi-RCT (badań, w których randomizację przeprowadzono naprzemiennie, na podstawie dokumentacji medycznej, daty urodzenia lub innych przewidywalnych metod), odnalezionych w bazach danych MEDLINE, EMBASE i Cochrane, opublikowanych do 9 września 2019 roku. Kryteriami włączenia był udział pacjentów z nefropatią IgA potwierdzoną biopsją (łącznie przegląd objął 3933 takich pacjentów), którzy stosowali leczenie immunosupresyjne (kortykosteroidy, środki cytotoksyczne, MMF, leflunomid lub inne).

Wyniki przeglądu wykazały, że terapia steroidami (w tym prednizonem w dawce 0,5-1 mg/kg/dzień lub 40-60 mg/dzień):

- może powodować całkowitą remisję choroby nerek w porównaniu z placebo, standardową opieką lub terapią inhibitorem RAS w ciągu 2 do 5 lat obserwacji;
- może zapobiec podwojeniu poziomu kreatyniny (SCr) w porównaniu ze standardową opieką lub terapią inhibitorem RAS w okresie obserwacji od 1 do 10 lat;
- prawdopodobnie zapobiega rocznemu spadkowi stopnia filtracji kłębuszkowej (GFR) w porównaniu z placebo lub inhibitorami RAS w okresie od 2,1 do 5 lat;
- ma niepewny wpływ na spadek GFR w porównaniu ze standardową opieką lub innym leczeniem nieimmunosupresyjnym w okresie obserwacji od 1 do 10 lat;
- może zmniejszać wydalanie białka z moczem w porównaniu z placebo, standardową opieką lub innym leczeniem nieimmunosupresyjnym przez okres od 1 do 10 lat.

Autorzy przeglądu przedstawili następujące wnioski:

- konkluzja z umiarkowaną pewnością (ang. moderate certainty): u dorosłych i dzieci z nefropatią IgA potwierdzoną biopsją, z białkomoczem ≥ 1 g/dobę oraz łagodną lub umiarkowaną chorobą nerek, steroidoterapia (prednizonem, prednizolonem lub metyloprednizolonem) podawana przez 2 do 4 miesięcy prawdopodobnie zapobiega schyłkowej chorobie nerek (ESKD) i spowalnia coroczną progresję niewydolności nerek;

- konkluzja z niską pewnością (ang. low certainty): terapia steroidami może zmniejszać białkomocz.

Wg autorów przeglądu inne strategie immunosupresyjne nie wydają się przynosić znaczących korzyści w zakresie czynności nerek u dorosłych i dzieci z nefropatią IgA (zwłaszcza stosowanie cyklofosfamidu, azatiopryny lub mykofenolanu mofetylu nie jest wskazane w leczeniu nefropatii IgA), natomiast konieczne jest zachowanie ostrożności podczas leczenia kortykosteroidami ze względu na możliwość wystąpienia niepożądanych zdarzeń. Na koniec autorzy przeglądu konkludują, iż choć dostępne dane sugerują, że steroidoterapia może skutecznie zmniejszyć ESKD, dodatkowe dane z badań klinicznych byłyby pożądane.

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna

Acero-Garces 2020

Przegląd systematyczny z metaanalizą porównujący skuteczność i bezpieczeństwo terapii stosowanych w I linii leczenia nowo zdiagnozowanej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dzieci, mających na celu zwiększenie liczby płytek krwi.

Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, LILACS oraz the Cochrane Central register of Controlled Trials (CENTRAL) uwzględniając badania kliniczne opublikowane do lutego 2019 roku. Włączono 12 badań obejmujących łącznie 791 pacjentów, z okresem obserwacji od 6 do 32 miesięcy (dla części badań nie podano okresu obserwacji). W większości włączonych badań stosowano dożylnie immunoglobulinę (IVIG), immunoglobulinę ludzką anti-D (anti-D), metyloprednizon (MP). Prednizon stosowany był w dwóch badaniach, w dawkach 4 mg/kg i 2 mg/kg.

Wyniki metaanalizy wykazały, że wskaźnik odpowiedzi na leczenie w przypadku prednizonu 2mg/kg i placebo był niższy niż w przypadku IVIG 2g/kg: wyniki dla 72 godzin odpowiednio [RR 0,04 (95% CI 0,0-0,68) i 0,39 (95% CI 0,23-0,67), wyniki dla 7 dni odpowiednio [RR 0,23 (95% CI 0,08-0,67) oraz 0,14 (95% CI 0,04-0,55). Stosowanie IVIG 2g/kg wiązało się także z wyższym odsetkiem odpowiedzi niż stosowanie metyloprednizonu – wynik dla 48 godzin RR 0,72 (95% CI 0,52-0,99). Dla pozostałych porównań nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic.

Według autorów przeglądu u dzieci z nowozdiagnozowaną pierwotną ITP wskaźnik wczesnej odpowiedzi jest wyższy w przypadku stosowania IVIG niż w przypadku stosowania kortykosteroidów, natomiast brak jest różnic względem anti-D. Stosowanie IVIG wiązało się z mniejszą liczbą zdarzeń niepożądanych niż stosowanie anti-D i kortykosteroidów, z tym że odnotowane zdarzenia niepożądane były łagodne.

