



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Mykofenolan mofetylu
we wskazaniach:**

steroidozależny zespół nerczycowy; steroidooporny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; nefropatia IgA; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna

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

Opracowanie nr: OT.422.1.43.2024
(Aneks do opracowania nr: OT.4221.28.2021)

Data ukończenia: 11 października 2024 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), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹.

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) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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: dane osobowe.

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: osoba fizyczna.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

AEs	zdarzenia niepożądane
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ANCA	antycytoplazmatyczne przeciwciała neutrofilii (ang. antineutrophil cytoplasmic antibodies)
AZA	azatiopryna
BEL	balimumab
CNI	inhibitory kalcyneuryny
CYC	cyklofosfamid
DMARD	leki modyfikujące przebieg choroby reumatycznej (ang. disease-modifying antirheumatic drugs)
EC-MPS	sól sodowa mykofenolanu (ang. enteric-coated mycophenolate sodium)
GKS/GC	glikokortykosteroidy (ang. glucocorticosteroid)
GPA	ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń
HCQ	hydroksychlorochina
HTA	Ocena technologii medycznych (Health technology assessment)
IgAN	immunoglobulinowe zapalenie nerek
IgAV	immunoglobulina A w postaci związanej z błoną
IIM	idiopatyczne zapalenie mięśni
IKN	kalcyneuryna
IS	istotność statystyczna
L-CYC	lewamisol cyklofosfamid
LEF	leufonamid
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r., poz. 686)
LN	toczniowe zapalenie nerek (ang. lupus nephritis)
MMF	mykofenolanu mofetylu (ang. mycophenolate mofetil)
MPA	zapalenie naczyń
MPAA	kwask mykofenolanowy
MPS	mykofenolan sodu
MTX	metotreksat (ang. methotrexate)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHS	National Health Service
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy
RAS	układ renina-angiotensyna-aldosteron
RCT	Randomizowane badanie kliniczne
RR	ryzyko względne (ang. relative risk)
RTX	rytuksymab
SDNS	Steroidozależny zespół nerczycowy (ang. steroid-dependent nephrotic syndrome)
SLE	toczeń rumieniowaty układowy

SSc-ILD	śródmiażdżowa choroba płuc wynikająca z twardziny układowej (ang. systemic sclerosis- interstitial lung disease)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930 z późn. zm.)
WMD	średnia ważona różnica (ang. weighted mean difference)

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	6
2. Rekomendacje kliniczne	7
3. Wskazanie dowodów naukowych	17
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	17
3.1.1. Opis badań włączonych do analizy.....	17
3.2. Podsumowanie	26
4. Źródła.....	28
5. Załączniki.....	30
5.1. Wykaz leków zawierających mykofenolan mofetylu finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	30
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	30
5.2.1. Wskazania: steroidozależny zespół nerczycowy, steroidooporny zespół nerczycowy, cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa, neuropatia zapalna, miopatia zapalna, nefropatia IgA	30
5.2.2. Wskazanie: zapalenie naczyń	37
5.2.3. Wskazanie: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	39

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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4221.28.2021. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną opinię Rady Przejrzystości nr 170/2021³ z dnia 15 listopada 2021 roku w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej mycophenolas mofetil w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: steroidozależny zespół nerczycowy, steroidooporny zespół nerczycowy, cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń, nefropatia IgA, toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa, stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek, neuropatia zapalna oraz miopatia zapalna.

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 poprzednim opracowaniu w zakresie:

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

³ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/off/2021/ORP/U_51_304_15112021_o_170_mycophenolas_mofetil_off-label_cykl_zacz.pdf

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 02.10.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej dotyczących zastosowania mykofenolanu mofetylu (MMF) w leczeniu:; steroidoopornego zespołu nerczycowego; cyklosporynozależnego zespołu nerczycowego; nefropatii toczniowej; zapalenia naczyń; nefropatii IgA; tocznia rumieniowatego układuowego; twardziny układuowej; stanu po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatii zapalnej oraz miopatii zapalnej – w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych najważniejszych instytucji i towarzystw naukowych. W przypadkach wszystkich baz danych zastosowano datę odcięcia: 01.01.2021 r.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- NICE – National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/Type>),
- Prescrire International (www.english.prescrire.org),
- NGC – National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov),
- AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality (<http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm>),
- DynaMed Plus (<http://www.dynamed.com>);
- British Society for Rheumatology (<https://www.rheumatology.org.uk/>),
- European League Against Rheumatism (<https://www.eular.org/index.cfm>),
- American Heart Association (<https://www.heart.org/>

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 20 nowych dokumentów wytycznych: Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego (PTR) z 2023 r.; National Institute for Health and Care Excellence (NICE) z 2023 r.; The American Thoracic Society (ATS) z 2024 r.; The European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) z 2022 r., 2023 r. i z 2024 r. (2 dokumenty); The British Society for Rheumatology (BSR) z 2022 r. i z 2024 r.; The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) z 2024 r. (3 dokumenty); Mendel z 2021 r.; Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN) z 2023 r.; International Pediatric Nephrology Association (IPNA) z 2023 r.; The Polish Society for Pediatric Nephrology (PTNFD) z 2022 r.; konsensus ekspercki Antczak z 2024 r.; National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2024 r. zalecenia Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego (PTT) z 2024 r.; The UK Kidney Association (UKKA) z 2022 r. oraz konsensus ekspercki Kelly z 2022 r. Odnalezione wytyczne odnoszą się do większości analizowanych wskazań (nie odnaleziono zaleceń dotyczących cyklosporynozależnego zespołu nerczycowego oraz stanu po przeszczepie po przeszczepie rogówki i tkanek).

W przypadku tocznia rumieniowatego układuowego wytyczne PTR 2023 i EULAR 2024 podkreślają zastosowanie mykofenolanu mofetylu w postępowaniu terapeutycznym jako leku immunosupresyjnego u pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie hydroksychlorochiną, lub u których nie można zredukować dawki glikokortykosteroidów. Terapię mykofenolanem mofetylu rekomendowana jest także w leczeniu indukcyjnym w skojarzeniu z GKS (KDIGO 2024 i GLOSEN 2023) oraz jako leczenie podtrzymujące po terapii indukcyjnej w toczniowym zapaleniu nerek klasy III/IV±V (KDIGO 2024). NICE 2023 w leczeniu tocznia rumieniowatego klasy III do V zaleca woklosporynę w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu.

W twardzinie układuowej wytyczne wskazują na zastosowanie mykofenolanu mofetylu jako leczenia pierwszego rzutu w przypadku zmian skórnych i w śródmiąższowej chorobie płuc (BSR 2024, EULAR 2024, ATS 2024) oraz przy zapaleniu mięśnia sercowego (BSR 2024). Wytyczne zalecają również terapię skojarzoną mykofenolanu mofetylu: z rytuksymabem lub tocilizumabem jako terapia ratunkowa przy zwłóknieniu płuc (BSR 2024); z nintedanibem w przypadku rozległego zwłóknienia płuc (BSR 2024, ATS 2024).

W przypadku nefropatii IgA wytyczne KDIGO 2024 zalecają użycie mykofenolanu mofetylu w skojarzeniu z glikokortykosteroidami u pacjentów pediatrycznych, u których nie zaobserwowano odpowiedzi na zastosowanie odpowiedniej diety, blokadu układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) oraz terapii samymi glikokortykosteroidami i/lub zmniejszenia podawanej dawki glikokortykosteroidów.

BSR 2024 w miopatii zapalnej zaleca mykofenolan mofetylu w celu poprawy stanu skóry i mięśni u pacjentów pediatrycznych, a u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnego zapalenia mięśni szkieletowych i celem remisji choroby. W leczeniu przewlekłej śródmiąższowej choroby płuc u dorosłych pacjentów należy rozważyć leczenie immunosupresyjne m.in. mykofenolanem mofetylu.

W steroidozależnym zespole nerczycowym wytyczne IPNA 2023 oraz PTNFD 2022 zalecają mykofenolan mofetylu u dzieci z chorobą często nawracającą i zależną od sterydów w przypadkach potrzeby użycia innych leków niż kortykosteroidy.

KDIGO 2024, EULAR 2023 oraz Mendel 2021 w zapaleniu naczyń związanym z ANCA zalecają m.in. immunoterapię z wykorzystaniem mykofenolanem mofetylu. Może on stanowić alternatywę dla innych leków lub być stosowany w skojarzeniu z glikokortykosteroidami w przypadku braku zagrożenia życia lub rozległych objawów choroby. W przypadku zmian skórnych u dorosłych z IgAV w konsensusie Kelly 2022 wymienia się także MMF+GKS. W zapaleniu naczyń spowodowanym IgA KDIGO 2024 zaleca u pacjentów pediatrycznych obok GKS m.in. mykofenolan mofetylu, natomiast w przypadku zapalenia nerek towarzyszącemu zapaleniu naczyń związanym z IgA u dzieci i młodzieży UKKA 2022 sugeruje stosowanie m.in. MMF (ewentualnie z GKS).

Zalecenia polskiej interdyscyplinarnej grupy ekspertów Antczak 2024 nie wymieniają mykofenolanu mofetylu wśród leków stosowanych w przypadku różnych rodzajów neuropatii.

NCCN 2024 i PTT 2021 po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek wskazują na możliwość zastosowania mykofenolanu mofetylu w ostrej i przewlekłej chorobie przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD) odpornej na sterydy po transplantacji komórek krwiotwórczych (HCT). Mykofenolan mofetylu jest również zalecany przez PTT 2021 w leczeniu podtrzymującym u pacjentów po przeszczepie kończyny górnej.

Odnalezione wytyczne są zgodne z wytycznymi przedstawionymi we wcześniejszym opracowaniu Agencji nr OT.4221.28.2021.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Jeżeli było to możliwe, przedstawiono informacje odnoszące się bezpośrednio do ocenianej technologii medycznej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
Toczeń rumieniowaty	
<p>PTR 2023 (Polska)</p> <p>Konflikt interesów: Brak informacji</p> <p>Źródło finansowania: Astrazeneca, Medac</p>	<p>Postępowanie terapeutyczne w toczeniu rumieniowatym układowym</p> <p>W wytycznych przywołano zalecenia EULAR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku braku przeciwwskazań – u wszystkich pacjentów, bez względu na stopień zaawansowania choroby, powinien być stosowany lek przeciwmalaryczny, tj. hydroksychlorochina (HCQ); • Wszyscy pacjenci powinni być także leczeni GKS (glikokortykosteroidami), zgodnie z najnowszymi algorytmami uwzględniającymi początkowe leczenie dożylnie, a następnie średnie i małe dawki doustne, które powinny być odpowiednio szybko zredukowane, z odstawieniem włącznie, u pacjentów z niską aktywnością choroby lub remisją; • W dalszej kolejności, w zależności od stopnia zaawansowania, aktywnych domen klinicznych, częstotliwości i nasilenia zaostrzeń oraz chorób współistniejących, stosowane są inne leki immunosupresyjne i cytotoksyczne, w tym: metotreksat (MTX), azatiopryna (AZA), mykofenolan mofetylu (MMF), cyklofosfamid (CYC) oraz inhibitory kalcyneuryny (IKN), jak cyklosporyna A, takrolimus lub woklosporyna; • W przypadku braku efektu po zastosowaniu leków klasycznych zalecenia uwzględniają zastosowania leków biologicznych: balimumabu (BEL) - przeciwciała monoklonalnego swoistego dla rozpuszczalnego ludzkiego białka stymulującego limfocyty B (BLyS lub BAFF), lub rytuksymabu (RTX) – przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko antygenowi CD20 na limfocytach B; (...) • W praktyce klinicznej u części pacjentów zastosowanie mają także dożylnie wlewy immunoglobulin. <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</p>
<p>EULAR 2024 (Europa)</p> <p>Konflikt interesów: Przedstawiono konflikty interesów autorów w obu pracach</p> <p>Źródło finansowania: EULAR</p>	<p>Aktualizacja zaleceń EULAR dla postępowania w toczeniu rumieniowatym układowym</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentów, którzy nie reagują na hydroksychlorochinę (w monoterapii lub w połączeniu z glikokortykosteroidami) lub w przypadku pacjentów, u których nie można zredukować dawki glikokortykosteroidów poniżej dawki dopuszczalnej do przewlekłego stosowania, należy rozważyć dodanie leków immunomodulujących/immunosupresyjnych (np. metotreksatu (1b/B), azatiopryny (2b/C) lub mykofenolanu (2a/B)) i/lub czynników biologicznych (np. belimumabu (1a/A) i/lub anifrolumabu (1a/A)). • Leczenie aktywnych chorób skóry powinno zawierać stosowanie środków miejscowych (glikokortykosteroidy, inhibitory kalcyneuryny) (2b/B), leków przeciwmalarycznych (hydroksychlorochina, chlorochina) (1a/A) i/lub glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych (4/C) w zależności od zalecenia, z anifrolumabem (1a/A), belimumabem (1a/B), metotreksatem (1b/B) lub mykofenolanem (4/C), które są uważane za terapię drugiego rzutu. • W ostrym leczeniu ciężkiej trombocytopenii autoimmunologicznej należy rozważyć zastosowanie wysokich dawek glikokortykosteroidów (w tym impulsów metyloprednizolonu podawanego dożylnie) (4/C) podawanych z albo bez dożylnie immunoglobuliny G (4/C) i/lub rytuksymabem (2b/B) i/lub