Zespół antyfosfolipidowy

Yang 2021

Przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczy zapobiegania nawracającym poronieniom u kobiet z zespołem antyfosfolipidowym. Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach PubMed, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web of Science, CNKI, ClinicalTrials.gov, the UK National Research Register, w dniu 15 grudnia 2019 roku. Do przeglądu włączano badania porównujące jakiegokolwiek aktywne interwencje z placebo lub inną aktywną interwencją. Włączono 54 badania RCT obejmujące ogółem 4 957 pacjentów. W przeglądzie nie podano informacji dotyczących okresu obserwacji w badaniach ani dawkowania interwencji.

Wykazano, że interwencjami skutecznymi w farmakologicznym zwiększaniu odsetka żywych urodzeń są: heparyna drobnocząsteczkowa (ang. Low Molecular Weight Heparin, LMWH), aspiryna w skojarzeniu z LMWH lub heparyną niefrakcjonowaną (ang. unfractionated heparin, UFH), aspiryna w skojarzeniu z LMWH i dożylnymi immunoglobulinami (ang. intravenous immunoglobulin, IVIG), aspiryna w skojarzeniu z LMWH, IVIG i prednizonem (OR w zakresie od 2,88 do 11,24). Dla aspiryny, prednizonu oraz IVIG stosowanych w monoterapii, a także dla aspiryny w skojarzeniu z prednizonem nie wykazano istotnych statystycznie różnic względem placebo w zakresie skuteczności.

Zdaniem autorów przeglądu otrzymane wyniki potwierdzają zasadność stosowania niskich dawek aspiryny w skojarzeniu z heparyną w pierwszej linii zapobiegania poronieniom u kobiet z APS, a także potwierdzają skuteczność hydroksychlorochiny, IVIG i prednizonu jako terapii dodanych do aktualnie przyjmowanego leczenia.

Zespół Sjögrena

Doolan 2022

Przegląd systematyczny dotyczy strategii terapeutycznych stosowanych u dzieci i młodzieży z Zespołem Sjögrena. Wyszukiwanie dowodów naukowych przeprowadzono w bazach PubMed oraz MEDLINE/Scopus, przegląd objął dowody opublikowane do grudnia 2020 r. Włączono 43 badania (34 opisy przypadków, 8 opisów serii przypadków i jedno badanie pilotażowe), obejmujące 137 pacjentów.

Według autorów przeglądu glikokortykosteroidy, takie jak doustny prednizon lub dożylny metyloprednizon, były często przepisywane dzieciom z ciężką postacią choroby. Kortykosteroidy, niezależnie od dawki i drogi podania, były przepisane 52% (72/137) dzieciom z zespołem Sjögrena, ze średnią wieku w momencie diagnozy 8,5 roku (zakres 2-19 lat). Z tego 27 dzieci miało przepisane doustne leczenie kortykosteroidami (prednizon w dawce 5-10 mg/dobę). Okres obserwacji w wynosił od 2 miesięcy do 1,5 roku. Odpowiedź na doustne kortykosteroidy została opisana dla 14 spośród 27 pacjentów ujętych w przeglądzie. We wszystkich opisanych przypadkach zaobserwowano kliniczną poprawę, natomiast trudno jest ją przypisać jedynie leczeniu kortykosteroidami, jako że część pacjentów była dodatkowo leczona innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD).

Autoimmunologiczna choroba ucha wewnętrznego

Strum 2020

Do przeglądu włączono 11 badań, spośród których w trzech (Matsuoka 2013, Niparko 2005, Zeitoun 2005) w leczeniu AIED zastosowano prednizon podawany doustnie.

Do prospektywnego kohortowego badania Zeitoun 2005 włączono 63 pacjentów z AIED, spośród których 52 otrzymywało prednizon w dawce 1 mg/kg masy ciała na dobę z maksymalną dawką dobową 60 mg, a 11 pacjentów otrzymywało 24 mg metyloprednizolonu, którego dawkę zmniejszono o 4 mg na dobę przez 6 dni. Poprawę poziomu słuchu odnotowano u 28 (44%) pacjentów. W badaniu wykazano, że pacjenci z dodatnim wynikiem testu immunofluorescencyjnego (IF) na przeciwciała przeciwko antygenowi IESCA (ang. inner ear supporting cell antigen) są bardziej wrażliwi na kortykosteroidy niż pacjenci z wynikiem IF-ujemnym, wskazując możliwość znalezienia obiektywnego markera AIED.

W publikacji Niparko 2005 przedstawiono wyniki badania klinicznego 116 pacjentów leczonych prednizonem w dawce 60 mg/dobę przez cztery tygodnie. Po 4-tygodniowym okresie leczenia 69 (59,5%) pacjentów wykazało poprawę o 2% lub więcej w wynikach testu rozpoznawania słów, a 62 (53,5%) pacjentów wykazało poprawę o 1 dB lub więcej w średnich czystego tonu. Nie jest jasne, ilu pacjentów uzyskało poprawę w obu kategoriach. Warto zauważyć, że byli również pacjenci, których wyniki uległy pogorszeniu lub nie wykazali zmian w średnich czystego tonu (odpowiednio 17,5% i 29%) oraz w wynikach rozpoznawania słów (odpowiednio 22,4% i 18,1%).

W retrospektywnym badaniu Matsuoka 2013 poprawę słuchu odnotowano u 11 (71,4%) osób spośród 15 pacjentów z AIED stosujących doustny prednizon (1 mg/kg/dzień przez 2-4 tygodnie).

Autorzy przeglądu podsumowują, że od czasu pierwszego formalnego opisu AIED, podstawą leczenia autoimmunologicznej choroby ucha wewnętrznego były wysokie dawki kortykosteroidów. Pomimo wysiłków zmierzających do określenia innych terapii immunomodulujących, jedynie w kilku badaniach RCT wykazało skuteczność w utrzymaniu poprawy słuchu. Brak konsensusu co do immunopatologii i kryteriów diagnostycznych AIED może wskazywać na wieloaspektowość choroby, jak i może wyjaśniać brak skuteczności leczenia farmakologicznego. Jednym z głównych kroków, który mógłby znacznie zmniejszyć ryzyko błędu systematycznego (ang. bias) w przyszłych badaniach, byłby konsensus w sprawie kryteriów diagnostycznych, a także definicja odpowiedzi na leczenie.

3.3. Stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku

3.3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2019 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających prednizon w leczeniu: stanu po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku – w przypadkach innych niż określone w ChPL. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 5.07.2022 r. w bazach medycznych Medline (przez PubMed) oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 17.07.2019 r., tj. wyszukiwano badania opublikowane od 17.07.2019 r. (ze względu na datę wyszukiwania poprzednim raporcie OT.4321.34.2019).

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku.

Interwencja: prednizon w postaci doustnej.

Komparator: bez ograniczeń.

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

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytucznych HTA.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdz. 5.2 opracowania.

3.3.2. Opis badań włączonych do analizy

Do przeglądu systematycznego włączono:

- Przegląd systematyczny Imam 2020, dotyczący leczenia immunosupresyjnego biorców przeszczepu nerki, którzy zetknęli się z chorobą COVID-19.

3.3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Imam 2020

Do przeglądu włączono 21 publikacji (obejmujące 58 pacjentów po przeszczepieniu nerki) odnalezione w bazach danych PubMed i ScienceDirect, opublikowane do 6 maja 2020 roku. Uwzględniono różne typy publikacji, w tym opisy przypadków, serie przypadków, komentarze i artykuły przeglądowe. Średnia wieku pacjentów wynosiła 52,7 lata, a 75,9% z nich stanowili mężczyźni.

Opisani w przeglądzie pacjenci byli leczeni różnymi schematami leków immunosupresyjnych, ale najczęściej otrzymywali takrolimus (48 pacjentów), prednizon (47 pacjentów) i mykofenolan mofetylu (46 pacjentów). Rzadziej stosowane były: azatiopryna, ewerolimus, cyklosporyna, mizorybina czy sirolimus. W publikacji nie podano informacji o sposobie podawania leków.

- Wśród wszystkich pacjentów leczonych prednizonem u 14,8% podawanie leku zostało wstrzymane, u 4,2% została zwiększona dawka leku, natomiast u 80,8% nie zmieniono podawanej dawki leku.
- Podawanie takrolimusu musiało zostać wstrzymane u 47,9% pacjentów, u 20,8% zmniejszono dawkę leku, a u 25,8% leczenie pozostało bez zmian.
- W przypadku mykofenolan mofetylu leczenie zostało wstrzymane u 80,4% pacjentów, u 4,3% zmniejszono dawkę leku, a u 15,2% leczenie pozostało bez zmian.

Zgony odnotowano u 7 pacjentów leczonych prednizonem, 6 pacjentów leczonych takrolimusem, 6 pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu oraz po 1 pacjencie leczonym cyklosporyną, sirolimusem i mizorybiną. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi u wszystkich pacjentów była gorączka (84,5%), kaszel (70%) oraz duszność/płytki oddech (56,9%).

3.4. Podsumowanie

Dla wskazania: obturacyjne choroby płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL, odnaleziono jeden przegląd systematyczny z metaanalizą - Pu 2021 oceniający skuteczność i bezpieczeństwo małych, średnich i wysokich dawek kortykosteroidów systemowych (SCS) stosowanych u osób z zaostrzeniami POChP. Wykazano statystycznie istotną różnicę na korzyść SCS w zakresie niepowodzenia leczenia oraz zmiany FEV1 względem placebo. W zakresie bezpieczeństwa, częstość występowania hiperglikemii była istotnie statystycznie wyższa jedynie w grupie otrzymującej wysokie dawki SCS w porównaniu z placebo. Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało brak istotnych różnic w zakresie ryzyka niepowodzenia leczenia i zmian FEV1 w grupach stosujących niskie, średnie i wysokie dawki SCS.