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>wysokimi dawkami cyklofosfamidu podawanym dożylnie (4/C), a następnie leczenie podtrzymujące rytuksymabem (2b/B), azatiopryną (2b/C), mykofenolanem (2b/C) lub cyklosporyną (4/C).</p> <ul style="list-style-type: none"> W rozwijającym się toczniowym zapaleniu nerek pacjenci powinni otrzymywać niskie dawki cyklofosfamidu podawanego dożylnie (1a/A) lub mykofenolanu (1a/A) oraz glikokortykosteroidy (impulsy dożylnego metyloprednizolonu, a następnie niższe dawki doustnie). Należy rozważyć leczenie skojarzone z belimumabem (zarówno z cyklofosfamidem, jak i mykofenolanem (1a/A)) lub inhibitorami kalcyneuryny (szczególnie woklosporyną lub takrolimusem, w skojarzeniu w mykofenolanem (1b/A)). W przypadku odpowiedzi w toczniowym zapaleniu nerek, terapię należy kontynuować przez co najmniej 3 lata (2a/B). Pacjenci leczeni początkowo mykofenolanem w monoterapii lub w skojarzeniu z belimumabem lub inhibitorem kalcyneuryny powinni kontynuować leczenie tymi lekami (1a/A), natomiast w przypadku leczenia cyklofosfamidem w monoterapii (1a/A) lub w skojarzeniu z belimumabem (1a/A) powinno się zastąpić cyklofosfamid, mykofenolanem lub azatiopryną. <p>Jakość dowodów: 1a – przegląd systematyczny RCT; 1b – pojedyncze, wysokiej jakości RCT; 2a – przegląd systematyczny badań kohortowych; 2b – badanie kohortowe lub RCT niskiej jakości; 2c – badania „rezultatów” (ang. "Outcomes" research studies); 3a – przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych; 3b – badanie kliniczno-kontrolne; 4 – seria przypadków lub badanie kohortowe i badania kliniczno-kontrolne niskiej jakości; 5 – opinia eksperta.</p> <p>Siła rekomendacji: A – spójne badania poziomu 1; B – spójne badania poziomu 2 lub 3 lub ekstrapolacje z badań poziomu 1; C – badania poziomu 4 lub ekstrapolacja badań poziomu 2 lub 3; D – dowody poziomu 5 lub badania dowolnego poziomu z niespójnością lub niejednoznacznością.</p>
<p>KDIGO 2024 (Międzynarodowe) <u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> KDIGO</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące praktyki klinicznej dla postępowania w toczniowym zapaleniu nerek (ang. Lupus nephritis).</u></p> <p><u>Leczenie indukcyjne – LN klasy III/IV±V</u></p> <p>U chorych z czynnym LN klasy III, IV, III+V lub IV+V jako leczenie pierwszego wyboru zalecane jest leczenie glikokortykosteroidami (GKS) w skojarzeniu z jednym z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> analogi kwasy mykofenolowego (MPAA) [rekomendacja 1B] lub cyklofosfamid podawany dożylnie w małych dawkach (L-CYC) [rekomendacja 1B] lub belimumab (BEL) oraz albo MPAA albo L-CYC [rekomendacja 1B] lub MPAA i inhibitor kalcyneuryny (CNI), kiedy czynność nerek nie jest poważnie zaburzona (wielkość przesączania kłębuszkowego w nerkach [eGFR] >45 ml/min/1,73 m²). <p>Początkowe leczenie schematem immunosupresyjnym obejmującym CNI (woklosporynę, takrolimus lub cyklosporynę) może być preferowane u pacjentów ze względnie zachowaną czynnością nerek i białkomoczem nerczycowym, prawdopodobnie spowodowanym rozległym uszkodzeniem podocytów. Może być również preferowane u pacjentów, którzy nie tolerują standardowej dawki MPAA, lub którzy nie mogą lub nie chcą stosować schematów opartych na cyklofosfamidzie. U pacjentów, którzy stosowali potrójne schematy immunoterapii, które uwzględniały belimumab i CNI dodane do standardowej immunoterapii, można kontynuować leczenie w fazie podtrzymującej z pomocą potrójnej immunoterapii. Jeżeli u pacjenta, w ramach terapii podtrzymującej nie można zastosować leków z grupy MPAA lub azatiopryny, należy rozważyć zastosowanie: CNI, mizorybiny lub leflunomidu.</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące – LN klasy III/IV±V</u></p> <p>Po zakończeniu leczenia indukcyjnego rekomenduje się rozpoczęcie leczenia terapią podtrzymującą MPAA [rekomendacja 1B]. Zaleca się stosowanie leczenia immunosupresyjnego podtrzymującego w celu utrzymania odpowiedzi na leczenie inicjujące oraz zapobiegania zaostrzeniom choroby.</p> <p>U chorych z czynnym LN klasy III, IV, III+V lub IV+V opcje terapeutyczne w leczeniu podtrzymującym obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie pierwszego wyboru – zaleca się stosowanie GKS w dawce zredukowanej do <5 mg/d w skojarzeniu z MMF w dawce 1-2 g/d lub MPA w dawce 720-1440 mg/d. Na początku fazy podtrzymującej zalecana dawka z MMF w dawce 1-2 g/d lub MPA w dawce 720-1440 mg/d. Na początku fazy podtrzymującej zalecana dawka MMF to 750-1000 mg BID, a zalecana dawka MPA to 540-720 mg BID; indywidualne wskazanie lub brak dostępu do MPAA – AZA w dawce 1,5-2 mg/kg/d. Leczenie podtrzymujące AZA należy rozważyć u chorych z nietolerancją MPAA, lub chorych rozważających cięższe, lub gdy MPAA nie jest dostępny; w przypadku niedostępności lub nietolerancji MPAA i AZA – zaleca się stosowanie: o takrolimusu w dawce 4-6 ng/ml, albo cyklosporyny A w dawce 50-100 ng/ml, albo mizorybiny w dawce 3-5mg/kg/d, albo leflunomidu w dawce 1-20 mg/d. <p>W przypadku stosowania GKS (glikokortykosteroidy) w terapii podtrzymującej należy zmniejszyć dawkę do najmniejszej możliwej, z wyjątkiem chorych, u których za pomocą GKS leczone są pozanerkowe objawy tocznia. Odstawienie GKS należy rozważyć w przypadku utrzymania całkowitej odpowiedzi na leczenie przez ≥12 mies. U chorych, którzy osiągnęli całkowitą remisję objawów nerkowych i nie mają pozanerkowych objawów SLE, leczenie immunosupresyjne nie powinno trwać krócej niż 36 miesięcy.</p> <p><u>Leczenie LN klasy V</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>W przypadku LN klasy V w biopłacie nerki należy monitorować białkomocz oraz przeciwdziałać i leczyć powikłania (np. zakrzepicy, dyslipidemii, obrzęków). Jeśli białkomocz się zwiększy i/lub wystąpią jego powikłania (np. zakrzepica, dyslipidemia, obrzęki), należy rozważyć leczenie immunosupresyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku białkomoczu nie nerczycowego należy stosować blokadę RAS i kontrolować ciśnienie tętnicze, stosować leczenie immunosupresyjne w zależności od objawów pozanerkowych SLE, stosować hydroksychlorochinę; • w przypadku zespołu nerczycowego należy stosować blokadę RAS i kontrolować ciśnienia tętnicze, stosować skojarzone leczenie immunosupresyjne GKS i inny lek (np. MMPA, CYC, CNI, rytuksymab, azatiopryna), stosować hydroksychlorochinę. <p><u>Leczenie nerkozastępcze</u> Chorzy, u których rozwinie się niewydolność nerek mogą być leczeni hemodializą, dializą otrzewnową lub należy rozważyć przeszczepienie nerki, przy czym przeszczepienie nerki jest preferowane w stosunku do długotrwałej dializy.</p> <p><u>Postępowanie w przypadku nawrotu</u> Po uzyskaniu całkowitej lub częściowej remisji, nawrót LN powinien być leczony tą samą terapią indukcyjną, która była stosowana do uzyskania pierwotnej odpowiedzi, lub alternatywną zalecaną terapią pierwszego rzutu</p> <p>Poziom i jakość dowodów naukowych: 1 – „zalecamy”; większość pacjentów powinno otrzymać rekomendowane działanie; 2 – „sugerujemy”; działanie można realizować w zależności od potrzeb i preferencji pacjenta. A – wysokiej jakości dowody naukowe, B – umiarkowanej jakości, C – niskiej jakości, D – bardzo niskiej jakości</p>
<p>NICE 2023 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> NICE</p>	<p><u>Postępowanie terapeutyczne w toczeniu rumieniowatym układowym:</u> <i>Woklosporyna z mykofenolanem mofetylu jest zalecana w ramach dopuszczenia do obrotu jako opcja w leczeniu toczenia rumieniowatego układuowego w klasach od 3 do 5 (włączając mieszanie klas 3 i 5 oraz 4 i 5) u dorosłych. Zalecenie jest rekomendowane tylko wtedy, gdy firma dostarczy woklosporynę zgodnie z umową handlową.</i></p> <p><i>Opcje leczenia toczenia rumieniowatego układuowego obejmują leki immunosupresyjne, takie jak mykofenolan mofetylu. Istnieje kilka innych opcji leczenia lekami immunosupresyjnymi w zależności od nasilenia stanu, wcześniejszych terapii i innych schorzeń, takich jak uszkodzenia narządów.</i></p> <p><i>Badania kliniczne sugerują, że woklosporyna z mykofenolanem mofetylu jest bardziej efektywna w zapobieganiu pogorszenia stanu zdrowia w toczeniu rumieniowatym układowym niż samo użycie mykofenolanu mofetylu w tym wskazaniu. Pośrednie porównania sugerują, że woklosporyna z mykofenolanem mofetylu jest bardziej efektywna niż pozostałe immunosupresyjne formy terapii.</i></p> <p><i>Najbardziej prawdopodobne szacunki efektywności kosztowej mieszczą się w tym, co NICE uważa za dopuszczalne przy wykorzystaniu zasobów NHS. Dlatego woklosporyna z mykofenolanem mofetylu jest rekomendowana przez NICE.</i></p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>
<p>GLOSEN 2023 (Hiszpania) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia toczeniowego zapalenia nerek</u> <u>Poniższe zalecenie dotyczy leczenia inicjującego w toczeniowym zapaleniu nerek klasy III/IV ± V</u></p> <p>Wszyscy pacjenci powinni otrzymywać kortykosteroidy jako leczenie początkowe (chyba że są przeciwwskazane) wraz z innymi lekami immunosupresyjnymi. Jako preferowany schemat leczenia kortykosteroidami sugeruje się dożylny puls metyloprednizolonu (250–500 mg/dzień) przez trzy kolejne dni, a następnie schemat leczenia w zmniejszonej dawce (doustny prednizon lub równoważny 0,5–0,6 mg/kg/dzień).</p> <p>U pacjentów z białkomoczem <3 g/24h, dobrym compliance, obawami o niepłodność lub przeciwwskazaniami lub nietolerancją cyklofosfamidu sugeruje się podwójne początkowe leczenie immunosupresyjne kortykosteroidami i analogami kwasu mykofenolowego (MPAA) [w dawkach równoważnych 2 g/dobę mykofenolanu mofetylu (MMF)].</p> <p>W przypadku białkomoczu <3 g/24 h, ryzyka nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych lub przeciwwskazań lub nietolerancji analogów kwasu mykofenolowego (MPAA), sugeruje się podwójne początkowe leczenie immunosupresyjne kortykosteroidami i dożylnym cyklofosfamidem (schemat Euro lupus). Po podaniu szóstego impulsu cyklofosfamidu rozpocznie się leczenie MPAA (lub azatiopryną w przypadku nietolerancji MPAA).</p> <p><u>Poniższe zalecenie dotyczy leczenia podtrzymującego w toczeniowym zapaleniu nerek klasy III/IV ± V</u></p> <p>U pacjentów z toczeniowym zapaleniem nerek klasy V, leczonych początkowo kortykosteroidami i CNI, zmniejszenie dawki kortykosteroidów powinno być zgodne z zaleceniem: schemat niskich dawek kortykosteroidów w leczeniu podtrzymującym (np. prednizon w dawce 2,5-5 mg/dobę od szóstego miesiąca leczenia), jednak taki schemat musi być dostosowany do charakterystyki pacjenta. Odstawienie kortykosteroidów w miesiącu 18-24 jest zalecane u pacjentów z kliniczną i serologiczną remisją. W przypadku CNI zalecane jest 12- 18 miesięcy leczenia, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki przez 6-12 miesięcy (lub 12-18 miesięcy u pacjentów z PR i znacznym białkomoczem).</p> <p>Poziom i jakość dowodów naukowych: nie przedstawiono.</p>
Twardzina układowa	
BSR 2024	Wytyczne Brytyjskiego Towarzystwa Reumatologicznego dotyczące leczenia twardziny układowej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>(Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak wewnętrznego finansowania</p>	<p><u>Leczenie wczesnej rozlanej skórnej twardziny układowej</u></p> <p>We wszystkich wczesnych przypadkach rozległej skórnej twardziny układowej (dcSSc) należy rozważyć immunosupresję za pomocą mykofenolanu mofetylu (MMF) jako leczenie skórnej twardziny układowej. Alternatywnie, w przypadku zwłóknienia skóry można zastosować metotreksat (1C, 96%).</p> <p><u>Choroba śródmiąższowa płuc (włóknienie płuc)</u></p> <p>Mykofenolan mofetylu (MMF) jest zalecany jako leczenie pierwszego rzutu. Alternatywnie można stosować rytuksymab i/lub cyklofosfamid we wlewie dożylnym (1B, 97%).</p> <p>Należy rozważyć zastosowanie tocilizumabu jako leczenia pierwszego rzutu we wczesnym stadium dcSSc z podwyższonymi markerami stanu zapalnego i dodatnim wynikiem badania ATA, niezależnie od stopniaILD w TK (1A, 92%).</p> <p>Należy rozważyć dodanie rytuksymabu lub tocilizumabu do leczenia mykofenolanem mofetylu lub innym lekiem immunosupresyjnym jako ratunkowej terapii immunomodulującej (2C, 96%).</p> <p>Nintedanib jest zalecany w przypadku postępującego zwłóknienia płuc pomimo leczenia immunosupresyjnego, w zależności od tolerancji i może być rozważany jako leczenie pierwszego rzutu w połączeniu z mykofenolanem mofetylu w przypadku rozległego zwłóknienia (1B, 98%).</p> <p><u>Zalecenia wytycznych dotyczące stosowania leczenia immunosupresyjnego w przypadku pierwotnego zajęcia serca w twardzinie układowej (SSc-pHI)</u></p> <p>Należy rozważyć immunosupresję za pomocą mykofenolanem mofetylu w przypadku SSc-pHI, gdy badania sugerują zapalenie mięśnia sercowego. Można rozważyć dodanie glikokortykosteroidów do mykofenolanu mofetylu (MMF) (2C, 95%).</p> <p>W razie potrzeby do terapii MMF można dodać rytuksymab, tocilizumab i/lub cyklofosfamid (2C, 89%).</p> <p>Można rozważyć immunosupresję za pomocą MMF w przypadku SSc-pHI z dowodami włóknienia mięśnia sercowego, chociaż brakuje solidnych badań na ten temat. (2C, 92%).</p> <p>Jakość dowodów: według GRADE</p> <p>Siła rekomendacji: i) siła rekomendacji (1 lub 2); ii) jakość dowodów/poziom dowodów (A, B, C); iii) wynik siły zgodności (SoA) w całej grupie roboczej (w procentach).</p>
<p>EULAR 2024</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Zalecenia z kongresu EULAR w 2024 r.</p> <p><i>Autorzy zaleceń podkreślili, że na podstawie najnowszych wyników badań przedstawili rekomendacje dotyczące stosowania leków immunosupresyjnych i antyfibrotycznych w leczeniu zwłóknienia skóry i zwłóknienia płuc. W przypadku zmian skórnych najwięcej jest danych wskazujących na celowość stosowania mykofenolanu mofetylu, metotreksatu i rytuksymabu. Natomiast mniejszą siłę dowodów ma rekomendacja dotycząca stosowania tocilizumabu. W śródmiąższowej chorobie płuc należy rozważyć stosowanie rytuksymabu, mykofenolanu mofetylu, cyklofosfamid i nintedanibu. Dowody dotyczące stosowania tocilizumabu są dotychczas słabsze.</i></p> <p><i>Autorzy rekomendacji podkreślali bardzo heterogenny przebieg twardziny układowej i dlatego zalecane terapie nie są bezwarunkowe. Na przykład mykofenolanu mofetylu, który korzystnie działa u większości pacjentów z objawami dotyczącymi skóry i płuc nie można stosować u pacjenta z ciężką biegunką. Tak więc najczęściej w rekomendacjach pojawia się określenie „powinien być rozważony”. (...)</i></p> <p><i>Ponadto podkreślano konieczność monitorowania efektu działania każdej wybranej terapii w ciągu 3–6 miesięcy od rozpoczęcia i jej modyfikacji w razie nieskuteczności lub stwierdzenia działań niepożądanych.</i></p> <p>Jakość dowodów: brak informacji</p> <p>Siła rekomendacji: nie podano</p>
<p>ATS 2024 (Stany Zjednoczone)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> ATS</p>	<p>Postępowanie terapeutyczne w śródmiąższowym zapaleniu płuc w przebiegu twardziny układowej:</p> <ol style="list-style-type: none"> American Thoracic Society (ATS) sugeruje stosowanie cyklofosfamid w leczeniu pacjentów z SSc-ILD (systemic sclerosis- interstitial lung disease) (zalecenie warunkowe, dowody niskiej jakości). ATS rekomenduje stosowanie mykofenolanu w leczeniu pacjentów z SSc-ILD (silna rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości). ATS sugeruje stosowanie rytuksymabu w leczeniu pacjentów z SSc-ILD (zalecenie warunkowe, dowody bardzo niskiej jakości). ATS sugeruje stosowanie tocilizumabu w leczeniu pacjentów z SSc-ILD (zalecenie warunkowe, dowody bardzo niskiej jakości). ATS sugeruje stosowanie nintedanibu w leczeniu pacjentów z SSc-ILD (zalecenia warunkowe, dowody bardzo niskiej jakości) ATS sugeruje stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z mykofenolanem w leczeniu pacjentów z SSc-ILD (zalecenia warunkowe, dowody bardzo niskiej jakości). ATS rekomenduje dalsze badania nad skutecznością i bezpieczeństwem pirfenidonem w leczeniu pacjentów z SSc-ILD (brak siły rekomendacji, ze względu na niewystarczające dowody naukowe). ATS rekomenduje dalsze badania nad skutecznością i bezpieczeństwem pirfenidonu w skojarzeniu z mykofenolanem w leczeniu pacjentów z SSc-ILD (brak siły rekomendacji, ze względu na niewystarczające dowody naukowe). <p><u>Siła rekomendacji:</u> silna- większość osób powinna otrzymać interwencję. Przestrzeganie tej rekomendacji zgodnie z wytycznymi może być wykorzystane jako kryterium jakości lub wskaźnik jakości. Aby podjąć indywidualne</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>decyzję, zgodne z potrzebami i preferencjami pacjenta, prawdopodobnie nie będą potrzebne formalne pomoce decyzyjne.</p> <p>warunkowa- należy pamiętać, że różne wybory będą odpowiednie dla poszczególnych pacjentów i należy pomóc każdemu pacjentowi w podjęciu decyzji zgodnej z wartościami i preferencjami. Aby podjąć indywidualne decyzję, zgodne z potrzebami i preferencjami pacjenta, potrzebne okazać się mogą pomoce decyzyjne.</p> <p>słaba- brak informacji.</p> <p>Jakość dowodów naukowych: GRADE (wysoka, umiarkowana, niska lub bardzo niska).</p>
Nefropatia IgA	
<p>KDIGO 2024 (Międzynarodowe) <u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> KDIGO</p>	<p>Postępowanie terapeutyczne u pacjentów pediatrycznych z IgAN</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku dzieci z nefropatią IgAN, które nie czerpią korzyści z odpowiedniej diety, blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) oraz terapii samymi glikokortykosteroidami, powinny, o ile to możliwe zostać włączone do badań klinicznych. Innym potencjalnym podejściem jest użycie leków immunosupresyjnych (np. inhibitorów kalcyneuryny, cyklofosfamidu, mizorybiny, mykofenolanu mofetylu lub rytuksymabu) oprócz glikokortykosteroidów u tych pacjentów. <p>1 – „zalecamy”; większość pacjentów powinno otrzymać rekomendowane działanie; 2 – „sugerujemy”; działanie można realizować w zależności od potrzeb i preferencji pacjenta.</p> <p>A – wysokiej jakości dowody naukowe, B – umiarkowanej jakości, C – niskiej jakości, D – bardzo niskiej jakości</p>
Miopatia zapalna	
<p>BSR 2022 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> National Institute for Health Research Manchester Biomedical Research Centre Funding Scheme.</p>	<p>Wytyczne Brytyjskiego Towarzystwa Reumatologicznego dotyczące leczenia dzieci, młodzieży i dorosłych pacjentów z idiopatyczną miopatią zapalną</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadkach pacjentów z zapaleniem mięśni szkieletowych leki przeciwrheumatyczne modyfikujące przebieg choroby powinny być stosowane w celu zmniejszenia stanu zapalnego mięśni, osiągnięcia remisji klinicznej i zmniejszenia obciążenia steroidami (1,C,100%). W przypadku zastosowania pediatrycznego użycie mykofenolanu mofetylu należy rozważyć jako opcję w celu poprawy chorób skóry i mięśni (2,C,100%), w przypadku dorosłych pacjentów należy rozważyć terapię metotreksatem, azatiopryną, takrolimusem, cyklosporyną i mykofenolanem mofetylu w leczeniu czynnego zapalenia mięśni szkieletowych i długotrwałym utrzymaniu remisji choroby (2,C,96%). W przypadku leczenia przewlekłej śródmiąszkowej choroby płuc związanej z IIM u dorosłych należy rozważyć leczenie immunosupresyjne korzystając z steroidów z pojedynczym DMARD lub bez niego (azatiopryna, cyklosporyna, takrolimus, mykofenolan) (2,C,100%). <p>Siła zaleceń: A – wysoka; B – umiarkowana; C – niska; D – bardzo niska Siła rekomendacji: 1 – silna; 2 – warunkowa Siła zgody: Siła zgody (SoA) dla sfinalizowanych rekomendacji została określona za pomocą prostego binarnego systemu głosowania dla każdego wyborcy i jest przedstawiona w procentach. Autorzy mogli wstrzymać się od głosu w obszarach, w których nie czuli się klinicznie kompetentni, przy czym odsetek ten odzwierciedlał wyborców.</p>
Steroidozależny zespół nerczycowy	
<p>IPNA 2023 (Międzynarodowe) <u>Konflikt interesów:</u> Przedstawiono konflikt interesów autorów w pracy <u>Źródło finansowania:</u> International Pediatric Nephrology Association, Projekt DEAL</p>	<p>Postępowanie terapeutyczne u pacjentów pediatrycznych ze steroidozależnym zespołem nerczycowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku stosowania mykofenolanu mofetylu, rekomenduje się rozpoczęcie terapii od dawki 1200 mg/m² powierzchni ciała (maksymalna dawka 3000 mg) podawana doustnie w dwóch dawkach co 12 godzin (B) Alternatywnie, rekomenduje się użycie odpowiedniego mykofenolowego sodu (MPS) w dawce 360 mg MPS, co odpowiada 500 mg MMF (B). Sugeruje się rozpoczęcie terapii MMF/MPS, kiedy pacjent pediatryczny otrzymuje terapię steroidową co drugi dzień, ze względu na to, że immunosupresyjne efekty MMF/MPS jest opóźnione (C). U większości dzieci terapię steroidową podawaną co drugi dzień można zmniejszyć i odstawić w ciągu 6 do 12 tygodni. Rekomenduje się używanie terapeutycznego monitorowania leków, dążąc do 12 – godzinnego obszaru kwasu mykofenolowego (MPA) poniżej krzywej 50 mg h/L u pacjentów, u których nie kontrolowano terapii MMF pomimo stosowania zalecanej dawki (B). <p>Jakość dowodów: A – wysoka; B – umiarkowana; C – słaba; D – bardzo słaba Siła dowodów: nie podano</p>
<p>PTNFD 2022 <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczące postępowania z zespołem nerczycowym u dzieci</p> <p>U wszystkich pacjentów pediatrycznych z zespołem nerczycowym zależnym od steroidów, a także u pacjentów pediatrycznych z częstymi nawrotami zespołu nerczycowego, u których wystąpiły działania niepożądane w wyniku poprzedniego leczenia, zaleca się stosowanie leków zmniejszających dawkę kortykosteroidów (leki immunosupresyjne oszczędzające sterydy).</p> <p><u>Leczenie zespołu nerczycowego zależnego od sterydów i często nawracającego z użyciem leków innych niż kortykosteroidy.</u></p> <p>Mykofenolan mofetylu (MMF) jest zalecany u dzieci z często nawracającym i zależnym od sterydów zespołem</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>nerczycowym [1C].</p> <p>— Zalecana dawka: MMF 1200 mg/m²/d w 2 dawkach podzielonych.</p> <p>— Stężenie kwasu mykofenolowego (MPA) — aktywnego metabolitu MMF — i/lub pole pod krzywą (AUC) stężenia MPA należy monitorować w indywidualnych przypadkach niepowodzenia leczenia MMF lub działań niepożądanych [2C].</p> <p>Inhibitory kalcyneuryny mogą być stosowane w leczeniu częstych nawrotów zespołu nerczycowego zależnego od sterydów.</p> <p>Lewamizol można stosować w przypadku częstych nawrotów zespołu nerczycowego i zespołu nerczycowego zależnego od steroidów.</p> <p>Rytuksymab (RTX) jest zarezerwowany dla przypadków wcześniejszego niepowodzenia leczenia i/lub rozległych działań niepożądanych, a także dla badań klinicznych [2C]. Trimetoprim-sulfametoksazol należy podawać profilaktycznie, aby zapobiec zakażeniu płuc przez <i>Pneumocystis jiroveci</i>.</p> <p>Siła rekomendacji: 1 - większość pacjentów powinno otrzymać rekomendowane leczenie; 2 - działanie można realizować w zależności od potrzeb i preferencji pacjenta; Bez kategorii – rekomendacje oparte na nieformalnych obserwacjach, a nie na opublikowanych dowodach naukowych.</p> <p>Poziom dowodów naukowych: A – randomizowane badania kliniczne, B – nierandomizowane badania kliniczne, C – opisy serii przypadków, D – opinia eksperta.</p>
Zapalenie naczyń	
<p>KDIGO 2024 (Międzynarodowe)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> KDIGO</p>	<p><u>Postępowanie terapeutyczne u pacjentów z zapaleniem naczyń związanych z ANCA</u></p> <p>W przypadku pacjentów z zapaleniem naczyń związanym z ANCA zaleca się immunoterapię złożoną z:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ cyklofosfamidu podawanego doustnie (2 mg/kg/d przez 3 miesiąc, w przypadku potrzeby należy kontynuować terapię maksymalnie przez 6 miesiące) albo; ▪ cyklofosfamidu podawanego dożylnie (15 mg/kg w tygodniach: 0, 2, 4, 7, 10, 13, jeżeli istnieje potrzeba 16, 19, 21, 24) albo; ▪ rytuksymabu (375 mg/m² na tydzień, przez 4 tygodnie, albo 1 g w tygodniu 0 i 2) albo; ▪ rytuksymabu wraz z cyklofosfamidem podawanym dożylnie (rytuksymab 357 mg/m² na tydzień, przez 4 tygodnie z cyklofosfamidem 15 mg/kg w tygodniu 0 i 2, albo rytuksymab 1 g w tygodniu 0 i 2 wraz z cyklofosfamidem 500 mg na 2 tygodnie x6) albo; ▪ mykofenolanu mofetylu (2000 mg/d (podzielone dawki) mogą być zwiększone do 3000 mg/d przy słabej odpowiedzi organizmu pacjenta na leczenie) albo; ▪ awokopanu (30 mg dwa razy dziennie jako alternatywa dla glikokortykosteroidów w skojarzeniu z rytuksymabem lub podawanego dożylnie cyklofosfamidem, <p><u>Postępowanie terapeutyczne u pacjentów pediatrycznych z IgAV</u></p> <p>Oprócz glikokortykosteroidów należy rozważyć leczenie przy pomocy innych leków immunosupresyjnych (np. inhibitorów kalcyneuryny, cyklofosfamid, mizorybiny, mykofenolanu mofetylu lub rytuksymabu) w następujących przypadkach: w celu zmniejszenia dawki glikokortykosteroidów i/lub w przypadku PCR> 2000 mg/g (200 mg/mmol) i/lub niewystarczającej odpowiedzi na glikokortykosteroidy.</p> <p>1 – „zalecamy”; większość pacjentów powinno otrzymać rekomendowane działanie; 2 – „sugerujemy”; działanie można realizować w zależności od potrzeb i preferencji pacjenta.</p> <p>A – wysokiej jakości dowody naukowe, B – umiarkowanej jakości, C – niskiej jakości, D – bardzo niskiej jakości</p>
<p>EULAR 2023 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Przedstawiono konflikty interesów autorów w obu pracach</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> EULAR</p>	<p><u>Aktualizacja zaleceń EULAR dla postępowania w zapaleniem naczyń związanych z ANCA</u></p> <p>Do indukcji remisji u pacjentów z nowo rozpoznaną lub nawracającą ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (GPA) lub zapaleniem naczyń (MPA) z chorobą zagrażającą narządom lub życiu, zalecane jest leczenie skojarzone glikokortykosteroidami i rytuksymabu lub cyklofosfamidem. Rytuksymab jest preferowany w nawracającej chorobie.</p> <p>W niezagrażającej życiu ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub zapaleniem naczyń (MPA) zaleca się leczenie skojarzone GC i RTX. Jako alternatywę dla RTX można zastosować metotraksat (MTX) lub mykofenolanu mofetylu (MMF).</p> <p>Jakość dowodów: 1a – przegląd systematyczny RCT; 1b – pojedyncze, wysokiej jakości RCT; 2a – przegląd systematyczny badań kohortowych; 2b – badanie kohortowe lub RCT niskiej jakości; 2c – badania „rezultatów” (ang. "Outcomes" research studies); 3a – przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych; 3b - badanie kliniczno-kontrolne; 4 – seria przypadków lub badanie kohortowe i badania kliniczno-kontrolne niskiej jakości; 5 - opinia eksperta.</p> <p>Siła rekomendacji: A – spójne badania poziomu 1; B – spójne badania poziomu 2 lub 3 lub ekstrapolacje z badań poziomu 1; C – badania poziomu 4 lub ekstrapolacja badań poziomu 2 lub 3; D - dowody poziomu 5 lub badania dowolnego poziomu z niespójnością lub niejednoznacznością.</p>
<p>UKKA 2022 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Leczenie płamicy Henocha-Schönleina (zapalenie naczyń związane z IgA) i związanych z nią powikłań narządowych u dzieci i młodzieży</u></p> <p>Postępowanie w przypadku histologicznie potwierdzonego zapalenia nerek towarzyszącemu zapaleniu naczyń związanych z IgA</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Sugeruje się stosowanie następujących leków modyfikujących przebieg choroby lub połączenia kortykosteroidów z lekiem modyfikującym przebieg choroby, w zależności od cech klinicznych i histologicznych u dzieci i młodzieży z potwierdzonym biopsyjnie zapaleniem nerek IgAV.</p> <p><u>Kortykosteroidy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Prednizolon 1-2 mg/kg/dobę (maksymalnie 60 mg/dobę) przez 2-4 tygodnie, a następnie odstawiany w zależności od odpowiedzi klinicznej. – W ciężkim zapaleniu nerek z niekorzystnymi cechami klinicznymi i histologicznymi (upośledzona czynność nerek, zespół nerczycowy lub cechy półksiężyca) lub gdy wchłanianie doustne jest potencjalnie upośledzone, można stosować dożylnie metyloprednizolon w dawce 10-30 mg/kg (maksymalnie 1 g/dobę) raz na dobę przez trzy kolejne dni, a następnie doustnie prednizolon. <p><u>Leki modyfikujące przebieg choroby (wymienione w kolejności alfabetycznej):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Azatiopryna – Inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna lub takrolimus) – Cyklofosfamid – Mykofenolan mofetylu <p>Szybko postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek jest leczone bardziej agresywnie z preferencją leczenia dożylnego.</p> <p>Siła zaleceń opisana zgodnie z nomenklaturą GRADE Wszystkie zalecenia są oznaczone poziomem 2B, chyba, że zaznaczono inaczej.</p>
<p>Kelly 2022 <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego finansowania</p>	<p>Wstępna diagnoza i leczenie zapalenia naczyń IgA u dorosłych – przegląd narracyjny literatury dla praktykujących dermatologów</p> <p><u>Objawy skórne</u> Autorzy przeglądu zwracają uwagę, że zmiany skórne u dorosłych z IgAV są często przewlekłe, trudne, a nawet odporne na wiele terapii immunosupresyjnych. Sugerują oni połączenie glikokortykoidów i środka immunosupresyjnego, takiego jak rytuksymab lub mykofenolan mofetylu, w celu kontrolowania opornych zmian skórnych u dorosłych.</p> <p><u>Objawy ze strony nerek</u> Oparte na dowodach postępowanie w przypadku IgAV-N jest ograniczone. Obecnie nie ma randomizowanych badań kontrolnych, które wykazałyby skuteczność sterydów w zapobieganiu IgAV-N u dorosłych lub dzieci.</p> <p>Autorzy przeglądu powołują się na wytyczne KDIGO 2021, według których zastosowanie kortykosteroidów w celu zapobiegania zapaleniu nerek nie jest rekomendowane.</p> <p>Pacjenci z podwyższonym ciśnieniem krwi i/lub białkomoczem [0,5 g/d] powinni być leczeni zgodnie z zaleceniami poniżej, tj.: inhibitor konwertazy angiotensyny (ACEi), bloker receptora angiotensyny (ARB).</p> <p>Poziom dowodów i siła rekomendacji – brak informacji</p>
<p>Mendel 2021 <u>Konflikt interesów:</u> Przedstawiono konflikt interesów autorów w pracy <u>Źródło finansowania:</u> Brak</p>	<p>Postępowanie terapeutyczne u pacjentów z zapaleniem naczyń (MPA) i ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (GPA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku braku zagrożenia życia lub w przypadku braku rozległych objawów choroby można rozważyć indukcję remisji za pomocą mykofenolanu mofetylu w skojarzeniu z glikokortykosteroidami (1B,A). • U pacjentów u których wystąpiły działania niepożądane, wykazują słabą tolerancję na leczenie lub w przypadku braku odpowiedzi na inne leki należy rozważyć alternatywne formy terapii w formie podania mykofenolanu mofetylu (MMF) (3,C) lub leufonamidu (LEF) (1B,B) <p><i>W przypadku pacjentów z ciężką, nowo rozpoznaną eozynofilową ziarniniakowością z zapaleniem naczyń zaleca się leczenie indukujące remisję z zastosowaniem glikokortykosteroidów (2A,B). W badaniu prospektywnym badaniu z udziałem pacjentów z EGPA i FFS ≥ 1, impulsy podawane dożylnie doprowadziły do całkowitej remisji u 89% pacjentów. Ekstrapolując z danych GPA i MPA- podawanie cyklofosfamidu powinno być uprzedzone terapią składającą się z metotreksatu (MTX) lub azatiopryną (AZA) (alternatywę dla tego leczenia stanowią leufonamid (LEF) lub mykofenolan mofetylu (MMF) przez minimum 2 lata.</i></p> <p>Kategoria dowodów:</p> <p>1A – z metaanalizy badań z randomizacją 1B – z co najmniej jednego randomizowanego badania 2A – z co najmniej z jednego badania bez randomizacji 3 – z badań opisowych, takich jak badania porównawcze, badania korelacji lub badania kliniczno – kontrolne 4 – na podstawie sprawozdań lub opinii ekspertów i/lub doświadczenia klinicznego szanowanych autorytetów</p> <p>Siła dowodów:</p> <p>A – dowody kategorii pierwszej B – dowody kategorii drugiej lub ekstrapolowane zalecenia na podstawie dowodów kategorii pierwszej C – dowody kategorii trzeciej lub ekstrapolowane zalecenia na podstawie dowodów kategorii pierwszej albo drugiej</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych				
	D – dowody kategorii czwartej lub ekstrapolowane zalecenia na podstawie dowodów kategorii drugiej albo trzeciej				
Neuropatia					
<p>Antczak 2024</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Zasady diagnostyki i leczenia neuropatii. Zalecenia interdyscyplinarnej grupy ekspertów</p> <p><i>W przypadku polineuropatii cukrzycowej obowiązuje leczenie przyczynowe oraz w razie potrzeby terapia bólu neuropatycznego. Leczeniem przyczynowym jest ścisła kontrola glikemii ze zwróceniem uwagi na unikanie hipoglikemii i dużych dobowych wahań glikemii. Leczenie przyczynowe uwzględnia również skuteczną kontrolę ciśnienia tętniczego, gospodarki lipidowej, zaprzestanie palenia tytoniu oraz spożywania alkoholu. Niektóre leki mogą wspomagać korzystny wpływ dobrego wyrównania cukrzycy na funkcję nerwów – takie działanie udowodniono dla kwasu α-liponowego, benfotiaminy oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny.</i></p> <p><i>W przypadku zespołu Guillaina-Barrégo, CIDP, a także innych neuropatii o podłożu zapalnym stosuje się leczenie immunomodulacyjne. Obecnie najczęściej są to wlewy immunoglobulin (...). Leczenie CIDP obejmuje steroidoterapię. Standardowo stosuje się prednizon (Encorton), najczęściej w dawce 1 mg/kg m.c. W czasie zaostrzeń oraz jeśli terapia steroidami nie jest skuteczna, stosuje się, podobnie jak w zespole Guillaina-Barrégo, immunoglobuliny lub plazmaferezy, a także rytuksymab lub azatioprynę</i></p> <p><i>Leczenie rzadszych form polineuropatii, np. wieloogniskowej ruchowej neuropatii z blokiem przewodzenia, paraneoplastycznej, waskulitycznej czy polineuropatii dziedzicznych, powinno być prowadzone w ośrodku posiadającym doświadczenie w chorobach nerwowo-mięśniowych. Najczęściej obejmuje ono immunomodulację. Niekiedy jednak wymagane jest leczenie specyficzne dla danej etiologii, np. wlewy hemu oraz dieta z wysoką zawartością węglowodanów w przypadku neuropatii w przebiegu porfirii.</i></p> <p><i>W przypadku polineuropatii w przebiegu infekcji czy niedoborów (np. witamin z grupy B) ewentualne jej ustąpienie zależy od leczenia choroby podstawowej. Również w przypadku neuropatii w przebiegu nowotworów leczenie onkologiczne może zmniejszyć objawy neuropatii.</i></p> <p>Jakość dowodów i siła rekomendacji: nie przedstawiono</p>				
Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek					
<p>NCCN 2.2024 (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Transplantacja komórek krwiotwórczych (HCT) – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi</p> <p><u>Sugerowane leki ogólnoustrojowe w leczeniu GVHD odpornej na sterydy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się udział w badaniach klinicznych. • W leczeniu GVHD odpornej na sterydy stosuje się następujące leki ogólnoustrojowe w połączeniu z kortykosteroidami. Nie ma wystarczających dowodów, aby zalecić jeden środek ogólnoustrojowy jako preferowany nad innym. Są to jednak najczęściej stosowane środki wśród instytucji członkowskich NCCN. • Wybór leku ogólnoustrojowego powinien opierać się na preferencjach instytucji, doświadczeniu lekarza, profilu toksyczności leku, efekcie wcześniejszego leczenia, interakcjach leków, wygodzie/dostępności i tolerancji pacjenta. <table border="1" data-bbox="379 1240 1437 1955"> <thead> <tr> <th data-bbox="379 1240 911 1279">Ostra GVHD*</th> <th data-bbox="911 1240 1437 1279">Przewlekła GVHD**</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="379 1279 911 1955"> <p><u>Kategoria 1 leków:</u></p> <p>Ruksolitynib (kategoria 1)</p> <p><u>Leki alternatywne (wymienione w kolejności alfabetycznej)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab • Alfa-1 antytrypsyna • ATG • Bazyliksymab • CNI (np. takrolimus, cyklosporyna) • Etanercept • Fotofereza pozaustrojowa (ECP) • Infliksimab • Inhibitory mTOR (np. syrolimus) • Mykofenolan mofetylu • Pentostatyna • Tocilizumab • Wedolizumab </td> <td data-bbox="911 1279 1437 1955"> <p><u>Kategoria 1 leków:</u></p> <p>Ruksolitynib (kategoria 1)</p> <p>Leki zatwierdzone przez FDA (wymienione w kolejności według daty zatwierdzenia przez FDA)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib • Belumosudilf • Aksatlimab-csfrg <p>Środki alternatywne (wymienione w kolejności alfabetycznej)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abatacept • Alemtuzumab • CNI (np. takrolimus, cyklosporyna) • Etanercept • Hydroksychlorochina • Imatinib • Interleukina-2 (IL-2) • Metotreksat w małych dawkach • Inhibitory mTOR (np. syrolimus) • Mykofenolan mofetylu • Pentostatyna • Rytuksymab </td> </tr> </tbody> </table> <p>* Leki są często stosowane w połączeniu z pierwotnym lekiem immunosupresyjnym.</p> <p>** Chociaż leki ogólnoustrojowe można stosować w leczeniu przewlekłej GVHD w dowolnym narządzie, to w</p>	Ostra GVHD*	Przewlekła GVHD**	<p><u>Kategoria 1 leków:</u></p> <p>Ruksolitynib (kategoria 1)</p> <p><u>Leki alternatywne (wymienione w kolejności alfabetycznej)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab • Alfa-1 antytrypsyna • ATG • Bazyliksymab • CNI (np. takrolimus, cyklosporyna) • Etanercept • Fotofereza pozaustrojowa (ECP) • Infliksimab • Inhibitory mTOR (np. syrolimus) • Mykofenolan mofetylu • Pentostatyna • Tocilizumab • Wedolizumab 	<p><u>Kategoria 1 leków:</u></p> <p>Ruksolitynib (kategoria 1)</p> <p>Leki zatwierdzone przez FDA (wymienione w kolejności według daty zatwierdzenia przez FDA)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib • Belumosudilf • Aksatlimab-csfrg <p>Środki alternatywne (wymienione w kolejności alfabetycznej)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abatacept • Alemtuzumab • CNI (np. takrolimus, cyklosporyna) • Etanercept • Hydroksychlorochina • Imatinib • Interleukina-2 (IL-2) • Metotreksat w małych dawkach • Inhibitory mTOR (np. syrolimus) • Mykofenolan mofetylu • Pentostatyna • Rytuksymab
Ostra GVHD*	Przewlekła GVHD**				
<p><u>Kategoria 1 leków:</u></p> <p>Ruksolitynib (kategoria 1)</p> <p><u>Leki alternatywne (wymienione w kolejności alfabetycznej)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab • Alfa-1 antytrypsyna • ATG • Bazyliksymab • CNI (np. takrolimus, cyklosporyna) • Etanercept • Fotofereza pozaustrojowa (ECP) • Infliksimab • Inhibitory mTOR (np. syrolimus) • Mykofenolan mofetylu • Pentostatyna • Tocilizumab • Wedolizumab 	<p><u>Kategoria 1 leków:</u></p> <p>Ruksolitynib (kategoria 1)</p> <p>Leki zatwierdzone przez FDA (wymienione w kolejności według daty zatwierdzenia przez FDA)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib • Belumosudilf • Aksatlimab-csfrg <p>Środki alternatywne (wymienione w kolejności alfabetycznej)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abatacept • Alemtuzumab • CNI (np. takrolimus, cyklosporyna) • Etanercept • Hydroksychlorochina • Imatinib • Interleukina-2 (IL-2) • Metotreksat w małych dawkach • Inhibitory mTOR (np. syrolimus) • Mykofenolan mofetylu • Pentostatyna • Rytuksymab 				

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>oparciu o dostępne dane, niektóre leki stosuje się częściej w określonych miejscach objętych przewlekłą GVHD.</p> <p>Siła i jakość zaleceń:</p> <p>1 – rekomendacja oparta o dowody wysokiej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji</p> <p>2A – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji</p> <p>2B – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus co do słuszności interwencji</p> <p>3 – rekomendacja oparta o dowody dowolnej jakości, brak konsensusu co do słuszności interwencji</p>
<p>PTT 2021 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych</p> <p><u>Zalecenia ogólne dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządu</u></p> <p><i>Stosowanie immunosupresji jest konieczne od momentu przeszczepienia narządu do czasu ustania jego funkcji w celu zahamowania odpowiedzi immunologicznej na przeszczep, zmniejszenia częstości i nasilenia procesu ostrego i przewlekłego odrzucania, oraz uzyskania długotrwałego przeżycia przeszczepu i biorcy.</i></p> <p><i>Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu narządu polega na równoczesnym stosowaniu kilku leków w określonych schematach, w zależności od rodzaju przeszczepianego narządu, stopnia ryzyka immunologicznego, nasilenia zaburzeń metabolicznych, obecności schorzeń współistniejących oraz czynności przeszczepu.</i></p> <p><i>Do zarejestrowanych w UE preparatów farmakologicznych o działaniu immunosupresyjnym zaliczamy: inhibitory kalcyneury (cyklosporyna A, takrolimus), leki antyproliferacyjne (azatiopryna, mykofenolan mofetylu, sól sodowa kwasu mykofenolowego), inhibitory mTOR (syrolimus, ewerolimus) oraz inhibitor kostymulacji (belatacept), niedostępny w Polsce. Dodatkowo stosuje się glikokortykosteroidy (...)</i></p> <p><u>Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu kończyny</u></p> <p><i><u>Indukcja immunosupresji:</u> W przeszczepach kończyn górnych z przeciwciał deplecyjnych w przeważającym odsetku (60% biorców) stosowana jest królcza immunoglobulina przeciw ludzkim tymocytom (tymoglobulina, ATG), rzadziej alemtuzumab (23%). Spośród przeciwciał niedeplecyjnych stosowany jest bazyliksymab (23%). (...)</i></p> <p><i><u>Leczenie podtrzymujące:</u> Podstawowy program leczenia podtrzymującego w przeszczepach kończyny górnej obejmuje takrolimus, mykofenolan mofetylu (MMF) i prednizon. Mykofenolan mofetylu (91% biorców) stosuje się w dawce 2000 mg/dobę, u niektórych chorych z redukcją do 1000 mg na dobę w okresie przewlekłym. (...) U niewielkiego odsetka biorców przeprowadzono konwersję z takrolimusu (lub rzadziej MMF) do inhibitorów mTOR (sirolimusu lub ewerolimusu) głównie z powodu nefro lub neurotoksyczności, stwierdzonego nowotworu, powikłań metabolicznych oraz przewlekłej waskulopatii przeszczepu.</i></p> <p>Poziom i jakość dowodów naukowych: nie przedstawiono.</p>

Skróty: ANCA- antycytoplazmatyczne przeciwciała neutrofilii (ang. *antineutrophil cytoplasmic antibodies*), AZA- azatiopryna, BEL-balimumab, CNI- inhibitory kalcyneury, CYC- cyklofosfamid, dcSSc – rozległa skórna twardzina układowa (ang. *diffuse cutaneous systemic sclerosis*), DMARD- leki modyfikujące przebieg choroby reumatycznej (ang. *disease-modifying antirheumatic drugs*), EC-MPS- sól sodowa mykofenolanu (ang. *enteric-coated mycophenolate sodium*), GKS/GC- glikokortykosteroidy, GPA- ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, HCQ- hydroksychlorochina, IgAN- immunoglobulinowe zapalenie nerek, IgAV- immunoglobulina A w postaci związanej z błoną, IIM- idiopatyczne zapalenie mięśni, IKN- kalcyneury, L-CYC- lewamisol cyklofosfamid, LEF- leufonamid, LN- toczniowe zapalenie nerek (ang. *lupus nephritis*), MMF- mykofenolan mofetylu, MPA- zapaleniem naczyń, MPAA- kwas mykofenolanowy, MPS- mykofenolan sodu, MTX- metotretksat, NHS- ang. *National Health Service*, PCR- reakcja łańcuchowa polimerazy, RAS- układ renina-angiotensyna-aldosteron, RTX- rytuksymab, SLE- toczeń rumieniowaty układowy, SSc-ILD- śródmiąższowa choroba płuc wynikująca z twardziny układowej (ang. *systemic sclerosis- interstitial lung disease*)

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2021 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających mykofenolan mofetylu (MMF) we wskazaniach: steroidozależny zespół nerczycowy, steroidooporny zespół nerczycowy, cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń, nefropatia IgA, toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa, stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek, neuropatia zapalna oraz miopatia zapalna. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 12-16.09.2024 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto listopad 2021 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4221.28.2021.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: steroidozależny zespół nerczycowy; steroidooporny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; nefropatia IgA; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna

Interwencja: mykofenolan mofetylu (MMF)

Komparator: terapie dostępne (refundowane) w Polsce

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mykofenolanu mofetylu w analizowanych populacjach pacjentów

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA (przeglądy systematyczne z/bez metaanalizy, RCT)

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

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2 do niniejszego opracowania.

3.1.1. Opis badań włączonych do analizy

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono wyłącznie dowody naukowe o najwyższym poziomie wiarygodności spośród zidentyfikowanych w ramach przeglądu opracowań dla analizowanych wskazań, tj. opracowania wtórne – przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy oraz pierwotne badania z randomizacją.

Do niniejszego opracowania włączono 14 publikacji dotyczących stosowania mykofenolanu mofetylu (MMF) (12 opracowań wtórnych i 2 badania RCT), które obejmowały większość wnioskowanych wskazań. Nie odnaleziono dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji w cyklosporynozależnym zespole nerczycowym, neuropatii zapalnej i miopatii zapalnej.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystyki włączonych publikacji wraz z wynikami, w podziale na wskazania.