Wyniki odnalezionych badań wskazują, że podstawowe wnioski względem poprzedniego raportu OT.4321.34.2019 nie uległy zmianie, potwierdzono skuteczność glikokortykosteroidów systemowych stosowanych w POChP. W poprzednim raporcie przytoczono badania retrospektywne wskazujące na związek pomiędzy dłuższym okresem hospitalizacji a przyjmowaniem wysokich dawek kortykosteroidów. Zgodnie z wynikami badania Pu 2021 w przypadku grup otrzymujących średnią i wysoką dawkę nie wykazano istotnych różnic w porównaniu z placebo, jednak dla każdej z ww. grup dostępne było wyłącznie jedno badanie RCT. Natomiast, dla grupy otrzymującej małą dawkę SCS wykazano istotnie krótszy okres pobytu w szpitalu względem placebo.

W przypadku wskazania: stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku, odnaleziono jeden przegląd systematyczny literatury (Imam 2020) porównujący schematy leczenia immunosupresyjnego u pacjentów po przeszczepieniu nerki, którzy zetknęli się z chorobą COVID-19. Przedstawione w nim wyniki wskazują, że w porównaniu z innymi schematami leczenia immunosupresyjnego, u pacjentów leczonych prednizonem wystąpił najmniejszy odsetek chorych, u których musiano wstrzymać leczenie w przypadku choroby COVID-19. W poprzednim raporcie AOTMI nr OT.4321.34.2019 nie odnaleziono przeglądów systematycznych oceniających skuteczność prednizonu u biorców przeszczepu nerki, natomiast przytoczono wyniki przeglądu

systematycznego Ballios 2018, w którym oceniano skuteczność tego leku u pacjentów po przeszczepieniu komórek macierzystych rąbka rogówki.

W przypadku populacji pacjentów z chorobami autoimmunizacyjnymi innymi niż określone w ChPL, odnaleziono 5 przeglądów systematycznych. Dotyczyły one nefropatii IgA (Natale 2020), pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dzieci (Acero-Garces 2020), nawracających poronień u kobiet z zespołem antyfosfolipidowym (Yang 2021), Zespołu Sjögrena u dzieci i młodzieży (Doolan 2020), autoimmunologicznej choroby ucha wewnętrznego (Strum 2020).

Według autorów przeglądu Natale 2020 zastosowanie steroidoterapii (prednizon, prednizolon lub metyloprednizolon) u dorosłych i dzieci z nefropatią IgA, prawdopodobnie zapobiega schyłkowej chorobie nerek (ESKD) i spowalnia coroczną progresję niewydolność nerek. Terapia steroidami może także zmniejszać białkomocz. Wnioski dotyczące tego wskazania przedstawione w poprzednim raporcie AOTMiT nr OT.4321.34.2019 pochodziły z przeglądu systematycznego z metaanalizą (Qian 2019) i były zbliżone. Wykazano, że w grupie przyjmującej doustny prednizon w porównaniu do grupy kontrolnej (placebo / brak leczenia / inne leczenie nie będące leczeniem immunosupresyjnym) odnotowano poprawę w zakresie zachowania czynności nerek oraz odnotowano poprawę w zakresie zachowanie czynności nerek w grupie przyjmującej doustny prednizon z dożylnym metyloprednizolonem w porównaniu do grupy kontrolnej.

Według przeglądu Acero-Garces 2020 prednizon jest stosowany w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) u dzieci, natomiast wyniki metaanalizy wykazały, że prednizon jest mniej skuteczny w zakresie zwiększania liczby płytek krwi niż immunoglobuliny dożylnie IVIG, podobnie jak metyloprednizon. Przegląd systematyczny przedstawiony w poprzednim raporcie AOTMiT nr OT.4321.34.2019 - Mithoowani 2016 dotyczył jedynie kortykosteroidów, nie obejmował innych interwencji. Oceniano w nim długookresową skuteczność i bezpieczeństwo wysokich dawek kortykosteroidów w leczeniu początkowym dorosłych oraz dzieci z wcześniej nieleczoną ITP i wykazano brak różnic w skuteczności między niskimi i standardowymi dawkami prednizonu oraz brak różnic we wczesnej odpowiedzi na leczenie w badaniu porównującym wysokie dawki prednizonu z wysokimi dawkami metyloprednizolonu podawanego dożylnie.

W poprzednim raporcie AOTMiT nr OT.4321.34.2019 dla populacji pacjentów z chorobami autoimmunizacyjnymi innymi niż określone w ChPL przedstawiono również dowody dotyczące wskazań: autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AIH), łysienie plackowate, sarkoidoza mięśnia sercowego. W ramach przeglądu dokonanego w niniejszym raporcie, nie odnaleziono aktualniejszych przeglądów systematycznym dla tych wskazań. Zatem wnioski przedstawione w raporcie AOTMiT nr OT.4321.34.2019 pozostają w mocy. W przeglądzie Lu 2018 wykazano m.in. istotnie statystycznie mniejszą szansę remisji w grupie przyjmującej prednizon w porównaniu do grupy przyjmującej placebo, istotnie statystycznie mniejszą szansę remisji w grupie przyjmującej prednizon z azatiopryną w porównaniu do grupy przyjmującej prednizon podawany w zwiększonych dawkach co 2. dzień, istotnie statystycznie większą szansę remisji w grupie przyjmującej prednizon z azatiopryną w porównaniu do grupy przyjmującej budezonid z azatiopryną.

W ramach aktualnego raportu odnaleziono przeglądy systematyczne dla dodatkowych jednostek chorobowych zaliczających się do chorób autoimmunizacyjnych, nieujętych w poprzednim raporcie: zespół antyfosfolipidowy, Zespół Sjögrena u dzieci i młodzieży, autoimmunologiczna choroby ucha wewnętrznego.

Zdaniem autorów przeglądu Yang 2021 otrzymane wyniki potwierdzają zasadność stosowania prednizonu w zapobieganiu nawracającym poronieniom u kobiet z zespołem antyfosfolipidowym, jako terapii dodanej do aktualnie przyjmowanego leczenia.

Według autorów przeglądu Doolan 2020 zaobserwowano kliniczną poprawę u dzieci i młodzieży z Zespołem Sjögrena przyjmujących kortykosteroidy, natomiast trudno jest ją przypisać jedynie leczeniu kortykosteroidami, jako że część pacjentów była dodatkowo leczona innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD).

Autorzy przeglądu Strum 2020 podsumowują, że od czasu pierwszego formalnego opisu autoimmunologicznej choroby ucha wewnętrznego podstawą leczenia są wysokie dawki kortykosteroidów. Pomimo wysiłków zmierzających do określenia innych terapii immunomodulujących, jedynie w kilku badaniach RCT wykazano skuteczność w utrzymaniu poprawy słuchu. W badaniach włączonych do przeglądu odsetek pacjentów z poprawą słuchu po zastosowaniu doustnego prednizonu wynosił od 53,5% do 71,4% w zależności od badania i definicji punktu końcowego.

4. Źródła

Badania wtórne

- Acero-Garces 2020 Acero-Garcés DO, García-Perdomo HA. First Line Treatments for Newly Diagnosed Primary Immune Thrombocytopenia in Children: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Curr Pediatr Rev.* 2020;16(1):61-70. doi: 10.2174/1573396315666191023122542. PMID: 31656149.
- Doolan 2022 Doolan G, et al. Treatment strategies for Sjögren's syndrome with childhood onset: a systematic review of the literature. *Rheumatology (Oxford).* 2022 Mar 2;61(3):892-912. doi: 10.1093/rheumatology/keab579. PMID: 34289032; PMCID: PMC8889300.
- Imam 2020 A. Imam et al., Kidney Transplantation in the Times of COVID-19 – A Literature Review. e-ISSN 2329-0358 *Ann Transplant,* 2020; 25: e925755 DOI: 10.12659/AOT.925755.
- Natale 2020 Natale P et al., Palmer SC, Ruospo M, Saglimbene VM, Craig JC, Vecchio M, Samuels JA, Molony DA, Schena FP, Strippoli GF. Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Mar 12;3(3):CD003965. doi: 10.1002/14651858.CD003965.pub3. PMID: 32162319; PMCID: PMC7066485.
- Pu 2021 Pu X et al. Efficacy and Safety of Different Doses of Systemic Corticosteroids in COPD Exacerbation. *Respir Care.* 2021 Feb;66(2):316-326. doi: 10.4187/respcare.07925. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33051255. <https://rc.rcjournal.com/content/66/2/316.short> (dostęp: 07.07.2022 r.)
- Strum 2020 Strum, David, et al. "An update on autoimmune inner ear disease: a systematic review of pharmacotherapy." *American journal of otolaryngology* 41.1 (2020): 102310. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S019607091930910X?via%3Dihub> (dostęp: 08.07.2022 r.)
- Yang 2021 Yang Z, et al. Prevention of recurrent miscarriage in women with antiphospholipid syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *Lupus.* 2021 Jan;30(1):70-79. doi: 10.1177/0961203320967097. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33081590.

Rekomendacje kliniczne

- EADV 2021 Schmidt, E., et al. "European Guidelines (S3) on diagnosis and management of mucous membrane pemphigoid, initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology—Part II." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 35.10 (2021): 1926-1948. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.17395> (dostęp: 07.07.2022 r.)
- EAN/PNS 2021 Van den Bergh, Peter YK, et al. "European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force—Second revision." *Journal of the Peripheral Nervous System* 26.3 (2021): 242-268. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jns.12455> (dostęp: 07.07.2022 r.)
- EBMT 2019 Carreras E. et al., *The EBMT Handbook, Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* 7th ed. Cham (CH): Springer; 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553942/> (dostęp: 07.07.2022 r.)
- ERN RARE-LIVER/IAIHG 2020 Lohse, Ansgar W., et al. "Second-line and third-line therapy for autoimmune hepatitis: A position statement from the European Reference Network on Hepatological Diseases and the International Autoimmune Hepatitis Group." *Journal of hepatology* 73.6 (2020): 1496-1506. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827820304700> (dostęp: 07.07.2022 r.)
- Fanouriakis 2019a Fanouriakis A, et al., 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun;79(6):713-723. <https://ard.bmj.com/content/79/6/713.long> (dostęp: 07.07.2022 r.)
- Fanouriakis 2019a Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al., 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus, *Ann Rheum Dis* 2019;78:736–745. <https://ard.bmj.com/content/78/6/736.long> (dostęp: 07.07.2022 r.)
- Foeldvari 2021 Foeldvari I., et al., Consensus-based recommendations for the management of juvenile systemic sclerosis, *Rheumatology, Volume 60, Issue 4, April 2021, 1651–1658,* <https://academic.oup.com/rheumatology/article/60/4/1651/5956234>
- GOLD 2022 GOLD Scientific Committee. "Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease." GOLD Scientific Committee (2022). <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/> (dostęp: 07.07.2022 r.)
- Hellmich 2020 Hellmich B, et al., 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jan;79(1):19-30, <https://ard.bmj.com/content/79/1/19.long> (dostęp: 07.07.2022 r.)
- Joly 2020 Joly P. et al., Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), *EADV* 2020, 34, 1900–1913, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdv.16752> (dostęp: 07.07.2022 r.)
- KDIGO 2021 KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney-international.org