Tabela 2. Metodyka i wyniki opracowań włączonych do analizy

Przegląd systematyczny	Metodyka	Wyniki
Zespół nerczycowy		
Badania wtórne		
<p>Wong 2024 <u>Źródło finansowania:</u> brak <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych leków immunosupresyjnych u dorosłych pacjentów ze steroidozależnym lub często nawracającym zespołem nerczycowym (odpowiednio SDNS lub FRNS) w celu zmniejszenia toksyczności steroidów związanej z konwencjonalnym leczeniem kortykosteroidami.</p> <p>Typ publikacji: Przegląd systematyczny i metaanaliza</p> <p>Wyszukiwanie: MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, Web of Science (do 1.03.2024)</p> <p>Typy badań: Do przeglądu włączano badania RCT i obserwacyjne, obejmujące pacjentów w wieku 15 lat i starszych.</p> <p>Liczba badań włączonych: 28</p> <p>Liczba pacjentów: 574</p> <p>Średni okres obserwacji: 2-92 miesięcy</p>	<p>Wyniki: Wyniki metaanalizy wskazują, że wskaźnik remisji całkowitej (zdefiniowany jako stężenie białkomoczu ≤ 300 mg/dzień) wyniósł odpowiednio: - Rytuksymab: 89% (95% CI: 83%; 94%; $I^2 = 62\%$, $p < 0,01$, niska pewność), N=330 - Cyklosporyna: 40% (95% CI: 21%; 59%; $I^2 = 55\%$, $p = 0,08$, niska pewność), N=61 - Takrolimus: 84% (95% CI: 70%; 98%; $I^2 = 33\%$, $p = 0,52$, umiarkowana pewność), N=34; - Mykofenolan mofetylu: 82% (95% CI: 74%; 90%; $I^2 = 15\%$, $p = 0,32$, umiarkowana pewność), N=90; - Cyklofosfamid: 79% (95% CI: 69%; 89%; $I^2 = 0\%$, $p = 0,21$, umiarkowana pewność), N=59.</p> <p>Tylko w przypadku rytuksymabu odnotowano statystycznie istotny wpływ na osiągnięcie całkowitej remisji u pacjentów z SDNS/FRNS. Autorzy zaznaczyli, iż z uwagi na to, że metaanaliza dla cyklosporyny, cyklofosfamidu, takrolimusu i mykofenolanu mofetylu obejmuje mniej niż 10 badań, moc testu jest zbyt niska, aby odróżnić przypadek od rzeczywistej asymetrii. Ocena wizualna otrzymanego wykresu lejkowego ujawniła asymetrię, która może być przypisana stronniczości publikacji lub heterogeniczności wynikającej z różnych zmniejszających się dawek steroidów, co może prowadzić do mniejszych szacunków wpływu interwencji.</p> <p>Najniższy wskaźnik działań niepożądanych zanotowano dla rytuksymabu (0,26), a najwyższy dla takrolimusu (0,61). Mykofenolan mofetylu w ocenie autorów miał relatywnie niski wskaźnik działań niepożądanych (0,27).</p> <p>Wnioski: Główne zdarzenia niepożądane powodowane przez rytuksymab to łagodne reakcje na wlew, takie jak wysypki, podrażnienie gardła, dreszcze, świąd, natomiast cyklofosfamid i takrolimus powodowały głównie zakażenia. Cyklosporyna powodowała głównie nadciśnienie, a mykofenolan mofetylu objawy żółdkowo-jelitowe.</p> <p>W porównaniu do innych immunosupresantów, mykofenolan mofetylu oferuje dobry balans między skutecznością a bezpieczeństwem, z niższym wskaźnikiem ciężkich zdarzeń niepożądanych w porównaniu do takich leków jak cyklosporyna czy cyklofosfamid. Autorzy jednocześnie zaznaczają, że z uwagi na ograniczenia metaanalizy należy przeprowadzić więcej badań RCT porównujących różne leki immunosupresyjne w standardowych dawkach w celu określenia ich skuteczności i profilu bezpieczeństwa.</p>
<p>Hajela 2021 <u>Źródło finansowania:</u> Brak <u>Konflikt interesów:</u> Brak</p>	<p>Cel: Porównanie skuteczności mykofenolanu mofetylu (MMF) \pm inny lek immunosupresyjny z innymi lekami drugiego rzutu (lewamizol (LEV), cyklosporyna (CsA) i takrolimus (TAC)) w leczeniu zespołu nerczycowego u dzieci i młodzieży (zapobieganie nawrotom). Badania dotyczyły: zespołu nerczycowego z częstymi nawrotami (FRNS), steroidozależnego zespołu nerczycowego z częstymi nawrotami (FRSS), steroidozależnego zespołu nerczycowego (SDNS) oraz steroidoopornego zespołu nerczycowego (SRNS).</p> <p>Typ publikacji: Przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa</p> <p>Wyszukiwanie: PubMed, Embase, Scopus, Google Scholar, Web of</p>	<p>Wyniki Do przeglądu włączono 10 badań i przeprowadzono metaanalizę w 3 grupach: MMF vs lewamizol MMF vs cyklosporyna i MMF vs takrolimus. Mediana okreu obserwacji wyniosła 12 miesięcy.</p> <p>Wyniki::</p> <ul style="list-style-type: none"> MMF vs. LEV (2 badania, 191 osób): RR nawrotu choroby: 0,95 (95% CI: 1,17) RR pełnej remisji: 1,13 (95% CI: 1,67) Całkowite odstawienie sterydów wśród pacjentów: 40,2 % vs. 32,9%. MMF vs. CsA (4 badania, 256 osób): RR nawrotu choroby: 2,34 (95% CI: 3,61) RR pełnej remisji: 0,75 (95% CI: 0,95) Czas do osiągnięcia remisji moczowej: 12,20 vs. 11,58 dni ($p = 0,676$). MMF vs. TAC (3 badania, 196 osób): RR nawrotu choroby: 1,05 (95% CI: 1,72) RR pełnej remisji: 0,88 (95% CI: 1,05) <p>Wnioski: Wszystkie cztery leki wykazały podobną skuteczność, a różnice nie były statystycznie istotne. Dlatego decyzja klinicystów i pacjentów powinna opierać się na takich czynnikach, jak dostępność, koszt, skutki uboczne i długoterminowe bezpieczeństwo. Ograniczone</p>

	<p>Science, Cochrane oraz rejestry badań klinicznych (CENTRAL, WHO ICTRP), czasopisma pediatryczne i nefrologiczne do 05.2021.</p> <p>Typy badań: RCT/CT Liczba badań włączonych: 9 RCT, z czego: - 2 badania dot. FRNS, SDNS - 1 badanie dot. FRNS, SSNS - 2 badania dot. FRSS - 2 badania dot. SRNS - 1 badanie dot. FRNS - 1 badanie dot. SDNS 1CT, dot. SRNS Liczba pacjentów: 703 Czas obserwacji: 12 miesięcy dla 8 badań 6 miesięcy dla 1 badania</p>	<p>dane i krótki czas obserwacji (12 miesięcy) utrudniają uogólnienie wyników. Potrzebne są badania wyższej jakości, aby potwierdzić lub obalić te wnioski.</p>
Badania pierwotne		
<p>Ilijima 2022 <u>Źródło finansowania:</u> Ministerstwo Zdrowia, Pracy i Opieki Społecznej Japonii oraz Japońska Agencja ds. Badań Medycznych i Rozwoju <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Cel: porównanie skuteczności mykofenolanu mofetylu (MMF) z placebo po terapii rytuksymabem w zapobieganiu niepowodzeniom leczenia u dzieci z często nawracającym lub steroidozależnym zespołem nerczycowym (FRNS/SDNS). Typ badania: RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe Liczba pacjentów: 78 pacjentów, podzielonych na dwie grupy (po 39 pacjentów w każdej grupie) Okres leczenia: czas od daty podania pierwszej dawki rytuksymabu (dzień 1) do daty zakończenia podawania leku badanego (MMF lub placebo) (dzień 505) Okres obserwacji: czas od 506. dnia do ostatniej zaplanowanej daty leczenia ostatniego zapisanego pacjenta.</p>	<p>Wyniki: - Czas do niepowodzenia leczenia był klinicznie dłuższy (nie IS) w grupie MMF (mediana: 784 dni) w porównaniu z grupą placebo (mediana: 472,5 dni) (HR= 0,59 (95% CI: 0,34; 1,05); p=0,07). - analiza post-hoc ograniczona do okresu leczenia (z uwagi na to, że u większości pacjentów w grupie MMF wystąpiło niepowodzenie leczenia po zaprzestaniu stosowania MMF) wykazała, że podanie MMF po rytuksymabie zmniejszyło ryzyko niepowodzenia leczenia o 80% (HR= 0,20 (95% CI: 0,08; 0,50)) podczas podawania MMF. - podanie MMF po rytuksymabie zmniejszyło wskaźnik nawrotów i dzienną dawkę steroidów podczas podawania MMF odpowiednio o 74% (HR= 0,26 (95% CI: 0,08; 0,48)) i 57% (średnia ± odchylenie standardowe: 4,45 ± 3,52 versus placebo 10,45 ± 12,49 mg/m² na dzień, p = 0,0004). - Częstość i nasilenie zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach. Wnioski: Podawanie MMF po rytuksymabie może wystarczająco zapobiegać rozwojowi niepowodzenia leczenia i jest dobrze tolerowane, chociaż działanie zapobiegające nawrotom zanika pod odstawieniem MMF. Dalsze badania są niezbędne celem potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa długoterminowej terapii podtrzymującej MMF po rytuksymabie oraz aby wyjaśnić patogenezę idiopatycznego zespołu nerczycowego.</p>
Toczeń rumieniowaty, nefropatia toczniowa		
Badania wtórne		
<p>Dong 2024 <u>Źródło finansowania:</u> Projekt Grupy Dyscypliny (Biologia i Medycyna) w szkolnictwie wyższym prowincji Hubei (2021-2025) <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: ocena bezpieczeństwa i skuteczności leków immunosupresyjnych w szczególności woklosporyny, stosowanej w połączeniu z mykofenolanem mofetylu (MMF) w leczeniu toczniowego zapalenia nerek (LN) u pacjentów w każdym wieku Typ publikacji: Przegląd systematyczny, metaanaliza sieciowa Wyszukiwanie: PubMed, Embase do 30.11.2023 r.</p>	<p>Wyniki: Metaanaliza sieciowej woklosporyny, leflunomidu, AZA, CSA, TAC, MMF i CYC: wskaźnik całkowitej remisji CR dla IVCY był niższy niż TAC (OR = 0,2453 (95% CrI: 0,07631; 0,7751)) i znacznie niższy niż dla MMF (OR = 0,08164 (95% CrI: 0,01459; 0,4453)). Wskaźnik CR był wyższy dla MMF niż dla IVCY (OR = 3,761, 95% CrI: 1,265; 12,61). Wskaźnik CR dla woklosporyny + MMF był znacznie wyższy niż w przypadku MMF (OR = 6,516, (95% CrI: 1,608; 25,49)), belimumabu + MMF (OR = 11,53 (95% CrI: 1,067; 151,8)), IVCY (OR = 24,84 (95% CrI: 4,289; 153,1)) i leflunomidu (OR = 41,01 (95% CrI: 1,764; 917,5)). Nie odnotowano różnic IS pomiędzy lekami w odniesieniu do PR. Wyniki metaanalizy sieciowej dla woklosporyny, leflunomidu, AZA, CSA, TAC, MMF i CYC:</p>

	<p>Typy badań: RCT, w których stosowano woklosporyne, lefunomid, azatiopryne (AZA), cyklosporyne A (CSA), takrolimus (TAC), mykofenolan mofetylu (MMF), cyklofosfamid (CYC), belimumab.</p> <p>Liczba badań włączonych: 17</p> <p>Liczba pacjentów: 2890</p>	<p>Ryzyko zakażenia przy MMF było istotnie wyższe w porównaniu z TAC (OR = 9,941 (95% CrI: 1,16-89,24). Ryzyko poważnego zakażenia w IVCY było także istotnie wyższe niż w TAC (OR = 6,435 (95%CrI: 1,016, 55,02).</p> <p>Zgodnie z SUCRA prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią w zakresie CR dla woklosporyny w skojarzeniu z MMF wyniosło 92% (najwyższy wynik), 83% dla belimumabu + MMF, 59% dla MMF i 31 dla LD-MMF. W przypadku PR, najwyższy wynik uzyskały ponownie woklosporyna+MMF (80%), LD-MMF 65% i MMF 25% (najniższy wynik). Biorąc pod uwagę ryzyko zakażenia, woklosporyna + MMF uzyskały najwyższą ocenę (76%), wskazując na najwyższe ryzyko dla pacjentów, następnie MMF (60%) i TAC-MMF 49%. Podobnie podczas analizy poważnych zakażeń, woklosporyna+ MMF wykazały najwyższe ryzyko (73%), następnie MMF 65%.</p> <p>Otrzymane wyniki są zgodne z otrzymanymi we wcześniejszych metaanalizach porównujących skuteczność i bezpieczeństwo MMF, IVCY i TAC.</p> <p>Wnioski: Wysoka jakość dowodów naukowych sugeruje, że skojarzenie woklosporyny z MMF przyniosło najkorzystniejszy efekt terapeutyczny należy jednak zauważyć, że wiązało się to z wyższym ryzykiem infekcji (w tym poważnych infekcji) oraz wykazywało niższy profil bezpieczeństwa. Podobnie, wysokiej jakości dowody naukowe sugerowały, że efekt terapeutyczny belimumabu w skojarzeniu z MMF ustępował jedynie terapii skojarzonej woklosporyny z MMF. Przeprowadzona metaanaliza sieciowa nie dostarczyła rozstrzygających dowodów dotyczących innych zdarzeń niepożądanych.</p>
<p>Jiang 2023 <u>Źródło finansowania:</u> Chiński Program Badawczo-Rozwojowy Ministerstwa Nauki i Technologii <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leków immunosupresyjnych u dorosłych pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek</p> <p>Typ publikacji: Przegląd i metaanaliza sieciowa</p> <p>Typy badań włączonych: RCT uwzględniających 20 schematów leczenia</p> <p>Liczba badań: 62 RCT</p> <p>Liczba pacjentów: 6936</p> <p>Wyszukiwanie: PubMed, Embase, Cochrane, materiały konferencyjne, rejestry badań klinicznych, referencje do 10.07.2022 r. Okres obserwacji: od 10 tyg. do 92,4 mies.</p>	<p>Wyniki: Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TAC w skojarzeniu z MMF i GC charakteryzuje się najkorzystniejszym efektem terapeutycznym pod względem całkowitego wskaźnika remisji choroby (86,63% wg SUCRA) i średniej zmiany w skali oceny aktywności choroby w przypadku tocznia rumieniowatego układowego (SLEDAI ang. <i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i>) (91,00% wg SUCRA); - TAC w skojarzeniu z GC wiązało się z najwyższym całkowitym odsetkiem remisji i całkowitą remisją wśród schematów leczenia innych komparatorów immunosupresyjnych (52,84%, SUCRA); -Terapia skojarzona VCS z MMF i GC wykazała najwyższe prawdopodobieństwo dla wskaźnika całkowitej remisji (90,71%, SUCRA). - Optymalnymi schematami leczenia zapobiegającymi nawrotom były schematy oparte na MMF: MMF + CYC + GC (SUCRA: 85,57%) i MMF + GC (SUCRA: 67,46%). - AZA + GC wiązało się ze zwiększonym ryzykiem nawrotu w porównaniu z MMF + GC. - Ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny było najniższe u pacjentów leczonych OTB + MMF + GC (SUCRA: 84,07%). - RTX + MMF + GC wiązało się z najniższym ryzykiem wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek (SUCRA: 83,11%) - Zaobserwowano, że ryzyko wystąpienia raka było najniższe w grupie pacjentów leczonych MMF + CYC + GC (84,07% wg SUCRA). Schematy leczenia oparte na CNI i MMF wykazały przewagę pod względem skuteczności klinicznej nad innymi komparatorami. <p>Wnioski: Schematy oparte na MMF, takie jak MMF + CYC + GC, OTB + MMF + GC i RTX + MMF + GC były optymalne w zapobieganiu nawrotom, śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny i schyłkowej niewydolności nerek. Skojarzenie TAC/VCS z MMF i GC zapewnia najlepsze efekty pod względem całkowitej remisji spośród wszystkich schematów, podczas gdy TAC+GC zapewnia optymalne efekty terapeutyczne i wiązało się z mniejszą liczbą działań niepożądanych spośród innych schematów jednolekowych skojarzonych z GC.</p>

<p>Lee 2024 <u>Źródło finansowania:</u> Brak <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: ocena efektywności i bezpieczeństwa inhibitorów kalcyneuryny (CNI), mykofenolanu mofetylu (MMF) i azatiopryny (AZA) jako terapii podtrzymujące w toczniowym zapaleniu nerek. Typ publikacji: Metaanaliza sieciowa Typy badań: RCT Wyszukiwanie: PubMed, EMBASE, Cochrane Controlled Trials Register do grudnia 2022 r. Liczba badań: 10 RCT Liczba pacjentów: 884 Okres obserwacji: 6-96 miesięcy</p>	<p>Wyniki: Zastosowanie MMF wykazało tendencję do niższego wskaźnika nawrotów w porównaniu z AZA (OR= 0,72, 95% CrI: 0,45; 1,22). Ranking SUCRA wskazał, że prawdopodobieństwo dla MMF bycia najlepszym leczeniem w oparciu o wskaźnik nawrotów wyniosło 0,78% wg SUCRA, a następnie CNI (0,51 % wg SUCRA) i AZA (0,22% wg SUCRA). Częstość występowania leukopenii w grupach MMF i CNI była istotnie niższa niż w grupie AZA (OR=0,12 (95% CrI: 0,04; 0,34) i OR=0,16 (95% CrI: 0,04; 0,50)). Wnioski: CNI i MMF są najbardziej skuteczne w terapii podtrzymującej pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek. Stosowanie MMF wiąże się z największą szansą na zminimalizowanie ryzyka leukopenii, zakażeń i utraty z badania z powodu działań niepożądanych. Leczenie podtrzymujące MMF i CNI jest preferowane niż AZA ze względu na zmniejszenie częstości remisji.</p>
Nefropatia IgA		
Badania wtórne		
<p>Chen 2024 <u>Źródło finansowania:</u> brak <u>Konflikt interesów:</u> brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mykofenolanu mofetylu (MMF) w leczeniu pacjentów z nefropatią IgA, pod kątem ochrony funkcji nerek i zmniejszenia białkomoczu. Typ publikacji: metaanaliza Wyszukiwanie: PubMed, Cochrane (do dnia 30.06.2023). Typ badań: RCT Liczba badań włączonych: 9 z czego: - 6 badań przeprowadzono wśród populacji azjatyckiej (badania prowadzone w Chinach). - 2 badania prowadzone na populacji kaukaskiej Liczba pacjentów: 680 Okres obserwacji: Od 6 do 36 miesięcy</p>	<p>Wyniki: <u>1. MMF vs. grupa kontrolna (prednizon ± cyklosporyna/leflunomid / lizynopryl/losartan</u> <u>Populacja ogólna:</u> - po zastosowaniu MMF wykazano tendencję do poprawy wskaźnika remisji (OR=1,89; 95% CI: 0,94, 3,83; <u>p=0,08</u>, N=8 badań), wskaźnika całkowitej remisji (OR=1,32, 95% CI: 0,84, 2,07, p = 0,23, N=) oraz wskaźnika podwojenia stężenia kreatyniny (OR=1,87; 95% CI: 0,45, 7,66; p=0,39, N=5 badań) w porównaniu do grupy kontrolnej, otrzymane wyniki nie osiągnęły IS. MMF wpłynął także na redukcję białkomoczu (OR=2,50; 95% CI: 0,60,10,48; p=0,21, N=4 badania) oraz zmniejszył poziom białka w moczu (WMD=-0,34, 95% CI: -0,86, 0,18, p = 0,20, N=6 badań) w porównaniu do kontroli. <u>Populacja azjatycka:</u> - MMF znacząco poprawił wskaźnik remisji (OR=2,53; 95% CI: 1,02, 6,30; p=0,05, N=8 badań), wpłynął też korzystnie na wskaźnik podwojenia stężenia kreatyniny (OR=1,31; 95% CI: 0,14, 12,17; p=0,81, N=5 badań) oraz IS zmniejszył białkomoczu (OR=7,34; 95% CI: 2,69, 20,08; p=0,0001, N=4 badania), oraz poziom białka w moczu (WMD= -0,61; 95% CI: -1,15, -0,08; p=0,02, N=6 badań) w porównaniu do kontroli. <u>Populacja kaukaska:</u> - nie odnotowano różnic IS pomiędzy MMF i grupą kontrolną w odniesieniu do poprawy wskaźnika remisji (OR=0,65; 95% CI: 1,19,2,25; p=0,50, N=8 badań) oraz redukcji białkomoczu (OR=0,65; 95% CI: 1,19, 2,25; p=0,50, N=4 badania) po zastosowaniu MMF w porównaniu do grupy kontrolnej. Zaobserwowano IS zwiększony poziom białka w moczu w grupie MMF (WMD=0,58; 95% CI: 0,18, 0,99; p=0,005, N=6 badań) w porównaniu do kontroli. Oceniane zdarzenia niepożądane obejmowały objawy żołądkowo-jelitowe, infekcje, leukopenię, podwyższony poziom enzymów wątrobowych i śmiertelne zdarzenia niepożądane. Metaanaliza bezpieczeństwa (N=9 badań) nie wykazała różnic IS pomiędzy grupami MMF i kontrolną zarówno dla populacji ogólnej (OR=1,30; 95% CI: 0,59, 2,89; p=0,51) jak i azjatyckiej (OR=1,26; 95% CI: 0,47, 3,41; p=0,65) oraz kaukaskiej (OR=1,48; 95% CI: 0,36, 6,04; p=0,59). <u>2. MMF+RASi vs. RASi</u> MMF w połączeniu z inhibitorami układu renina-angiotensyna (RASi) zwiększał wskaźnik częściowej remisji vs. RASi (OR=2,59; 95% CI: 1,01, 6,65; p=0,05, N=3 badania), w przypadku wskaźnika remisji całkowitych nie odnotowano różnic IS pomiędzy grupami (OR=4,75 (0,48, 46,91) p=0,18, N=2). W grupie MMF odnotowano IS więcej AE w porównaniu do RASi (OR= 2,21 (1,13, 4,33), p=002, N=4) <u>3. MMF vs. kortykosteroidy</u> W porównaniu MMF z kortykosteroidami, nie wykazano przewagi MMF w zakresie poprawy wskaźników remisji (remisja całkowita OR=</p>