Majdan 2020	Majdan M., Majdan A., Współczesne postępowanie w pierwotnym i wtórnym zespole antyfosfolipidowym – Trendy w Reumatologii 2020, Reumatologia News 1/2020,
Murrell 2020	Murrell DF et al., Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts. J Am Acad Dermatol. 2020 Mar;82(3):575-585.e1, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7313440/ (dostęp: 07.07.2022 r.)
PTChP/PTA 2021	Piotrowski, Wojciech J., et al. "Stanowisko Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc i Polskiego Towarzystwa Alergologicznego dotyczące leczenia powikłań płucnych u chorych po przebytych zakażeniu SARS-CoV-2." Pneumonologia Polska 2.1 (2021). https://journals.viamedica.pl/pneumonologia_polska/article/view/85004 (dostęp: 07.07.2022 r.)
PTD 2019	Krasowska D. i in., Twardzina ograniczona (morphea). Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Przegl Dermatol 2019, 106, 333–353, https://www.termedia.pl/Localized-scleroderma-morphea-Diagnostic-and-therapeutic-recommendations-of-the-Polish-Dermatological-Society.56.37823.1.1.html (dostęp: 07.07.2022 r.)
Ramos-Casals 2019	Ramos-Casals M, et al.; EULAR-Sjögren Syndrome Task Force Group. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. Ann Rheum Dis. 2020 Jan;79(1):3-18, https://ard.bmj.com/content/79/1/3.long (dostęp: 07.07.2022 r.)
SHARE 2019	Ozen S, et al., European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis-the SHARE initiative. Rheumatology (Oxford). 2019 Sep 1;58(9):1607-1616., https://academic.oup.com/rheumatology/article/58/9/1607/5382174 (dostęp: 07.07.2022 r.)
Tam 2021	Tam LS, et al., Updated APLAR consensus statements on care for patients with rheumatic diseases during the COVID-19 pandemic. Int J Rheum Dis. 2021 Jun;24(6):733-745. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1756-185X.14124 (dostęp: 07.07.2022 r.)
Tektoniduu 2019	Tektonidou M. G. et al., EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults, Ann Rheum Dis 2019;78:1296–1304, https://ard.bmj.com/content/78/10/1296 (dostęp: 07.07.2022 r.)
Vries-Bouwstra 2020	de Vries-Bouwstra JK, et al., Worldwide Expert Agreement on Updated Recommendations for the Treatment of Systemic Sclerosis. J Rheumatol. 2020 Feb;47(2):249-254. https://www.jrheum.org/content/47/2/249.long (dostęp: 07.07.2022 r.)

Pozostałe publikacje

ChPL Encorton	ChPL leku Encorton https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/1680/characteristic (dostęp: 07.07.2022 r.)
Guyatt 2016	Guyatt, Gordon H., et al. "Guideline panels should seldom make good practice statements: guidance from the GRADE Working Group." Journal of clinical epidemiology 80 (2016): 3-7. https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(16)30231-1/fulltext (dostęp: 08.07.2022 r.)
Raport OT.4321.34.2019	Prednizon we wskazaniach: obturacyjne choroby płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne – w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Raport nr OT.4321.34.2019. Data ukończenia: 14 sierpnia 2019 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/RPT/OT.4321.34.2019_Off_label_prednizon.pdf (dostęp: 07.07.2022 r.)
ORP 263/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 23/2019 z dnia 19 sierpnia 2019 roku w sprawie substancji czynnej prednisonum we wskazaniach pozarejestacyjnych: obturacyjne choroby płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL, choroby autoimmunizacyjne – w przypadkach innych niż określone w ChPL, stan po przeszczepieniu narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/ORP/U_33_337_190819_o_263_prednisonum_off-label_cykl.pdf (dostęp: 07.07.2022 r.)

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających prednizon finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianych wskazań

Tabela 4. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison								
Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991289416	7,45	7,82	8,20	1,18	ryczałt	8,20
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	16,20	17,01	20,34	11,84	ryczałt	11,70
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	21,60	22,68	27,95	23,68	ryczałt	8,54
Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	22,45	23,57	29,60	29,60	ryczałt	5,33
Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	9,72	10,21	12,09	5,92	ryczałt	9,37

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

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

5.2.1. Obturacyjne choroby płuc.

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 5.07.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Prednisone[MeSH Terms]	40 842
#2	Prednison*[Title/Abstract] OR Dehydrocortisone[Title/Abstract] OR Encorton[Title/Abstract]	31 375
#3	(Prednisone[MeSH Terms]) OR (Prednison*[Title/Abstract] OR Dehydrocortisone[Title/Abstract] OR Encorton[Title/Abstract])	56 399
#4	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive[MeSH Terms]	63 749
#5	COPD[Title/Abstract] OR Obstructive Lung Disease*[Title/Abstract] OR Obstructive Pulmonary Disease*[Title/Abstract] OR Airflow Obstruction*[Title/Abstract] OR Airway* Obstruction*[Title/Abstract]	98 944
#6	Bronchiolitis Obliterans[MeSH Terms]	4 049
#7	Bronchiolitis Obliteran*[Title/Abstract] OR Constrictive Bronchioliti*[Title/Abstract] OR Exudative Bronchioliti*[Title/Abstract] OR Obliterative Bronchioliti*[Title/Abstract]	4 742
#8	((((Pulmonary Disease, Chronic Obstructive[MeSH Terms]) OR (COPD[Title/Abstract] OR Obstructive Lung Disease*[Title/Abstract] OR Obstructive Pulmonary Disease*[Title/Abstract] OR Airflow Obstruction*[Title/Abstract] OR Airway* Obstruction*[Title/Abstract])) OR (Bronchiolitis Obliterans[MeSH Terms])) OR (Bronchiolitis Obliteran*[Title/Abstract] OR Constrictive Bronchioliti*[Title/Abstract] OR Exudative Bronchioliti*[Title/Abstract] OR Obliterative Bronchioliti*[Title/Abstract]))	124 737
#9	((Prednisone[MeSH Terms]) OR (Prednison*[Title/Abstract] OR Dehydrocortisone[Title/Abstract] OR Encorton[Title/Abstract])) AND (((Pulmonary Disease, Chronic Obstructive[MeSH Terms]) OR (COPD[Title/Abstract] OR Obstructive Lung Disease*[Title/Abstract] OR Obstructive Pulmonary Disease*[Title/Abstract] OR Airflow Obstruction*[Title/Abstract] OR Airway* Obstruction*[Title/Abstract])) OR (Bronchiolitis Obliterans[MeSH Terms])) OR (Bronchiolitis Obliteran*[Title/Abstract] OR Constrictive Bronchioliti*[Title/Abstract] OR Exudative Bronchioliti*[Title/Abstract] OR Obliterative Bronchioliti*[Title/Abstract]))	610

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#10	((Prednisone[MeSH Terms] OR (Prednison*[Title/Abstract] OR Dehydrocortisone[Title/Abstract] OR Encorton[Title/Abstract])) AND (((Pulmonary Disease, Chronic Obstructive[MeSH Terms] OR (COPD[Title/Abstract] OR Obstructive Lung Disease*[Title/Abstract] OR Obstructive Pulmonary Disease*[Title/Abstract] OR Airflow Obstruction*[Title/Abstract] OR Airway* Obstruction*[Title/Abstract])) OR (Bronchiolitis Obliterans[MeSH Terms])) OR (Bronchiolitis Obliteran*[Title/Abstract] OR Constrictive Bronchioliti*[Title/Abstract] OR Exudative Bronchioliti*[Title/Abstract] OR Obliterative Bronchioliti*[Title/Abstract])) Filters: from 2019/7/16 - 2022/7/5 Sort by: Publication Date	56

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 5.07.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees	4165
#2	(Prednison* OR Dehydrocortisone OR Encorton):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10269
#3	#1 OR #2	10269
#4	MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees	6337
#5	(COPD OR Obstructive Lung Disease* OR Obstructive Pulmonary Disease* OR Airflow Obstruction* OR Airway* Obstruction*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	26899
#6	MeSH descriptor: [Bronchiolitis Obliterans] explode all trees	71
#7	(Bronchiolitis Obliteran* OR Constrictive Bronchioliti* OR Exudative Bronchioliti* OR Obliterative Bronchioliti*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	220
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	27358
#9	#3 AND #8	206
#10	#3 AND #8 with Cochrane L brary publication date Between Jul 2019 and Jul 2022	39

5.2.2. Choroby autoimmunizacyjne – w przypadkach innych niż określone w ChPL

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 5.07.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Prednisone[MeSH Terms] OR Prednison*[Title/Abstract] OR Dehydrocortisone[Title/Abstract] OR Encorton[Title/Abstract]	56 413
#2	Autoimmune Diseases[MeSH Terms]	524 351
#3	autoimmun*[Title/Abstract]	200 486
#4	(Autoimmune Diseases[MeSH Terms]) OR (autoimmun*[Title/Abstract])	621 102
#5	(Prednisone[MeSH Terms] OR Prednison*[Title/Abstract] OR Dehydrocortisone[Title/Abstract] OR Encorton[Title/Abstract]) AND ((Autoimmune Diseases[MeSH Terms]) OR (autoimmun*[Title/Abstract]))	11 137
#6	(Prednisone[MeSH Terms] OR Prednison*[Title/Abstract] OR Dehydrocortisone[Title/Abstract] OR Encorton[Title/Abstract]) AND ((Autoimmune Diseases[MeSH Terms]) OR (autoimmun*[Title/Abstract])) Filters: from 2019/7/16 - 2022/7/7	919
#7	(Prednisone[MeSH Terms] OR Prednison*[Title/Abstract] OR Dehydrocortisone[Title/Abstract] OR Encorton[Title/Abstract]) AND ((Autoimmune Diseases[MeSH Terms]) OR (autoimmun*[Title/Abstract])) Filters: Meta-Analysis, from 2019/7/16 - 2022/7/7	14
#8	(Prednisone[MeSH Terms] OR Prednison*[Title/Abstract] OR Dehydrocortisone[Title/Abstract] OR Encorton[Title/Abstract]) AND ((Autoimmune Diseases[MeSH Terms]) OR (autoimmun*[Title/Abstract])) Filters: Meta-Analysis, Systematic Review, from 2019/7/16 - 2022/7/7	27
#9	(Prednisone[MeSH Terms] OR Prednison*[Title/Abstract] OR Dehydrocortisone[Title/Abstract] OR Encorton[Title/Abstract]) AND ((Autoimmune Diseases[MeSH Terms]) OR (autoimmun*[Title/Abstract])) Filters: Meta-Analysis, Review, Systematic Review, from 2019/7/16 - 2022/7/7	117