		<p>1,73 (0,31, 9,66) p=0,53 N=2 badania, remisja częściowa OR= 0,98 (0,52, 1,86) p=0,96 N=2 badania) oraz częstości AE (OR= 1,86 (0,43, 8,01) p=0,41.</p> <p>Wnioski:</p> <p>Wszystkie uwzględnione badania dotyczące pacjentów azjatyckich były przeprowadzone w Chinach. MMF może zwiększać wskaźnik remisji u chińskich pacjentów oraz zmniejszać tempo spadku białkomoczu oraz poziomu białka w moczu u pacjentów z nefropatią IgA w populacji chińskiej. MMF nie zwiększał częstości występowania AE w tej grupie. Według autorów różnice w odniesieniu do wskaźnika remisji, obniżenia poziomu białkomoczu i redukcji białka w moczu między grupą MMF i grupą kontrolną nie zostały stwierdzone w populacji ogólnej ani w populacji białej. Otrzymane wyniki wskazują, że MMF może być skutecznym i bezpiecznym lekiem w leczeniu nefropatii IgA. Potrzebne są dalsze badania, aby potwierdzić ochronny wpływ MMF na nerki i jego rolę w zapobieganiu postępowi nefropatii IgA.</p>
<p>Han 2021</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Narodowy Fundusz Nauki Chin, projekt rozwoju Tradycyjnej Medycyny Chińskiej w Szanghaju, Komitet Nauki i Technologii w Szanghaju</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: Porównanie efektów różnych leków immunosupresyjnych stosowanych w monoterapii nefropatii IgA (IgAN) w jednolitym schemacie w celu określenia ich skuteczności oraz prawdopodobieństwa wyboru optymalnego leczenia.</p> <p>Typ publikacji: metaanaliza sieciowa</p> <p>Synteza wyników: Ilościowa</p> <p>Wyszukiwanie: PubMed, Embase, Cochrane Library i Web of Science (do 1.10.2019).</p> <p>Typ badań: RCT</p> <p>Liczba badań włączonych: 25</p> <p>Liczba pacjentów: 2005 (1 195 mężczyzn, 810 kobiet).</p> <p>Okres obserwacji (mediana w miesiącach):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Steroidy: 35 - MMF: 24 - TAC: 60 - CsA: 6 - LEF: 7 - HCQ: 6 	<p>Wyniki: Oceniono 6 leków: kortykosteroidy, mykofenolan mofetylu (MMF), takrolimus (TAC), cyklosporyna (CsA), leflunomid (LEF), hydroksychlorochina (HCQ). Wyniki:</p> <p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - remisja kliniczna (całkowita lub częściowa): kortykosteroidy (RR=1,50; 95%CI: 1,17–1,93), MMF (RR=2,05; 95%CI: 1,15–3,65), TAC (RR=3,67; 95%CI: 1,06–12,63), oraz HCQ (RR=3,25; 95%CI: 1,05–10,09) znacząco poprawiły wskaźniki remisji klinicznej w porównaniu do grupy kontrolnej. <u>Nie zaobserwowano istotnych różnic we wskaźnikach remisji klinicznej pomiędzy lekami.</u> - schyłkowa niewydolność nerek (ESRD) –nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania ESRD przy stosowaniu MMF, TAC, i HCQ, jedynie kortykosteroidy IS zmniejszyły ryzyko wystąpienia ESRD (RR=0,35; 95% CI 0,12–0,98) w porównaniu do grupy kontrolnej. - poważne zdarzenia niepożądane – jedynie pacjenci otrzymujący kortykosteroidy mieli IS większe ryzyko poważnych zdarzeń niepożądanych w porównaniu do grupy kontrolnej (RR=2,90; 95% CI: 1,37–6,13). Pozostałe badane środki immunosupresyjne nie wykazały istotnych różnic w porównaniu z grupą kontrolną lub między sobą. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - białkomoczu: MMF obniżył poziom białkomoczu bardziej niż sterydy (SMD: -0,77; 95% CI: -1,28 do -0,25), - stężenie kreatyniny w surowicy: nie wykazano różnic pomiędzy grupami leczonymi różnymi lekami immunosupresyjnymi a grupą kontrolną. <p><u>Analizy wrażliwości:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w analizie wrażliwości, która wykluczała badania z czasem obserwacji krótszym niż 2 lata, MMF nie wykazał znaczącej poprawy w uzyskaniu remisji (RR=1,41; 95% CI: 0,40–4,92). - Kortykosteroidy nadal wykazywały przewagę w zakresie poprawy remisji w porównaniu do grupy kontrolnej (RR=1,47; 95% CI: 1,10–1,96). <p>Ranking SUCRA: prawdopodobieństwo terapii MMF bycia najlepszą spośród ocenianych (SUCRA) dla uzyskania remisji wyniosło 92%. Kortykosteroidy uzyskały najwyższy wynik w zakresie zapobieganiu ESRD (85%), kolejny był MMF (37%). Najlepszym lekiem w odniesieniu do AE był MMF (76%).</p> <p>Wnioski:</p> <p>Kortykosteroidy mogą indukować remisję i zwiększać przeżywalność nerek u pacjentów z nefropatią IgA; jednakże, należy brać pod uwagę reakcje niepożądane. MMF, TAC i HCQ mogą poprawiać remisję białkomoczu, lecz nie wykazały wyższości nad kortykosteroidami, a ich długoterminowe skutki wymagają dalszych badań.</p>
<p>Alladin 2024</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji dotyczących finansowania przeglądu</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: określenie korzyści i ryzyka terapii immunosupresyjnej, w tym stosowania MMF, w leczeniu nefropatii IgA u dzieci.</p> <p>Typ publikacji: Przegląd systematyczny</p> <p>Wyszukiwanie:</p>	<p>Wyniki:</p> <p>Oceniany punkt końcowy: zmiana poziomu białkomoczu (UPCR) i spadek wartości eGFR.</p> <p>Średnia różnica zmiany poziomu białkomoczu wyniosła 0,01 g/g (95% CI: 0,74, 0,76, p=0,98) dla MMF vs. trapienia wspomagająca.</p> <p>Średnia różnica zmiany spadku wartości eGFR wyniosła -2,50 mL/min/1,73 m² (95% CI: 26,80, 21,80, p=0,84) dla MMF vs. trapienia wspomagająca.</p>

	<p>Cochrane Kidney and Transplant Register zawierający informację z: CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, ICTRP, ClinicalTrials.gov (do 3.10.2023), inne przeglądy systematyczne, badania, streszczenia wystąpień konferencyjnych</p> <p>Typ badania dot. MMF: RCT</p> <p>Liczba badań dot. MMF włączonych: - 1 porównujące lizynopryl + kwas tłuszczowy omega3 + MMF vs. bez terapii MMF</p> <p>Liczba pacjentów dot. MMF: (analizowanych/losowo przydzielonych): Terapia z MMF (22/25); terapia bez MMF (22/27)</p> <p>Okres obserwacji dot. MMF: 12 miesięcy</p>	<p>Wnioski: Terapia MMF nie została poddana ocenie w kontekście leczenia IgAN w żadnym badaniu dotyczącym populacji pediatrycznej. W badaniu Hogg z 2004 roku, obejmującym 52 dzieci i dorosłych, nie wykazano korzyści w zakresie poprawy poziomu UPCR ani eGFR podczas stosowania MMF w porównaniu do terapii wspomagającej. Autorzy podkreślili krótki czas obserwacji. Nie ustalono dokładnej liczby dzieci włączonych do badania (średni wiek wynosił 32 ± 13,2 lat).</p>
Zapalenie naczyń		
Badania wtórne		
<p>Bellos 2023 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu</p>	<p>Cel: Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa różnych schematów leczenia stosowanych w celu utrzymania remisji u pacjentów z zapaleniem naczyń krwionośnych wywołanym obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA).</p> <p>Typ publikacji: metaanaliza</p> <p>Wyszukiwanie: PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), ClinicalTrials.gov, Google Scholar Data ostatniego wyszukiwania: 15 czerwca 2021 r.</p> <p>Liczba badań włączonych: 7 RCT Liczba pacjentów: 752</p> <p>Okres obserwacji w badaniach włączonych do metaanalizy: od 11 mies. do 11,9 lat.</p>	<p><u>Populacja:</u> dorośli pacjenci z zapaleniem naczyń związanych z ANCA w całkowitej remisji, u których stosowano różne schematy leczenia, z wyłączeniem pacjentów z ziarniniakowatością eozynofilową z zapaleniem naczyń (GPA) oraz tych, u których stwierdzono schyłkową niewydolność nerek.</p> <p><u>W ramach terapii podtrzymującej porównano:</u> azatioprynę, cyklofosfamid, rytuksymab, metotreksat, mykofenolan mofetylu, leflunomid i belimumab z azatiopryną</p> <p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> przeżycie bez nawrotu</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> wystąpienie co najmniej jednego nawrotu, wystąpienie co najmniej jednego dużego nawrotu, a także częstość występowania poważnych działań niepożądanych, poważnych infekcji i nowotworów złośliwych.</p> <p>Wyniki <u>Przeżycie bez nawrotu:</u> Metaanaliza danych wykazała, iż przeżycie bez nawrotu choroby było istotnie gorsze w przypadku stosowania azatiopryny (HR: 2,11, 95% CI: 1,19–3,74), metotreksatu (HR: 2,51, 95% CI: 1,24–5,08) i mykofenolanu mofetylu (HR= 3,57, 95% CI: 1,70–7,46) w porównaniu ze stosowaniem rytuksymabu.</p> <p>Metaanaliza danych wykazała natomiast IS przewagę azatiopryny (HR= 0,59, 95% CI: 0,37–0,94), cyklofosfamidu (HR: 0,39, 95% CI: 0,20–0,75) i leflunomidu (HR= 0,30, 95% CI: 0,11–0,84) nad mykofenolanem mofetylu dla tego punktu końcowego.</p> <p><u>Wystąpienie co najmniej jednego dużego nawrotu:</u> Ryzyko poważnego nawrotu obliczone dla azatiopryny (OR= 2,39, 95% CI: 1,10–5,19), metotreksatu (OR= 3,18, 95% CI: 1,14–8,89) i mykofenolanu mofetylu (OR= 5,20, 95% CI: 1,65–16,37) było wyższe niż w przypadku rytuksymabu.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u> Metaanaliza danych wykazała brak IS różnic między porównywanymi interwencjami w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych, poważnych infekcji i nowotworów złośliwych.</p> <p>Wnioski Mykofenolan mofetylu został uznany za najmniej skuteczną interwencję w odniesieniu do występowania nawrotów (p= 0,015). Ranking interwencji wskazał leflunomid (= 0,925) i rytuksymab (wynik p= 0,832) jako najlepsze, a mykofenolan mofetylu (p= 0,164) jako najgorszą w zakresie wystąpienia co najmniej jednego dużego nawrotu.</p>
Berti 2022	<p>Cel: Zbadanie skuteczności mykofenolanu mofetylu (MMF) w</p>	<p><u>Populacja:</u> 9 badań obejmowało wyłącznie populację dorosłych, ze zmiennymi proporcjami ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń</p>

<p><u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego finansowania</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>badaniach fazy II i III, ocena skuteczności i bezpieczeństwa w indukcji remisji i w jej podtrzymaniu.</p> <p>Typ publikacji: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Wyszukiwanie: Medline, EMBASE, Cochrane, Web of Science, Scopus Data ostatniego wyszukiwania 5 maj 2020 r.</p> <p>Badania: 10 badań jedno- lub dwuramiennych (5 II fazy, 5 III fazy), z czego w 4 badaniach oceniano indukcję remisji, w 3 podtrzymanie remisji, a w 3 oba te aspekty.</p> <p>Liczba pacjentów: 532</p> <p>Okres obserwacji badań włączonych do metaanalizy: od 6 mies. do 4 lat.</p>	<p>(GPA) i mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA). 1 badanie obejmowało populację dzieci.</p> <p>Komparator (w wybranych badaniach): azatiopryna (AZA) lub cyklofosfamid (CYC)</p> <p>Punkty końcowe: Ocenie poddano indukcję remisji, która jest zdefiniowana jako zdolność mykofenolanu mofetylu (lub leku porównawczego) do wywołania remisji aktywnego AAV zgodnie z definicją stosowaną w każdym badaniu, oraz utrzymanie remisji, zdefiniowane jako zdolność MMF (lub leku porównawczego) do utrzymania choroby w stanie remisji do końca okresu obserwacji po badaniu.</p> <p>Wyniki</p> <p>Indukcja remisji⁴</p> <p>Metaanaliza danych wykazała brak istotnej różnicy w częstości remisji pomiędzy grupami MMF i CYC – iloraz szans (OR) dla indukcji remisji po 6 miesiącach wyniósł OR=1,06 (95%CI: 0,74, 1,52).</p> <p>Metaanaliza w podgrupach⁵ wykazała IS różnicę między MMF a CYC w indukcji remisji – OR= 1,40 (95%CI: 0,68, 2,88) w badaniach obejmujących wyłącznie pacjentów z zajętymi nerkami oraz brak IS w badaniach obejmujących pacjentów mieszanych (OR= 0,97 (zakres: 0,64, 1,47), p > 0,05).</p> <p>Podobnie estymowane szacunki (ES) wskaźników indukcji remisji w badaniach fazy II i III mieściły się w przedziale od 50% do 79%, przy czym skumulowany ES wyniósł 78% (95% CI: 65–88%) w przypadku badań obejmujących pacjentów z zajęciem wyłącznie nerek i 68% (95% CI: 60–76%) w przypadku badań mieszanych (p > 0,05).</p> <p>Utrzymanie remisji⁶</p> <p>Metaanaliza czterech badań oceniających utrzymanie remisji wykazały, że ogólna estymowana szacunki ES dla remisji przy stosowaniu MMF wynosi 74% (95% CI: 51–91%), przy wysokim stopniu heterogeniczności pomiędzy badaniami (I² = 74,8%). Analiza podgrup wykazała, że badania obejmujące wyłącznie pacjentów z zajętymi nerkami wykazały istotnie wyższy wskaźnik ES w utrzymaniu remisji w porównaniu z badaniami obejmującymi badania mieszane, odpowiednio 92% (95% CI: 76–100%) i 56% (95% CI: 45–66%) (p < 0,05).</p> <p>Wyniki nie wykazały istotnej różnicy, dodano do metaanalizy dwóch badań oceniających indukcję MMF i utrzymanie remisji (bez wyraźnego rozdzielenia obu faz), tj. 92% (95% CI: 76–100%) dla badań obejmujących wyłącznie pacjentów z zajęciem nerek i 55% (95% CI 45–64%) dla badań mieszanych (p < 0,05), a gdy przetestowano wszystkie badania testujące MMF w indukcji remisji, utrzymaniu remisji lub obu łącznie, 92% (95% CI: 76–100%) i 47% (95% CI: 36–58%) (p < 0,05).</p> <p>Analiza bezpieczeństwa</p> <p>W 7 badaniach odnotowano SAE związane ze stosowaniem MMF. Skumulowany odsetek SAE leczonych MMF wyniósł 31,8%. Ciężkie infekcje zgłoszono łącznie u 28,7% ze wszystkich badań.</p> <p>Wnioski: zastosowanie MMF było związane z IS wyższymi wskaźnikami trwałej remisji w badaniach obejmujących wyłącznie pacjentów z zajęciem nerek.</p>
Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek		
Badania wtórne		
<p>Yu 2021</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> “National Science Funding of China” (Grant: 31671210), Fundamental Research Funds of the</p>	<p>Cel: ocena profilaktycznego działania leków immunosupresyjnych w odrzuceniu przeszczepu rogówki po keratoplastyce penetrującej wysokiego ryzyka (high-risk penetrating keratoplasty, HRPK)</p>	<p>Wyniki:</p> <p>MMF vs brak MMF</p> <p>1 badanie prospektywne bez randomizacji, 1 RCT, łącznie 283 oczu: wykazano IS różnicę w 1-rocznym wskaźniku odrzucenia przeszczepu na korzyść MMF względem braku MMF (7,4% i 45,9%; OR=0,12; 95% CI: 0,03–0,39; p<0,01) w metaanalizie 2 badań.</p>

⁴ Cztery badania fazy III porównywały MMF i CYC pod kątem indukcji remisji. Dwa badania fazy II oceniały indukcję remisji, a kolejne badanie oceniało zarówno indukcję, jak i remisję z MMF.

⁵ stratyfikując wyniki według badań obejmujących wyłącznie pacjentów z zajęciem nerek (tj. u 100% pacjentów) w porównaniu z badaniami obejmującymi pacjentów z zajęciem nerek i bez (tj. badania mieszane)

⁶ Jedno badanie fazy III porównywało MMF i AZA pod kątem utrzymania remisji. Dwa dodatkowe badania fazy II oceniały utrzymanie remisji, a trzy inne badania oceniały zarówno indukcję, jak i remisję z MMF, co łącznie dało sześć badań. Dwa z nich nie rozdzieliły wyraźnie fazy indukcji remisji od fazy utrzymania remisji. Ponadto dwa badania oceniające MMF pod kątem indukcji remisji dostarczyły danych na temat częstości nawrotów podczas utrzymania remisji z AZA.

<p>State Key Laboratory of Ophthalmology (Grant: 30306020240020149) w Chinach</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Typ publikacji: metaanaliza</p> <p>Wyszukiwanie: PubMed, Embase, Cochrane Library w latach 1989-2019</p> <p>Liczba i typ badań: 20 badań: 8 RCT, 12 badań bez randomizacji lub retrospektywnych</p> <p>Liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowe FK506 vs CsA – 237 oczu • miejscowe CsA vs brak CsA – 123 oczu • miejscowe FK506+sterydy vs sterydy – 72 oczu • systemowe CsA vs brak CsA – 400 oczu • MMF vs brak MMF – 283 oczu • systemowe CsA vs MMF – 498 oczu <p>Okres obserwacji: dla 12 badań bez randomizacji: >24 mies. w 10 badaniach, <24 w 2 badaniach dla 8 RCT: brak danych</p>	<p><u>systemowe CsA vs MMF</u></p> <p>1 badanie retrospektywne, 2 RCT, łącznie 498 oczu: wykazano IS różnicę w 1-rocznym wskaźniku odrzucenia przeszczepu w metaanalizie 2 badań obejmujących 442 oczu na korzyść MMF względem systemowego CsA (23% i 10%; OR=2,67; 95% CI: 1,50–4,76; p=0,01)</p> <p>Brak IS różnicy w 3-letnim wskaźniku odrzucenia przeszczepu między grupami w metaanalizie 2 badań obejmujących 457 oczu (37,6% i 27,5%; OR=1,21; 95% CI: 0,45–3,25; p=0,71) między MMF i CsA.</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> Dla MMF odnotowano występowanie zaburzeń układu pokarmowego (11,5%), nadciśnienia (4,5%), ciężkich zakażeń ogólnoustrojowych (3,7%), tachykardii (3,1%), hiperlipidemii (2,9%), hepatotoksyczności (2,4%). Ponadto odnotowano pojedyncze przypadki bólu mięśni, kolki nerkowej, zawału mięśnia sercowego i rumienia.</p> <p>Wnioski: Między włączonymi do analizy badaniami występuje heterogeniczność związana z różnymi protokołami leczenia (różne dawkowanie MMF), mimo to wyniki metaanalizy wskazują na skuteczność systemowego MMF w zmniejszaniu wskaźnika odrzuceń przeszczepu w ciągu 1 roku po zabiegu. Autorzy wskazują, że <i>powikłania związane z ogólnoustrojowym MMF są na ogół łagodniejsze i bardziej odwracalne niż te związane z ogólnoustrojowym CsA lub takrolimusem. Ponadto MMF dawał lepsze wyniki niż CsA w 1-letnim wskaźniku odrzucenia, jednak nie było statystycznie istotnej różnicy między MMF a CsA w odniesieniu do 3-letniego wskaźnika odrzucenia. Niewielka liczba i heterogeniczność badań uniemożliwiły określenie długoterminowych wyników dla CsA i MMF.</i> Należy wziąć pod uwagę ograniczenia analizy i heterogeniczność między włączonymi badaniami (m.in. różne dawkowanie leków w przypadku badań dla MMF).</p>
Badania pierwotne		
<p>Bolanos-Meade 2023</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Granty (U10HL069294, U24HL138660, Dr. Horowitz) z National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) i National Cancer Institute (NCI); grant (U24-CA76518 dla Center for International Blood and Marrow Transplant Research [CIBMTR]) z NCI, NHLBI, National Institute of Allergy and Infectious Diseases; kontrakt (HSH234200637015C, dla CIBMTR) z Health Resources and Services Administration and the Department of Health and Human Services</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Cel: porównanie skuteczności schematów stosowanych w profilaktyce GVHD u dorosłych pacjentów z nowotworami hematologicznymi po pierwszym przeszczepie allogenicznym HSCT (hematopoietic stem-cell transplantation): cyklofosamid+ takrolimus+ MMF (gr. eksperymentalna) vs cyklofosamid+ takrolimus (gr. profilaktyki standardowej)</p> <p>Typ badania: RCT, wieloośrodkowe</p> <p>Hipoteza: non-inferiority</p> <p>Liczba pacjentów: 431 pacjentów, podzielonych na dwie grupy (214 z MMF, 217 bez MMF)</p> <p>Okres obserwacji: 12 mies. po randomizacji</p>	<p>Wyniki: Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie bez GVHD i bez nawrotu po 1 roku – zaobserwowano łącznie 233 zdarzenia (98 w grupie profilaktyki eksperymentalnej i 135 w grupie profilaktyki standardowej). Wieloczynnikowy model regresji Coxa wykazał istotnie niższe ryzyko wystąpienia ostrej GVHD stopnia III lub IV, przewlekłej GVHD, nawrotu lub progresji choroby lub zgonu w przypadku schematu profilaktyki eksperymentalnej vs. schemat profilaktyki standardowej (szacowany HR=0,64; 95%CI: 0,49-0,83; p=0,001). Po roku odsetek pacjentów ze skorygowanym przeżyciem bez nawrotu choroby i GVHD wynosił 52,7% (95% CI: 45,8-59,2) w grupie profilaktyki eksperymentalnej i 34,9% (95% CI: 28,6-41,3) w grupie profilaktyki standardowej.</p> <p><i>Szacowane 1-roczone całkowite przeżycie, przeżycie bez choroby i częstość zgonów związanych z przeszczepem były podobne w obu grupach. Skumulowana częstość występowania ostrej GVHD stopnia II do IV w 100. dniu była podobna w obu grupach; jednak szacowana skumulowana częstość występowania ostrej GVHD stopnia III lub IV wydawała się być niższa w grupie profilaktyki eksperymentalnej (6,3%; 95%CI: 3,5-10,2) niż w grupie profilaktyki standardowej (14,7%; 95%CI: 10,3-19,8). Zaobserwowana skumulowana częstość występowania przewlekłej GVHD po 12 miesiącach od przeszczepu również przemawiała na korzyść eksperymentalnego schematu profilaktyki 21,9% (95% CI: 16,4-27,9) w porównaniu z 35,1% (95%CI: 28,7-41,6).</i></p> <p>Wnioski: Schemat cyklofosamid + takrolimus z dodanym MMF okazał się skuteczniejszy niż cyklofosamid+ takrolimus w przeżyciu wolnym od GVHD i nawrotu. Pomimo zmniejszonej częstości występowania GVHD nie odnotowano istotnych zmian w nawrotach, wszczepieniu, rekonwalescencji hematopoetycznej, zgonach związanych z przeszczepem, ciężkich zakażeniach lub ogólnym przeżyciu.</p>
Twardzina układowa		
Badania wórne		