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 5.07.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees	4165
#2	(Prednison* OR Dehydrocortisone OR Encorton):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10269
#3	MeSH descriptor: [Autoimmune Diseases] explode all trees	20507
#4	(autoimmun*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5777
#5	#1 OR #2	10269
#6	#3 OR #4	24963
#7	#5 AND #6	1027
#8	#5 AND #6 with Cochrane L brary publication date Between Jul 2019 and Jul 2022	163
#9	#5 AND #6 with Cochrane L brary publication date Between Jul 2019 and Jul 2022, in Cochrane Reviews	5

5.2.3. Stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 5.07.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Prednisone[MeSH Terms]	40 842
#2	Prednison*[Title/Abstract] OR Dehydrocortisone[Title/Abstract] OR Encorton[Title/Abstract]	31 375
#3	(Prednisone[MeSH Terms]) OR (Prednison*[Title/Abstract] OR Dehydrocortisone[Title/Abstract] OR Encorton[Title/Abstract])	56 399
#4	Transplantation[MeSH Terms]	556 724
#5	transplant*[Title/Abstract]	526 432
#6	hsct[Title/Abstract]	14 952
#7	graft*[Title/Abstract]	367 677
#8	((Transplantation[MeSH Terms]) OR (transplant*[Title/Abstract])) OR (hsct[Title/Abstract]) OR (graft*[Title/Abstract])	941 848
#9	((Prednisone[MeSH Terms]) OR (Prednison*[Title/Abstract] OR Dehydrocortisone[Title/Abstract] OR Encorton[Title/Abstract])) AND (((Transplantation[MeSH Terms]) OR (transplant*[Title/Abstract]) OR (hsct[Title/Abstract])) OR (graft*[Title/Abstract]))	8 011
#10	((Prednisone[MeSH Terms]) OR (Prednison*[Title/Abstract] OR Dehydrocortisone[Title/Abstract] OR Encorton[Title/Abstract])) AND (((Transplantation[MeSH Terms]) OR (transplant*[Title/Abstract]) OR (hsct[Title/Abstract])) OR (graft*[Title/Abstract])) Filters: from 2019/7/16 - 2022/7/5	473
#11	((Prednisone[MeSH Terms]) OR (Prednison*[Title/Abstract] OR Dehydrocortisone[Title/Abstract] OR Encorton[Title/Abstract])) AND (((Transplantation[MeSH Terms]) OR (transplant*[Title/Abstract]) OR (hsct[Title/Abstract])) OR (graft*[Title/Abstract])) Filters: Meta-Analysis, from 2019/7/16 - 2022/7/5 Sort by: Publication Date	12
#12	((Prednisone[MeSH Terms]) OR (Prednison*[Title/Abstract] OR Dehydrocortisone[Title/Abstract] OR Encorton[Title/Abstract])) AND (((Transplantation[MeSH Terms]) OR (transplant*[Title/Abstract]) OR (hsct[Title/Abstract])) OR (graft*[Title/Abstract])) Filters: Meta-Analysis, Systematic Review, from 2019/7/16 - 2022/7/5 Sort by: Publication Date	17
#13	((Prednisone[MeSH Terms]) OR (Prednison*[Title/Abstract] OR Dehydrocortisone[Title/Abstract] OR Encorton[Title/Abstract])) AND (((Transplantation[MeSH Terms]) OR (transplant*[Title/Abstract]) OR (hsct[Title/Abstract])) OR (graft*[Title/Abstract])) Filters: Meta-Analysis, Review, Systematic Review, from 2019/7/16 - 2022/7/5 Sort by: Publication Date	71

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 5.07.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees	4165
#2	(Prednison* OR Dehydrocortisone OR Encorton):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10269
#3	#1 OR #2	10269
#4	MeSH descriptor: [Transplantation] explode all trees	12529
#5	(transplant*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	41741
#6	(HSCT):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1755
#7	(graft*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	33131
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	60501
#9	#3 AND #8	1724
#10	#3 AND #8 with Cochrane L brary publication date Between Jul 2019 and Jul 2022	207
#11	#3 AND #8 with Cochrane L brary publication date Between Jul 2019 and Jul 2022, in Cochrane Reviews	8