<p>Weng 2024</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Suzhou Medical health science and technology innovation project (SKY2022146), Suzhou Health and Key Talent Project (GSWS2019011) and Jiangsu Provincial Health Key Research and Development Project (ZD2022032)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków stosowanych w śródmiążsowej chorobie płuc (interstitial lung disease, ILD) związanej z chorobami autoimmunologicznymi (w tym z twardziną układową, systemic sclerosis, SSc)</p> <p>Typ publikacji: przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa</p> <p>Liczba i typ badań: 15 badań: 11 dot. SSc-ILD, 3 ILD zw. z chorobami autoimmunologicznymi, 1 z RA-ILD (rheumatoid arthritis)</p> <p>Liczba pacjentów: 1832</p> <p>Interwencje: 10: cyklofosfamid (CTX), MMF, rytuksymab, tocilizumab, nintedanib, pirfenidon, nintedanib+MMF, bosentan, pomalidomid, riociguat</p> <p>Wyszukiwanie: PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials and ClinicalTrials.gov do lipca 2023 r.</p> <p>Okres obserwacji: 26-104 tyg.</p>	<p>Wyniki:</p> <p>Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek przewidywanej natężonej pojemności życiowej (FVC%). Zgodnie z wynikami metaanalizy sieciowej MMF (MD=1,27 95%CrI: 0,08; 2,43) oraz skojarzenie nintedanib+MMF (MD=2,43 95%CrI: 0,95; 3,89) są skuteczniejsze od placebo (PLC).</p> <p>Stosowanie MMF było skuteczniejsze niż bosentan (MD=-1,67 95%CrI: -3,19; -0,14) oraz mniej skuteczne niż rytuksymabu (MD=-8,01 95%CrI: -14,47; -1,51) i tocilizumabu (MD=-5,04 95%CrI: -8,29; -1,76). Nie odnotowano znaczących różnic dla porównania z pozostałymi substancjami.</p> <p>Stosowanie skojarzenia nintedanib+MMF było skuteczniejsze niż pomalidomidu (MD=4,83 95%CrI: 0,25; 9,45) i bosentan (MD=-2,81 95%CrI: -4,60; -1,06) oraz mniej skuteczne niż rytuksymabu (MD=-6,84 95%CrI: -13,43; -0,24) i tocilizumabu (MD=-3,87 95%CrI: -7,22; -0,52). Nie odnotowano znaczących różnic dla porównania z pozostałymi substancjami.</p> <p>Nie odnotowano znaczącej różnicy między MMF i skojarzeniem nintedanib+MMF względem placebo w zakresie przerwania terapii z powodu AEs. Stosowanie MMF wiązało się z mniejszą szansą przerwania terapii niż pirfenidonu (OR=0,23 95%CrI: 0,06-0,80) i pomalidomidu (OR=0,06 95%CrI: 0,00-0,65).</p> <p>Wnioski:</p> <p>W opinii autorów wyniki analizy wskazują na skuteczność MMF, CTX, rytuksymabu, tocilizumabu, pifenidonu oraz skojarzenia nintedanib+MMF w leczeniu ILD zw. z chorobami autoimmunologicznymi.</p>
---	--	--

Skróty: GKS – glikokortykosteroidy (ang. glucocorticosteroid); MMF - mykofenolanu mofetylu (ang. mycophenolate mofetil); MTX – metotrexat (ang. methotrexate); SDNS - Steroidozależny zespół nerczycowy (ang. steroid-dependent nephrotic syndrome); RR – ryzyko względne (ang. relative risk); WMD – średnia ważona różnica (ang. weighted mean difference)

3.2. Podsumowanie

W przypadku wskazania **zespół nerczycowy** wskazano, że u dorosłych pacjentów ze steroidozależnym lub często nawracającym zespołem nerczycowym mykofenolan mofetylu oferuje dobry balans między skutecznością a bezpieczeństwem, z niższą częstością ciężkich zdarzeń niepożądanych w porównaniu do cyklosporyny czy cyklofosfamidu (Wong 2024). Autorzy publikacji jednocześnie zaznaczają, że z uwagi na ograniczenia metaanalizy należy przeprowadzić więcej badań RCT porównujących różne leki immunosupresyjne w standardowych dawkach w celu określenia ich skuteczności i profilu bezpieczeństwa. U dzieci i młodzieży ze steroidozależnym/steroidoopornym zespołem nerczycowym mykofenolan mofetylu wykazał podobną skuteczność do lewamizolu, cyklosporyny i takrolimusu, jednak ograniczone dane i krótki czas obserwacji utrudniają uogólnienie wyników (Hajela 2021). U dzieci z często nawracającym lub steroidozależnym zespołem nerczycowym MMF po rytuksymabie może wystarczająco zapobiegać niepowodzeniu leczenia i jest dobrze tolerowany, chociaż działanie zapobiegające nawrotom zanika pod odstawieniem MMF (Ilijima 2022).

W odniesieniu do **toczniowego zapalenia nerek** skojarzenie woklosporyny z MMF u pacjentów w każdym wieku przyniosło najkorzystniejszy efekt terapeutyczny, należy jednak zauważyć, że wiązało się to jednocześnie z wyższym ryzykiem infekcji (w tym poważnych infekcji) oraz wykazywało gorszy profil bezpieczeństwa (Dong 2024). U pacjentów dorosłych schematy oparte na MMF były optymalne w zapobieganiu nawrotom, śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny i schyłkowej niewydolności nerek (Jiang 2023). MMF (obok inhibitorów kalcyneuryny) był najbardziej skuteczny w terapii podtrzymującej pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek, a jego stosowanie wiązało się z największą szansą na zminimalizowanie ryzyka leukopenii, zakażeń i utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (Lee 2024).

W przypadku pacjentów z **nefropatią IgA** według Chen 2024 MMF może zwiększać wskaźnik remisji oraz zmniejszać tempo spadku białkomoczu oraz poziomu białka w moczu u pacjentów z nefropatią IgA (w populacji chińskiej). MMF nie zwiększał częstości występowania AE w tej grupie. Różnice w odniesieniu do wskaźnika remisji, obniżenia poziomu białkomoczu i redukcji białka w moczu między grupą MMF i grupą kontrolną nie zostały stwierdzone w populacji ogólnej ani w populacji białej. Otrzymane wyniki wskazują, że MMF może być skutecznym i bezpiecznym lekiem w leczeniu nefropatii IgA, jednak potrzebne są dalsze badania, aby potwierdzić ochronny wpływ MMF na nerki i jego rolę w zapobieganiu postępowi nefropatii IgA (Chen 2024). Nie zaobserwowano istotnych różnic we wskaźnikach remisji klinicznej oraz w częstości występowania poważnych AE pomiędzy MMF a kortykosteroidami i hydroksychlorochiną, a długoterminowe skutki leczenia wymagają dalszych badań (Han 2021). Nie odnaleziono badań w populacji pediatrycznej oceniających zastosowanie MMF w nefropatii IgA, w jednym badaniu uwzględniono populację mieszaną (nie podano dokładnej liczby dzieci włączonych

do badania), jednakże nie wykazano w nim korzyści w zakresie poprawy wskaźników UPCR czy eGFR podczas stosowania MMF vs. terapia wspomagająca (Alladin 2024).

W populacji dorosłych pacjentów z **zapaleniem naczyń** związanym z ANCA mykofenolan mofetylu został uznany za IS najmniej skuteczną interwencję w odniesieniu do występowania nawrotów, natomiast nie odnotowano różnic IS między MMF a innymi lekami (m.in. azatiopryną, cyklofosfamid i metotreksatem) w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych, poważnych infekcji i nowotworów złośliwych (Bellos 2023). Jednocześnie zastosowanie MMF było związane z IS wyższymi wskaźnikami trwałej remisji w badaniach obejmujących wyłącznie pacjentów z zajęciem nerek (Berti 2022).

Odnalezione publikacje dla wskazania **stan po przeszczepie** wskazują na skuteczność systemowego MMF w zmniejszaniu wskaźnika odrzuceń przeszczepu (metaanaliza Yu 2021), a dodanie MMF do schematu cyklofosfamid + takrolimus wpłynęło na poprawę w zakresie przeżycia wolnego od GVHD i nawrotu choroby w porównaniu do samego schematu cyklofosfamid + takrolimus (Bolanos-Meade 2023).

W metaanalizie sieciowej, w której porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leków stosowanych w śródmiąższowej chorobie płuc związanej z chorobami autoimmunologicznymi, m.in. dla wskazania **twardzina układowa**, wykazano skuteczność MMF stosowanego w monoterapii i w skojarzeniu z nintedanibem.

Nie odnaleziono dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji w cyklosporynozależnym zespole nerczycowym, neuropatii zapalnej i miopatii zapalnej.

Dowody naukowe odnalezione w poprzednim opracowaniu Agencji także wskazywały, iż mykofenolan mofetylu jest terapią skuteczną i bezpieczną w leczeniu: zespołu nerczycowego, nefropatii IgA, zapalenia naczyń, nefropatii toczniowej, tocznia rumieniowatego układowego, twardziny układowej i stanu po przeszczepie. Autorzy opracowania zwrócili uwagę, że poziom skuteczności i bezpieczeństwa mykofenolanu mofetylu względem innych leków immunosupresyjnych jest różny w zależności od wskazania. Nie odnaleziono natomiast dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji w cyklosporynozależnym zespole nerczycowym oraz miopatii zapalnej.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Zespół nerczycowy	
Hajela 2021	Hajela, R., Vinayak, R., & Gupta, H. (2021). Efficacy of Mycophenolate Mofetil in Nephrotic Syndrome in Children: A Systematic Review and Network Metaanalysis. <i>International Journal of Health and Clinical Research</i> , 4(19), 12-20. https://ijhcr.com/index.php/ijhcr/article/view/2996
Iijima 2022	Iijima, K., Sako, M., Oba, M., Tanaka, S., Hamada, R., Sakai, T., & Nozu, K. (2022). Mycophenolate mofetil after rituximab for childhood-onset complicated frequently-relapsing or steroid-dependent nephrotic syndrome. <i>Journal of the American Society of Nephrology</i> , 33(2), 401-419. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34880074/
Wong 2024	Wong, Z. Y., Teo, C. Y., Fiona Wong, Y. Q., Ng, K. T., & Lim, S. K. (2024). Immunosuppression for adult steroid-dependent or frequently relapsing nephrotic syndrome: A systematic review and meta-analysis. <i>PLoS one</i> , 19(7), e0307981. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0307981
Toczeń rumieniowaty, nefropatia toczniowa	
Dong 2024	Dong, Y., Shi, J., Wang, S., Liu, Y., Yu, S., & Zhao, L. (2023). The efficacy of immunosuppressive drugs induction therapy for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. <i>Renal failure</i> , 45(2), 2290365. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38087473/
Jiang 2023	Jiang N, Jin S, Yu C, Zhao J, Wang Q, Tian X, Li M and Zeng X (2023) Efficacy and safety of immunosuppressive agents for adults with lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. <i>Front. Immunol.</i> 14:1232244. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37901212/
Lee 2024	Lee, Y.H., Song, G.G. Relative efficacy and safety of calcineurin inhibitor, mycophenolate mofetil, and azathioprine as maintenance therapies for lupus nephritis: a network meta-analysis. <i>Z Rheumatol</i> 83 (Suppl 1), 140–147 (2024). https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37278824/
Nefropatia IgA	
Alladin 2024	Alladin A, Hahn D, Hodson EM, Ravani P, Prister K, Quinn RR, Samuel SM. Immunosuppressive therapy for IgA nephropathy in children. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2024, Issue 6. Art. No.: CD015060. https://www.cochrane.org/CD015060/RENAL_immunosuppressive-therapy-treating-iga-nephropathy-children
Chen 2024	Chen, Z., Chen, W., Zheng, L., Xie, Y., Yao, K., & Zhou, T. (2024). Treatment of Patients with IgA Nephropathy: Evaluation of the Safety and Efficacy of Mycophenolate Mofetil. <i>Current Pharmaceutical Design</i> , 30(30), 2400-2409. https://doi.org/10.2174/0113816128304327240620093048
Han 2021	Han S, Yao T, Lu Y, Chen M, Xu Y and Wang Y (2021) Efficacy and Safety of Immunosuppressive Monotherapy Agents for IgA Nephropathy: A Network Meta-Analysis. <i>Front. Pharmacol.</i> 11:539545. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33551793/
Zapalenie naczyń	
Bellos 2023	Bellos I, Boletis I, Lionaki S. A Meta-Analysis of the Safety and Efficacy of Maintenance Therapies for Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Small-Vessel Vasculitis. <i>Kidney Int Rep.</i> 2022 Mar 2;7(5):1074-1083. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35570996/
Berti 2022	Berti A, Alsawas M, Jawaid T, Prokop LJ, Lee JM, Jeong GH, Quintana LF, Moiseev S, Vaglio A, Tesar V, Geetha D, Shin JIL, Kronbichler A. Induction and maintenance of remission with mycophenolate mofetil in ANCA-associated vasculitis: a systematic review and meta-analysis. <i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2022 Oct 19;37(11):2190-2200. https://academic.oup.com/ndt/article/37/11/2190/6462928
Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	
Bolanos-Meade 2023	Bolaños-Meade J, Hamadani M, Wu J, et al. Post-Transplantation Cyclophosphamide-Based Graft-versus-Host Disease Prophylaxis. <i>N Engl J Med.</i> 2023 Jun 22;388(25):2338-2348. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2215943
Yu 2021	Yu K, Lian XF, Jiang XY, Zhou SY. Efficacy of Immunosuppressants in High Rejection Risk Keratoplasty: A Meta-Analysis of Comparative Studies. <i>Cornea.</i> 2021 Jun 1;40(6):800-807. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33941717/
Twardzina układowa	
Weng 2024	Weng C, Zhou Y, Zhang L, et al. Efficacy and safety of pharmacological treatments for autoimmune disease-associated interstitial lung disease: A systematic review and network meta-analysis. <i>Semin Arthritis Rheum.</i> 2024 Oct;68:152500. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049017224001409
Rekomendacje kliniczne	
Antczak 2024	Antczak J, Araszkievicz A, Babicki M i in. Zasady diagnostyki i leczenia neuropatii. Zalecenia interdyscyplinarnej grupy ekspertów, Lekarz POZ, 2024

ATS 2024	Raghu, G., Montesi, S. B., Silver, R. M., et al. (2024). Treatment of Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease: Evidence-based Recommendations. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. <i>American journal of respiratory and critical care medicine</i> , 209(2), 137–152. https://doi.org/10.1164/rccm.202306-1113ST
BSR 2022	Alexander G S Oldroyd, James B Lilleker, Tania Amin, et al. for the British Society for Rheumatology Standards, Audit and Guidelines Working Group, British Society for Rheumatology guideline on management of paediatric, adolescent and adult patients with idiopathic inflammatory myopathy, <i>Rheumatology</i> , Volume 61, Issue 5, May 2022, Pages 1760–1768, https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac115
BSR 2024	Christopher P Denton, Enrico De Lorenzis, Elen Roblin, et al. The 2024 British Society for Rheumatology guideline for management of systemic sclerosis, <i>Rheumatology</i> , 2024;, keae394, https://doi.org/10.1093/rheumatology/keae394
EULAR 2022	Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2024; 83 :30-47.
EULAR 2023	Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2024; 83 :15-29.
GLOSEN 2023	Jorge E Rojas-Rivera, Clara García-Carro, Ana I Ávila, et al. Diagnosis and treatment of lupus nephritis: a summary of the Consensus Document of the Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN), <i>Clinical Kidney Journal</i> , Volume 16, Issue 9, September 2023, Pages 1384–1402, https://doi.org/10.1093/ckj/sfad055
IPNA 2023	Trautmann A, Boyer O, Hodson E, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. <i>Pediatr Nephrol.</i> 2023; 38 (3):877-919. doi:10.1007/s00467-022-05739-3
KDIGO 2024	KDIGO, Clinical practice guideline for the management of lupus nephritis, 2024
KDIGO 2024	KDIGO, Clinical practice guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis, 2024
Kelly 2022	Brenna G. Kelly, Delaney B. Stratton, Iyad Mansour, et al. Navigating the initial diagnosis and management of adult IgA vasculitis: A review, <i>JAAD International</i> , Volume 8, 2022, Pages 71-78, ISSN 2666-3287, https://doi.org/10.1016/j.jdin.2022.05.004 .
Mendel 2021	Mendel A, Ennis D, Go E, et al. CanVasc Consensus Recommendations for the Management of Antineutrophil Cytoplasm Antibody-associated Vasculitis: 2020 Update. <i>J Rheumatol.</i> 2021; 48 (4):555-566. doi:10.3899/jrheum.200721
NCCN 2.2024	W. Loren A, Mielcarek M, Bolaños-Meade J, et al. for National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 2.2024 Hematopoietic Cell Transplantation, 2024.
NICE 2023	Voclosporin with mycophenolate mofetil for threatening lupus nephritis, 2023.
PTNFD 2022	Szczepańska M, Bałasz-Chmielewska I, Grenda R et al. The Polish Society for Pediatric Nephrology (PTNFD) recommendations on the management of children with nephrotic syndrome. <i>Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej. Via Medica</i> , 2022.
PTR 2023	Toczeń rumieniowaty układowy w Polsce. Medyczne i społeczne aspekty choroby oraz strategia leczenia, 2023.
PTT 2021	Polskie Towarzystwo Transplantacyjne. Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Fundacja Zjednoczeni dla Transplantacji, 2021.
UKKA 2022	UK Kidney Association Clinical Practice Guidelines for the Initial Management of IgA vasculitis (Henoch Schönlein Purpura) in children and young people, 2022

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających mykofenolan mofetylu finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 3. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Nazwa, postać i dawka leku							
134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne							
CellCept, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5 ml	110 g (175 ml)	05909990980918	209,24	221,79	110,63	ryczałt	128,40
CellCept, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990707614	107,68	114,13	79,02	ryczałt	50,36
CellCept, tabl., 500 mg	50 szt.	05909990707515	107,68	114,13	79,02	ryczałt	50,36
Mycofit, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990754472	63,18	66,97	79,02	ryczałt	3,20
Mycofit, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	05909990750993	63,18	66,97	79,02	ryczałt	3,20
Mycophenolate mofetil Sandoz 250 mg kapsułki twarde, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990074563	62,64	66,40	78,45	ryczałt	3,20
Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 500 mg	50 szt. (blister)	05909990715268	70,20	74,41	79,02	ryczałt	10,64
Myfenax, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990638185	66,80	70,80	79,02	ryczałt	7,03
Myfenax, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	05909990638208	66,80	70,80	79,02	ryczałt	7,03

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. Wskazania: steroidozależny zespół nerczycowy, steroidooporny zespół nerczycowy, cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa, neuropatia zapalna, miopatia zapalna, nefropatia IgA

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 12.09.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"mycophenolic acid"[Title/Abstract]	3 567
#2	"Mofetil"[Title/Abstract]	12 252
#3	"Mycophenolate"[Title/Abstract]	14 069
#4	"Mofetil"[Title/Abstract] AND "Mycophenolate"[Title/Abstract]	12 088
#5	"Hydrochloride"[Title/Abstract]	56 477
#6	"Mofetil"[Title/Abstract] AND "Mycophenolate"[Title/Abstract] AND "Hydrochloride"[Title/Abstract]	13
#7	"Cellcept"[Title/Abstract]	225
#8	"rs 61443"[Title/Abstract]	98
#9	"RS-61443"[Title/Abstract]	98
#10	"RS61443"[Title/Abstract]	114
#11	"mycophenolic acid"[Title/Abstract] OR ("Mofetil"[Title/Abstract] AND "Mycophenolate"[Title/Abstract]) OR ("Mofetil"[Title/Abstract] AND "Mycophenolate"[Title/Abstract] AND "Hydrochloride"[Title/Abstract])	14 502

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	OR "Cellcept"[Title/Abstract] OR "RS-61443"[Title/Abstract] OR "RS-61443"[Title/Abstract] OR "RS61443"[Title/Abstract]	
#12	"nephrotic syndrome idiopathic steroid resistant"[Supplementary Concept]	150
#13	"steroid resistant nephrotic syndrome"[Title/Abstract]	1 261
#14	"steroid dependent nephrotic syndrome"[Title/Abstract]	420
#15	"cyclosporine dependent nephrotic syndrome"[Title/Abstract]	4
#16	"lupus nephritis"[Title/Abstract]	10 982
#17	"Lupus"[Title/Abstract]	95 117
#18	"glomerulonephriti*"[Title/Abstract]	32 840
#19	"nephriti*"[Title/Abstract]	31 725
#20	"Lupus"[Title/Abstract] AND "glomerulonephriti*"[Title/Abstract]	3 949
#21	"Lupus"[Title/Abstract] AND "nephriti*"[Title/Abstract]	12 655
#22	"lupus erythematosus, systemic"[MeSH Terms]	69 473
#23	"Systemic"[Title/Abstract]	621 908
#24	"Erythematosus"[Title/Abstract]	73 313
#25	"Disseminatus"[Title/Abstract]	429
#26	"Libman"[Title/Abstract]	439
#27	"Sacks"[Title/Abstract]	866
#28	"Disease"[Title/Abstract]	4 183 894
#29	"Systemic"[Title/Abstract] AND "Lupus"[Title/Abstract] AND "Erythematosus"[Title/Abstract]	64 563
#30	"Lupus"[Title/Abstract] AND "Erythematosus"[Title/Abstract] AND "Disseminatus"[Title/Abstract]	248
#31	"Libman"[Title/Abstract] AND "Sacks"[Title/Abstract] AND "Disease"[Title/Abstract]	182
#32	"scleroderma, systemic"[MeSH Terms]	23 891
#33	"sclero*"[Title/Abstract]	244 029
#34	"Systemic"[Title/Abstract] AND "sclero*"[Title/Abstract]	29 351
#35	"inflammatory neuropathy"[Title/Abstract]	464
#36	"idiopathic inflammatory myopathy familial"[Supplementary Concept]	12
#37	"inflammatory myopathy"[Title/Abstract]	2 237
#38	"idiopathic inflammatory myopathy familial"[Supplementary Concept] OR "inflammatory myopathy"[Title/Abstract]	2 247
#39	"glomerulonephritis, iga"[MeSH Terms]	7 619
#40	"IGA"[Title/Abstract]	62 274
#41	"glomerulonephriti*"[Title/Abstract] AND "IGA"[Title/Abstract]	4 014
#42	"berger*"[Title/Abstract]	1 990
#43	"Disease"[Title/Abstract] AND "berger*"[Title/Abstract]	369
#44	"Nephropathy"[Title/Abstract]	68 147
#45	"IGA"[Title/Abstract] AND "Nephropathy"[Title/Abstract]	9 225
#46	"Immunoglobulin"[Title/Abstract]	159 060
#47	"Nephropathy"[Title/Abstract] AND "Immunoglobulin"[Title/Abstract]	3 189
#48	"Type"[Title/Abstract]	2 534 795
#49	"IGA"[Title/Abstract] AND "nephriti*"[Title/Abstract] AND "Type"[Title/Abstract]	286
#50	"nephrotic syndrome idiopathic steroid resistant"[Supplementary Concept] OR "steroid resistant nephrotic syndrome"[Title/Abstract] OR "steroid dependent nephrotic syndrome"[Title/Abstract] OR "cyclosporine dependent nephrotic syndrome"[Title/Abstract] OR "lupus nephritis"[Title/Abstract] OR ("Lupus"[Title/Abstract] AND "glomerulonephriti*"[Title/Abstract]) OR ("Lupus"[Title/Abstract] AND	135 885

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	<p>"nephriti*[Title/Abstract] OR "lupus erythematosus, systemic"[MeSH Terms] OR ("Systemic"[Title/Abstract] AND "Lupus"[Title/Abstract] AND "Erythematosus"[Title/Abstract]) OR ("Lupus"[Title/Abstract] AND "Erythematosus"[Title/Abstract] AND "Disseminatus"[Title/Abstract]) OR ("Libman"[Title/Abstract] AND "Sacks"[Title/Abstract] AND "Disease"[Title/Abstract]) OR "scleroderma, systemic"[MeSH Terms] OR ("Systemic"[Title/Abstract] AND "sclero*"[Title/Abstract]) OR "inflammatory neuropathy"[Title/Abstract] OR ("idiopathic inflammatory myopathy familial"[Supplementary Concept] OR "inflammatory myopathy"[Title/Abstract]) OR "glomerulonephritis, iga"[MeSH Terms] OR ("glomerulonephriti*"[Title/Abstract] AND "IGA"[Title/Abstract]) OR ("Disease"[Title/Abstract] AND "berger*"[Title/Abstract]) OR ("IGA"[Title/Abstract] AND "Nephropathy"[Title/Abstract]) OR ("Nephropathy"[Title/Abstract] AND "Immunoglobulin"[Title/Abstract]) OR ("IGA"[Title/Abstract] AND "nephriti*"[Title/Abstract] AND "Type"[Title/Abstract])</p>	
#51	<p>("mycophenolic acid"[Title/Abstract] OR ("Mofetil"[Title/Abstract] AND "Mycophenolate"[Title/Abstract]) OR ("Mofetil"[Title/Abstract] AND "Mycophenolate"[Title/Abstract] AND "Hydrochloride"[Title/Abstract]) OR "Cellcept"[Title/Abstract] OR "RS-61443"[Title/Abstract] OR "RS-61443"[Title/Abstract] OR "RS61443"[Title/Abstract] AND ("nephrotic syndrome idiopathic steroid resistant"[Supplementary Concept] OR "steroid resistant nephrotic syndrome"[Title/Abstract] OR "steroid dependent nephrotic syndrome"[Title/Abstract] OR "cyclosporine dependent nephrotic syndrome"[Title/Abstract] OR "lupus nephritis"[Title/Abstract] OR ("Lupus"[Title/Abstract] AND "glomerulonephriti*"[Title/Abstract]) OR ("Lupus"[Title/Abstract] AND "nephriti*"[Title/Abstract]) OR "lupus erythematosus, systemic"[MeSH Terms] OR ("Systemic"[Title/Abstract] AND "Lupus"[Title/Abstract] AND "Erythematosus"[Title/Abstract]) OR ("Lupus"[Title/Abstract] AND "Erythematosus"[Title/Abstract] AND "Disseminatus"[Title/Abstract]) OR ("Libman"[Title/Abstract] AND "Sacks"[Title/Abstract] AND "Disease"[Title/Abstract]) OR "scleroderma, systemic"[MeSH Terms] OR ("Systemic"[Title/Abstract] AND "sclero*"[Title/Abstract]) OR "inflammatory neuropathy"[Title/Abstract] OR ("idiopathic inflammatory myopathy familial"[Supplementary Concept] OR "inflammatory myopathy"[Title/Abstract]) OR "glomerulonephritis, iga"[MeSH Terms] OR ("glomerulonephriti*"[Title/Abstract] AND "IGA"[Title/Abstract]) OR ("Disease"[Title/Abstract] AND "berger*"[Title/Abstract]) OR ("IGA"[Title/Abstract] AND "Nephropathy"[Title/Abstract]) OR ("Nephropathy"[Title/Abstract] AND "Immunoglobulin"[Title/Abstract]) OR ("IGA"[Title/Abstract] AND "nephriti*"[Title/Abstract] AND "Type"[Title/Abstract]))</p>	1 946
#52	<p>((("mycophenolic acid"[Title/Abstract] OR ("Mofetil"[Title/Abstract] AND "Mycophenolate"[Title/Abstract]) OR ("Mofetil"[Title/Abstract] AND "Mycophenolate"[Title/Abstract] AND "Hydrochloride"[Title/Abstract]) OR "Cellcept"[Title/Abstract] OR "RS-61443"[Title/Abstract] OR "RS61443"[Title/Abstract] AND ("nephrotic syndrome idiopathic steroid resistant"[Supplementary Concept] OR "steroid resistant nephrotic syndrome"[Title/Abstract] OR "steroid dependent nephrotic syndrome"[Title/Abstract] OR "cyclosporine dependent nephrotic syndrome"[Title/Abstract] OR "lupus nephritis"[Title/Abstract] OR "glomerulonephriti*"[Title/Abstract]) OR ("Lupus"[Title/Abstract] AND "nephriti*"[Title/Abstract]) OR "lupus erythematosus, systemic"[MeSH Terms] OR ("Systemic"[Title/Abstract] AND "Lupus"[Title/Abstract] AND "Erythematosus"[Title/Abstract]) OR ("Lupus"[Title/Abstract] AND "Erythematosus"[Title/Abstract] AND "Disseminatus"[Title/Abstract]) OR ("Libman"[Title/Abstract] AND "Sacks"[Title/Abstract] AND "Disease"[Title/Abstract]) OR "scleroderma, systemic"[MeSH Terms] OR ("Systemic"[Title/Abstract] AND "sclero*"[Title/Abstract]) OR "inflammatory neuropathy"[Title/Abstract] OR ("idiopathic inflammatory myopathy familial"[Supplementary Concept] OR "inflammatory myopathy"[Title/Abstract]) OR "glomerulonephritis, iga"[MeSH Terms] OR ("glomerulonephriti*"[Title/Abstract] AND "IGA"[Title/Abstract]) OR ("Disease"[Title/Abstract] AND "berger*"[Title/Abstract]) OR ("IGA"[Title/Abstract] AND "Nephropathy"[Title/Abstract]) OR ("Nephropathy"[Title/Abstract] AND "Immunoglobulin"[Title/Abstract]) OR ("IGA"[Title/Abstract] AND "nephriti*"[Title/Abstract] AND "Type"[Title/Abstract]))) AND (2021:2024[pdat])</p>	559
#53	"randomized controlled trial"[Publication Type]	622 393
#54	"controlled clinical trial"[Publication Type]	713 078
#55	"randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms]	177 721
#56	"randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms]	882 176
#57	"control"[Title/Abstract]	3 298 857
#58	"random*"[Title/Abstract]	1 554 754
#59	"blind*"[Title/Abstract]	369 280
#60	"mask*"[Title/Abstract]	108 816
#61	"control"[Title/Abstract] OR "random*"[Title/Abstract] OR "blind*"[Title/Abstract] OR "mask*"[Title/Abstract]	4 682 185
#62	"study*"[Title/Abstract]	10 801 993
#63	"trial*"[Title/Abstract]	1 436 629

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#64	"trail**"[Title/Abstract]	30 570
#65	"experiment**"[Title/Abstract]	2 701 673
#66	"study**"[Title/Abstract] OR "trial**"[Title/Abstract] OR "trail**"[Title/Abstract] OR "experiment**"[Title/Abstract]	13 141 346
#67	("control"[Title/Abstract] OR "random**"[Title/Abstract] OR "blind**"[Title/Abstract] OR "mask**"[Title/Abstract]) AND ("study**"[Title/Abstract] OR "trial**"[Title/Abstract] OR "trail**"[Title/Abstract] OR "experiment**"[Title/Abstract])	2 964 280
#68	"randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR (("control"[Title/Abstract] OR "random**"[Title/Abstract] OR "blind**"[Title/Abstract] OR "mask**"[Title/Abstract]) AND ("study**"[Title/Abstract] OR "trial**"[Title/Abstract] OR "trail**"[Title/Abstract] OR "experiment**"[Title/Abstract]))	3 222 219
#69	"systematic**"[Title/Abstract]	775 997
#70	"review**"[Title/Abstract]	2 997 438
#71	"systematic**"[Title/Abstract] AND "review**"[Title/Abstract]	425 958
#72	"review"[Publication Type]	3 385 790
#73	("systematic**"[Title/Abstract] AND "review**"[Title/Abstract]) OR "review"[Publication Type]	3 588 657
#74	"Meta-Analysis"[Publication Type]	206 954
#75	"meta analysis as topic"[MeSH Terms]	30 735
#76	"Meta-Analysis"[Title/Abstract]	275 030
#77	"MetaAnalysis"[Title/Abstract]	270 624
#78	"Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta analysis as topic"[MeSH Terms] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "MetaAnalysis"[Title/Abstract]	317 123
#79	"randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR (("control"[Title/Abstract] OR "random**"[Title/Abstract] OR "blind**"[Title/Abstract] OR "mask**"[Title/Abstract]) AND ("study**"[Title/Abstract] OR "trial**"[Title/Abstract] OR "trail**"[Title/Abstract] OR "experiment**"[Title/Abstract])) OR (("systematic**"[Title/Abstract] AND "review**"[Title/Abstract]) OR "review"[Publication Type]) OR ("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta analysis as topic"[MeSH Terms] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "MetaAnalysis"[Title/Abstract])	6 565 155
#80	("mycophenolic acid"[Title/Abstract] OR ("Mofetil"[Title/Abstract] AND "Mycophenolate"[Title/Abstract]) OR ("Mofetil"[Title/Abstract] AND "Mycophenolate"[Title/Abstract] AND "Hydrochloride"[Title/Abstract]) OR "Cellcept"[Title/Abstract] OR "RS-61443"[Title/Abstract] OR "RS-61443"[Title/Abstract] OR "RS61443"[Title/Abstract]) AND ("nephrotic syndrome idiopathic steroid resistant"[Supplementary Concept] OR "steroid resistant nephrotic syndrome"[Title/Abstract] OR "steroid dependent nephrotic syndrome"[Title/Abstract] OR "cyclosporine dependent nephrotic syndrome"[Title/Abstract] OR "lupus nephritis"[Title/Abstract] OR ("Lupus"[Title/Abstract] AND "glomerulonephriti**"[Title/Abstract]) OR ("Lupus"[Title/Abstract] AND "nephriti**"[Title/Abstract]) OR "lupus erythematosus, systemic"[MeSH Terms] OR ("Systemic"[Title/Abstract] AND "Lupus"[Title/Abstract] AND "Erythematosus"[Title/Abstract]) OR ("Lupus"[Title/Abstract] AND "Erythematosus"[Title/Abstract] AND "Disseminatus"[Title/Abstract]) OR ("Libman"[Title/Abstract] AND "Sacks"[Title/Abstract] AND "Disease"[Title/Abstract]) OR "scleroderma, systemic"[MeSH Terms] OR ("Systemic"[Title/Abstract] AND "sclero**"[Title/Abstract]) OR "inflammatory neuropathy"[Title/Abstract] OR ("idiopathic inflammatory myopathy familial"[Supplementary Concept] OR "inflammatory myopathy"[Title/Abstract]) OR "glomerulonephritis, iga"[MeSH Terms] OR ("glomerulonephriti**"[Title/Abstract] AND "IGA"[Title/Abstract]) OR ("Disease"[Title/Abstract] AND "berger**"[Title/Abstract] OR ("IGA"[Title/Abstract] AND "Nephropathy"[Title/Abstract]) OR ("Nephropathy"[Title/Abstract] AND "Immunoglobulin"[Title/Abstract]) OR ("IGA"[Title/Abstract] AND "nephriti**"[Title/Abstract] AND "Type"[Title/Abstract])) AND 2021/01/01:2024/12/31[Date - Publication] AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR (("control"[Title/Abstract] OR "random**"[Title/Abstract] OR "blind**"[Title/Abstract] OR "mask**"[Title/Abstract]) AND ("study**"[Title/Abstract] OR "trial**"[Title/Abstract] OR "trail**"[Title/Abstract] OR "experiment**"[Title/Abstract])) OR (("systematic**"[Title/Abstract] AND "review**"[Title/Abstract]) OR "review"[Publication Type]) OR ("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta analysis as topic"[MeSH Terms] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "MetaAnalysis"[Title/Abstract]))	176
#81	((("mycophenolic acid"[Title/Abstract] OR ("Mofetil"[Title/Abstract] AND "Mycophenolate"[Title/Abstract]) OR ("Mofetil"[Title/Abstract] AND "Mycophenolate"[Title/Abstract] AND "Hydrochloride"[Title/Abstract]) OR "Cellcept"[Title/Abstract] OR "RS-61443"[Title/Abstract] OR "RS-61443"[Title/Abstract] OR "RS61443"[Title/Abstract]) AND ("nephrotic syndrome idiopathic	176

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	steroid resistant[Supplementary Concept] OR "steroid resistant nephrotic syndrome"[Title/Abstract] OR "steroid dependent nephrotic syndrome"[Title/Abstract] OR "cyclosporine dependent nephrotic syndrome"[Title/Abstract] OR "lupus nephritis"[Title/Abstract] OR ("Lupus"[Title/Abstract] AND "glomerulonephriti*"[Title/Abstract]) OR ("Lupus"[Title/Abstract] AND "nephriti*"[Title/Abstract]) OR "lupus erythematosus, systemic"[MeSH Terms] OR ("Systemic"[Title/Abstract] AND "Lupus"[Title/Abstract] AND "Erythematosus"[Title/Abstract]) OR ("Lupus"[Title/Abstract] AND "Erythematosus"[Title/Abstract] AND "Disseminatus"[Title/Abstract]) OR ("Libman"[Title/Abstract] AND "Sacks"[Title/Abstract] AND "Disease"[Title/Abstract]) OR "scleroderma, systemic"[MeSH Terms] OR ("Systemic"[Title/Abstract] AND "sclero*"[Title/Abstract]) OR "inflammatory neuropathy"[Title/Abstract] OR ("idiopathic inflammatory myopathy familial"[Supplementary Concept] OR "inflammatory myopathy"[Title/Abstract]) OR "glomerulonephritis, iga"[MeSH Terms] OR ("glomerulonephriti*"[Title/Abstract] AND "IGA"[Title/Abstract]) OR ("Disease"[Title/Abstract] AND "berger*"[Title/Abstract]) OR ("IGA"[Title/Abstract] AND "Nephropathy"[Title/Abstract]) OR ("Nephropathy"[Title/Abstract] AND "Immunoglobulin"[Title/Abstract]) OR ("IGA"[Title/Abstract] AND "nephriti*"[Title/Abstract] AND "Type"[Title/Abstract])) AND 2021/01/01:2024/12/31[Date - Publication] AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR ("control"[Title/Abstract] OR "random*"[Title/Abstract] OR "blind*"[Title/Abstract] OR "mask*"[Title/Abstract] AND ("study*"[Title/Abstract] OR "trial*"[Title/Abstract] OR "trail*"[Title/Abstract] OR "experiment*"[Title/Abstract])) OR ("systematic*"[Title/Abstract] AND "review*"[Title/Abstract]) OR "review"[Publication Type]) OR ("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta analysis as topic"[MeSH Terms] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "MetaAnalysis"[Title/Abstract])) AND (2021:2024[pdat])	

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 16.09.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp mycophenolate mofetil/	39 750
#2	Mofetil.ab,kf,ti.	25 345
#3	Mycophenolate.ab,kf,ti.	32 494
#4	2 and 3	24 553
#5	Cellcept.ab,kf,ti.	752
#6	RS 61443.ab,kf,ti.	104
#7	RS-61443.ab,kf,ti.	104
#8	RS61443.ab,kf,ti.	29
#9	Hydrochloride.ab,kf,ti.	71 083
#10	4 and 9	18
#11	1 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 10	52 825
#12	exp congenital nephrotic syndrome/	2 989
#13	steroid resistant nephrotic syndrome.ab,kf,ti.	2 075
#14	steroid dependent nephrotic syndrome.ab,kf,ti.	647
#15	cyclosporine dependent nephrotic syndrome.ab,kf,ti.	4
#16	exp lupus erythematosus nephritis/	23 327
#17	Lupus.ab,kf,ti.	137 330
#18	"Glomerulonephriti*".ab,kf,ti.	43 868
#19	"Nephriti*".ab,kf,ti.	44 666
#20	17 and 18	6 386
#21	17 and 19	22 115
#22	exp systemic lupus erythematosus/	131 823
#23	Systemic.ab,kf,ti.	904 238
#24	Erythematosus.ab,kf,ti.	100 701
#25	Disseminatus.ab,kf,ti.	296
#26	Libman.ab,kf,ti.	531

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#27	Sacks.ab,kf,ti.	1 131
#28	Disease.ab,kf,ti.	5 985 493
#29	17 and 23 and 24	93 177
#30	17 and 24 and 25	88
#31	26 and 27 and 28	246
#32	exp systemic sclerosis/	39 575
#33	"Sclero*".ab,kf,ti.	358 320
#34	23 or 33	1 213 557
#35	inflammatory neuropathy.ab,kf,ti.	910
#36	inflammatory myopathy.ab,kf,ti.	3 801
#37	exp myositis/	55 752
#38	36 or 37	56 061
#39	exp immunoglobulin A nephropathy/	17 327
#40	IGA.ab,kf,ti.	87 079
#41	18 and 40	6 585
#42	"Berger*".ab,kf,ti.	2 792
#43	28 and 42	613
#44	Nephropathy.ab,kf,ti.	102 285
#45	40 and 44	14 359
#46	Immunoglobulin.ab,kf,ti.	202 085
#47	44 and 46	4 309
#48	Type.ab,kf,ti.	3 327 231
#49	19 and 40 and 48	538
#50	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 20 or 21 or 22 or 29 or 30 or 31 or 32 or 34 or 35 or 38 or 39 or 41 or 43 or 45 or 47 or 49	1 322 640
#51	11 and 50	15 381
#52	51 and 2021:2024.(sa_year).	6 624
#53	exp meta analysis/	331 778
#54	Meta-Analysis.ab,kf,ti.	351 231
#55	MetaAnalysis.ab,kf,ti.	11 458
#56	exp "systematic review"/	486 717
#57	"systematic*".ab,kf,ti.	941 083
#58	"review*".ab,kf,ti.	3 822 973
#59	57 and 58	526 218
#60	53 or 54 or 55 or 56 or 59	834 582
#61	52 and 60	386

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 13.09.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Mycophenolic Acid] explode all trees	1 752
#2	Mofetil	3 438
#3	Mycophenolate	4 328
#4	#2 AND #3	3 382

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#5	Cellcept	272
#6	RS 61443	7
#7	RS-61443	7
#8	RS61443	5
#9	Hydrochloride	18 789
#10	#4 AND #9	22
#11	#1 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #10	3 950
#12	steroid resistant nephrotic syndrome	170
#13	steroid dependent nephrotic syndrome	243
#14	cyclosporine dependent nephrotic syndrome	35
#15	MeSH descriptor: [Lupus Nephritis] explode all trees	385
#16	Lupus	4 633
#17	Glomerulonephriti*	1 802
#18	Nephriti*	1 824
#19	#16 AND #17	176
#20	#16 AND #18	1 160
#21	MeSH descriptor: [Lupus Erythematosus, Systemic] explode all trees	1 619
#22	Systemic	67 929
#23	Erythematosus	3 690
#24	Disseminatus	0
#25	Libman	86
#26	Sacks	808
#27	Disease	505 015
#28	#16 AND #22 AND #23	3 295
#29	#16 AND #23 AND #24	0
#30	#25 AND #26 AND #27	3
#31	MeSH descriptor: [Scleroderma, Systemic] explode all trees	849
#32	Sclero*	22 261
#33	#22 AND #32	2 485
#34	inflammatory neuropathy	915
#35	MeSH descriptor: [Myositis] explode all trees	312
#36	inflammatory myopathy	221
#37	#35 OR #36	503
#38	MeSH descriptor: [Glomerulonephritis, IGA] explode all trees	360
#39	IGA	6 136
#40	#17 AND #39	483
#41	Berger*	4 415
#42	#27 AND #41	1 436
#43	Nephropathy	8 727
#44	#39 AND #43	855
#45	Immunoglobulin	15 621
#46	#43 AND #45	555

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#47	Type	2 203 668
#48	#18 AND #39 AND #47	129
#49	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #19 OR #20 OR #21 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #33 OR #34 OR #37 OR #38 OR #40 OR #42 OR #44 OR #46 OR #48	10 951
#50	#11 AND #49	682

5.2.2. Wskazanie: zapalenie naczyń

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 12.09.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"mycophenolic acid"[Title/Abstract] OR ("Mofetil"[Title/Abstract] AND "Mycophenolate"[Title/Abstract]) OR ("Mofetil"[Title/Abstract] AND "Mycophenolate"[Title/Abstract] AND "Hydrochloride"[Title/Abstract]) OR "Cellcept"[Title/Abstract] OR "RS-61443"[Title/Abstract] OR "RS-61443"[Title/Abstract] OR "RS61443"[Title/Abstract]	14,502
#2	"randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR (("control"[Title/Abstract] OR "random*" [Title/Abstract] OR "blind*" [Title/Abstract] OR "mask*" [Title/Abstract]) AND ("study*" [Title/Abstract] OR "trial*" [Title/Abstract] OR "trail*" [Title/Abstract] OR "experiment*" [Title/Abstract])) OR (("systematic*" [Title/Abstract] AND "review*" [Title/Abstract]) OR "review"[Publication Type]) OR ("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta analysis as topic"[MeSH Terms] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "MetaAnalysis"[Title/Abstract])	6,565,756
#3	"vasculitis"[MeSH Terms]	106,565
#4	"Vasculitis"[Title/Abstract]	43,151
#5	"Vasculitides"[Title/Abstract]	3,26
#6	"Angiitis"[Title/Abstract]	2,164
#7	"Angiitides"[Title/Abstract]	13
#8	"Vasculitis"[MeSH Terms] OR "Vasculitis"[Title/Abstract] OR "Vasculitides"[Title/Abstract] OR "Angiitis"[Title/Abstract] OR "Angiitides"[Title/Abstract]	125,693
#9	("mycophenolic acid"[Title/Abstract] OR ("Mofetil"[Title/Abstract] AND "Mycophenolate"[Title/Abstract]) OR ("Mofetil"[Title/Abstract] AND "Mycophenolate"[Title/Abstract] AND "Hydrochloride"[Title/Abstract]) OR "Cellcept"[Title/Abstract] OR "RS-61443"[Title/Abstract] OR "RS-61443"[Title/Abstract] OR "RS61443"[Title/Abstract] AND ("Vasculitis"[MeSH Terms] OR "Vasculitis"[Title/Abstract] OR "Vasculitides"[Title/Abstract] OR "Angiitis"[Title/Abstract] OR "Angiitides"[Title/Abstract])	564
#10	((("mycophenolic acid"[Title/Abstract] OR ("Mofetil"[Title/Abstract] AND "Mycophenolate"[Title/Abstract]) OR ("Mofetil"[Title/Abstract] AND "Mycophenolate"[Title/Abstract] AND "Hydrochloride"[Title/Abstract]) OR "Cellcept"[Title/Abstract] OR "RS-61443"[Title/Abstract] OR "RS-61443"[Title/Abstract] OR "RS61443"[Title/Abstract] AND ("Vasculitis"[MeSH Terms] OR "Vasculitis"[Title/Abstract] OR "Vasculitides"[Title/Abstract] OR "Angiitis"[Title/Abstract] OR "Angiitides"[Title/Abstract]) AND (2021:2024[pdat]))	158
#11	("mycophenolic acid"[Title/Abstract] OR ("Mofetil"[Title/Abstract] AND "Mycophenolate"[Title/Abstract]) OR ("Mofetil"[Title/Abstract] AND "Mycophenolate"[Title/Abstract] AND "Hydrochloride"[Title/Abstract]) OR "Cellcept"[Title/Abstract] OR "RS-61443"[Title/Abstract] OR "RS-61443"[Title/Abstract] OR "RS61443"[Title/Abstract] AND ("Vasculitis"[MeSH Terms] OR "Vasculitis"[Title/Abstract] OR "Vasculitides"[Title/Abstract] OR "Angiitis"[Title/Abstract] OR "Angiitides"[Title/Abstract]) AND 2021/01/01:2024/12/31[Date - Publication] AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR ("control"[Title/Abstract] OR "random*" [Title/Abstract] OR "blind*" [Title/Abstract] OR "mask*" [Title/Abstract]) AND ("study*" [Title/Abstract] OR "trial*" [Title/Abstract] OR "trail*" [Title/Abstract] OR "experiment*" [Title/Abstract])) OR (("systematic*" [Title/Abstract] AND "review*" [Title/Abstract]) OR "review"[Publication Type]) OR ("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta analysis as topic"[MeSH Terms] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "MetaAnalysis"[Title/Abstract]))	56

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 13.09.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp mycophenolate mofetil/	39750

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#2	Mofetil.ab,kf,ti.	25345
#3	Mycophenolate.ab,kf,ti.	32494
#4	2 and 3	24553
#5	Cellcept.ab,kf,ti.	752
#6	RS 61443.ab,kf,ti.	104
#7	RS-61443.ab,kf,ti.	104
#8	RS61443.ab,kf,ti.	29
#9	Hydrochloride.ab,kf,ti.	71083
#10	4 and 9	18
#11	1 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 10	52825
#12	exp meta analysis/	331778
#13	Meta-Analysis.ab,kf,ti.	351231
#14	Meta Analysis.ab,kf,ti.	351231
#15	MetaAnalysis.ab,kf,ti.	11458
#16	12 or 13 or 14 or 15	428442
#17	exp "systematic review"/	486717
#18	"review*".ab,kf,ti.	3822973
#19	"systematic*".ab,kf,ti.	941083
#20	18 and 19	526218
#21	17 or 20	681045
#22	16 or 21	834582
#23	exp vasculitis/	157005
#24	Vasculitis.ab,kf,ti.	71359
#25	Vasculitides.ab,kf,ti.	5430
#26	Angiitis.ab,kf,ti.	2748
#27	Angiitides.ab,kf,ti.	18
#28	23 or 24 or 25 or 26 or 27	171463
#29	11 and 28	3729
#30	22 and 29	184
#31	30 and 2021:2024.(sa_year).	110

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 16.09.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Mycophenolic Acid] explode all trees	1752
#2	Mofetil	3438
#3	Mycophenolate	4328
#4	#2 AND #3	3382
#5	Cellcept	272
#6	RS 61443	7
#7	RS-61443	7
#8	RS61443	5
#9	Hydrochloride	18789
#10	#4 AND #9	22

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#11	#1 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #10	3950
#12	MeSH descriptor: [Vasculitis] explode all trees	2561
#13	Vasculitis	1958
#14	Vasculitides	149
#15	Angiitis	29
#16	Angiitides	0
#17	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	3936
#18	#11 AND #17	104

5.2.3. Wskazanie: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 12.09.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"mycophenolic acid"[Title/Abstract] OR ("Mofetil"[Title/Abstract] AND "Mycophenolate"[Title/Abstract]) OR ("Mofetil"[Title/Abstract] AND "Mycophenolate"[Title/Abstract] AND "Hydrochloride"[Title/Abstract]) OR "Cellcept"[Title/Abstract] OR "RS-61443"[Title/Abstract] OR "RS-61443"[Title/Abstract] OR "RS61443"[Title/Abstract]	14 502
#2	"cell transplantation"[MeSH Terms]	120 050
#3	"Cell"[Title/Abstract]	4 247 095
#4	"transplantation*"[Title/Abstract]	436 449
#5	"Cell"[Title/Abstract] AND "transplantation*"[Title/Abstract]	149 682
#6	"Limb"[Title/Abstract]	194 072
#7	"Limb"[Title/Abstract] AND "transplantation*"[Title/Abstract]	2 582
#8	"corneal transplantation"[MeSH Terms]	17 664
#9	"cornea*"[Title/Abstract]	114 897
#10	"cornea*"[Title/Abstract] AND "transplantation*"[Title/Abstract]	7 951
#11	"keratoplast*"[Title/Abstract]	14 408
#12	"grafting*"[Title/Abstract]	97 037
#13	"cornea*"[Title/Abstract] AND "grafting*"[Title/Abstract]	1 054
#14	"Lamellar"[Title/Abstract]	23 731
#15	"Lamellar"[Title/Abstract] AND "keratoplast*"[Title/Abstract]	2 923
#16	"tissue transplantation"[MeSH Terms]	206 743
#17	"Tissue"[Title/Abstract]	1 749 042
#18	"Tissue"[Title/Abstract] AND "transplantation*"[Title/Abstract]	45 581
#19	"Tissue"[Title/Abstract] AND "grafting*"[Title/Abstract]	14 400
#20	"cell transplantation"[MeSH Terms] OR ("Cell"[Title/Abstract] AND "transplantation*"[Title/Abstract]) OR ("Limb"[Title/Abstract] AND "transplantation*"[Title/Abstract]) OR "corneal transplantation"[MeSH Terms] OR ("cornea*"[Title/Abstract] AND "transplantation*"[Title/Abstract]) OR "keratoplast*"[Title/Abstract] OR ("cornea*"[Title/Abstract] AND "grafting*"[Title/Abstract]) OR ("Lamellar"[Title/Abstract] AND "keratoplast*"[Title/Abstract]) OR "tissue transplantation"[MeSH Terms] OR ("Tissue"[Title/Abstract] AND "transplantation*"[Title/Abstract]) OR ("Tissue"[Title/Abstract] AND "grafting*"[Title/Abstract])	422 145
#21	("mycophenolic acid"[Title/Abstract] OR ("Mofetil"[Title/Abstract] AND "Mycophenolate"[Title/Abstract]) OR ("Mofetil"[Title/Abstract] AND "Mycophenolate"[Title/Abstract] AND "Hydrochloride"[Title/Abstract]) OR "Cellcept"[Title/Abstract] OR "RS-61443"[Title/Abstract] OR "RS-61443"[Title/Abstract] OR "RS61443"[Title/Abstract] OR "cell transplantation"[MeSH Terms] OR ("Cell"[Title/Abstract] AND "transplantation*"[Title/Abstract]) OR ("Limb"[Title/Abstract] AND "transplantation*"[Title/Abstract]) OR "corneal transplantation"[MeSH Terms] OR ("cornea*"[Title/Abstract] AND "transplantation*"[Title/Abstract]) OR "keratoplast*"[Title/Abstract] OR ("cornea*"[Title/Abstract] AND "grafting*"[Title/Abstract]) OR ("Lamellar"[Title/Abstract] AND "keratoplast*"[Title/Abstract]) OR "tissue	2 797

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	transplantation"[MeSH Terms] OR ("Tissue"[Title/Abstract] AND "transplantation"[Title/Abstract]) OR ("Tissue"[Title/Abstract] AND "grafting"[Title/Abstract]))	
#22	((("mycophenolic acid"[Title/Abstract] OR ("Mofetil"[Title/Abstract] AND "Mycophenolate"[Title/Abstract]) OR ("Mofetil"[Title/Abstract] AND "Mycophenolate"[Title/Abstract] AND "Hydrochloride"[Title/Abstract]) OR "Cellcept"[Title/Abstract] OR "RS-61443"[Title/Abstract] OR "RS-61443"[Title/Abstract] OR "RS61443"[Title/Abstract]) AND ("cell transplantation"[MeSH Terms] OR ("Cell"[Title/Abstract] AND "transplantation"[Title/Abstract]) OR ("Limb"[Title/Abstract] AND "transplantation"[Title/Abstract]) OR "corneal transplantation"[MeSH Terms] OR ("cornea"[Title/Abstract] AND "transplantation"[Title/Abstract]) OR "keratoplast"[Title/Abstract] OR ("cornea"[Title/Abstract] AND "grafting"[Title/Abstract]) OR ("Lamellar"[Title/Abstract] AND "keratoplast"[Title/Abstract]) OR "tissue transplantation"[MeSH Terms] OR ("Tissue"[Title/Abstract] AND "transplantation"[Title/Abstract]) OR ("Tissue"[Title/Abstract] AND "grafting"[Title/Abstract]))) AND (2021:2024[pdat])	410
#23	"randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR (("control"[Title/Abstract] OR "random"[Title/Abstract] OR "blind"[Title/Abstract] OR "mask"[Title/Abstract]) AND ("study"[Title/Abstract] OR "trial"[Title/Abstract] OR "trail"[Title/Abstract] OR "experiment"[Title/Abstract]) OR ("systematic"[Title/Abstract] AND "review"[Title/Abstract]) OR "review"[Publication Type]) OR ("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta analysis as topic"[MeSH Terms] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "MetaAnalysis"[Title/Abstract])	6 565 756
#24	("mycophenolic acid"[Title/Abstract] OR ("Mofetil"[Title/Abstract] AND "Mycophenolate"[Title/Abstract]) OR ("Mofetil"[Title/Abstract] AND "Mycophenolate"[Title/Abstract] AND "Hydrochloride"[Title/Abstract]) OR "Cellcept"[Title/Abstract] OR "RS-61443"[Title/Abstract] OR "RS-61443"[Title/Abstract] OR "RS61443"[Title/Abstract]) AND ("cell transplantation"[MeSH Terms] OR ("Cell"[Title/Abstract] AND "transplantation"[Title/Abstract]) OR ("Limb"[Title/Abstract] AND "transplantation"[Title/Abstract]) OR "corneal transplantation"[MeSH Terms] OR ("cornea"[Title/Abstract] AND "transplantation"[Title/Abstract]) OR "keratoplast"[Title/Abstract] OR ("cornea"[Title/Abstract] AND "grafting"[Title/Abstract]) OR ("Lamellar"[Title/Abstract] AND "keratoplast"[Title/Abstract]) OR "tissue transplantation"[MeSH Terms] OR ("Tissue"[Title/Abstract] AND "transplantation"[Title/Abstract]) OR ("Tissue"[Title/Abstract] AND "grafting"[Title/Abstract])) AND 2021/01/01:2024/12/31[Date - Publication] AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR (("control"[Title/Abstract] OR "random"[Title/Abstract] OR "blind"[Title/Abstract] OR "mask"[Title/Abstract]) AND ("study"[Title/Abstract] OR "trial"[Title/Abstract] OR "trail"[Title/Abstract] OR "experiment"[Title/Abstract]) OR ("systematic"[Title/Abstract] AND "review"[Title/Abstract]) OR "review"[Publication Type]) OR ("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta analysis as topic"[MeSH Terms] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "MetaAnalysis"[Title/Abstract]))	97
#25	((("mycophenolic acid"[Title/Abstract] OR ("Mofetil"[Title/Abstract] AND "Mycophenolate"[Title/Abstract]) OR ("Mofetil"[Title/Abstract] AND "Mycophenolate"[Title/Abstract] AND "Hydrochloride"[Title/Abstract]) OR "Cellcept"[Title/Abstract] OR "RS-61443"[Title/Abstract] OR "RS-61443"[Title/Abstract] OR "RS61443"[Title/Abstract]) AND ("cell transplantation"[MeSH Terms] OR ("Cell"[Title/Abstract] AND "transplantation"[Title/Abstract]) OR ("Limb"[Title/Abstract] AND "transplantation"[Title/Abstract]) OR "corneal transplantation"[MeSH Terms] OR ("cornea"[Title/Abstract] AND "transplantation"[Title/Abstract]) OR "keratoplast"[Title/Abstract] OR ("cornea"[Title/Abstract] AND "grafting"[Title/Abstract]) OR ("Lamellar"[Title/Abstract] AND "keratoplast"[Title/Abstract]) OR "tissue transplantation"[MeSH Terms] OR ("Tissue"[Title/Abstract] AND "transplantation"[Title/Abstract]) OR ("Tissue"[Title/Abstract] AND "grafting"[Title/Abstract])) AND 2021/01/01:2024/12/31[Date - Publication] AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR (("control"[Title/Abstract] OR "random"[Title/Abstract] OR "blind"[Title/Abstract] OR "mask"[Title/Abstract]) AND ("study"[Title/Abstract] OR "trial"[Title/Abstract] OR "trail"[Title/Abstract] OR "experiment"[Title/Abstract]) OR ("systematic"[Title/Abstract] AND "review"[Title/Abstract]) OR "review"[Publication Type]) OR ("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta analysis as topic"[MeSH Terms] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "MetaAnalysis"[Title/Abstract]))) AND (2021:2024[pdat])	97

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 13.09.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp mycophenolate mofetil/	39 750
#2	Mofetil.ab,kf,ti.	25 345
#3	Mycophenolate.ab,kf,ti.	32 494
#4	2 and 3	24 553
#5	Cellcept.ab,kf,ti.	752
#6	RS 61443.ab,kf,ti.	104
#7	RS-61443.ab,kf,ti.	104

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#8	RS61443.ab,kf,ti.	29
#9	Hydrochloride.ab,kf,ti.	71 083
#10	4 and 9	18
#11	1 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 10	52 825
#12	exp cell transplantation/	228 356
#13	Cell.ab,kf,ti.	5 461 465
#14	"Transplantation*".ab,kf,ti.	663 592
#15	13 and 14	254 876
#16	Limb.ab,kf,ti.	267 049
#17	13 and 16	19 805
#18	exp cornea transplantation/	12 928
#19	"Cornea*".ab,kf,ti.	136 396
#20	14 and 19	9 812
#21	"Keratoplast*".ab,kf,ti.	16 244
#22	"Grafting*".ab,kf,ti.	116 534
#23	19 and 22	1 184
#24	Lamellar.ab,kf,ti.	25 061
#25	21 and 24	3 359
#26	exp tissue transplantation/	623 695
#27	Tissue.ab,kf,ti.	2 281 130
#28	14 and 27	68 142
#29	22 and 27	17 678
#30	12 or 15 or 17 or 18 or 20 or 21 or 23 or 25 or 26 or 28 or 29	772 999
#31	11 and 30	10 902
#32	31 and 2021:2024.(sa_year).	3 822
#33	exp meta analysis/	331 778
#34	Meta-Analysis.ab,kf,ti.	351 231
#35	Meta Analysis.ab,kf,ti.	351 231
#36	MetaAnalysis.ab,kf,ti.	11 458
#37	33 or 34 or 35 or 36	428 442
#38	exp "systematic review"/	486 717
#39	"review*".ab,kf,ti.	3 822 973
#40	"systematic*".ab,kf,ti.	941 083
#41	39 and 40	526 218
#42	38 or 41	681 045
#43	37 or 42	834 582
#44	32 and 43	99

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 16.09.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Mycophenolic Acid] explode all trees	1 752
#2	Mofetil	3 438
#3	Mycophenolate	4 328

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#4	#2 AND #3	3 382
#5	Cellcept	272
#6	RS 61443	7
#7	RS-61443	7
#8	RS61443	5
#9	Hydrochloride	18 789
#10	#4 AND #9	22
#11	#1 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #10	3 950
#12	MeSH descriptor: [Cell Transplantation] explode all trees	3 736
#13	Cell	154 372
#14	Transplantation*	47 708
#15	#13 AND #14	16 380
#16	Limb	33 934
#17	#14 AND #16	615
#18	MeSH descriptor: [Corneal Transplantation] explode all trees	419
#19	Cornea*	11 369
#20	#14 AND #19	727
#21	Keratoplast*	814
#22	Grafting*	9 437
#23	#19 AND #22	42
#24	Lamellar	442
#25	#21 AND #24	148
#26	MeSH descriptor: [Tissue Transplantation] explode all trees	5 925
#27	Tissue	138 193
#28	#14 AND #27	8 902
#29	#22 AND #27	1 766
#30	#12 OR #15 OR #17 OR #18 OR #20 OR #21 OR #23 OR #25 OR #26 OR #28 OR #29	27 424
#31	#11 AND #30	975