



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Azathioprinum (AZA)
we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne inne niż
określone w ChPL
oraz
Cyclophosphamidum (CYCL)
we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne

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

Nr: OT.422.1.49.2024

(aneks do opracowania nr: BP.4221.2.2022)

Data ukończenia: 29.11.2024 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 (z. 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 (z. 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 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 (z. 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 (z. 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 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 (z. 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 (z. 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: nie dotyczy

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

ABA	Abatacept
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AZA	Azatiopryna
BLM	Belimumab
CAS	Wskaźnik aktywności klinicznej orbitopatii, ang. <i>Clinical Activity Score</i>
CD	Cena detaliczna
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIS	Zespół klinicznie izolowany, ang. <i>clinically isolated syndrome</i>
CsA	Cyklosporyna
CYC	Cyklofosfamid
CYCL	Cyklofosfamid
ESRD	Schyłkowa niewydolność nerek, ang. <i>end-stage renal disease</i>
FVC	Nasilona pojemność życiowa płuc, ang. <i>forced vital capacity</i>
GBS	Zespół Guillaina-Barrégo, ang. <i>Guillain-Barré syndrome</i>
GC	Glikokortykosteroid
GKS	Glikokortykosteroid
HAQ-DI	Kwestionariusz oceny stanu zdrowia – wskaźnik niepełnosprawności, ang. <i>Health Assessment Questionnaire-Disability Index</i>
IMN	Idiopatyczna błoniasta nefropatia, ang. <i>idiopathic membranous nephropathy</i>
IVIg	Dożylna immunoglobulina, ang. <i>intravenous immunoglobulin</i>
LEF	Leflunomid
MMF	Mykofenolan mofetylu
MRI	Rezonans magnetyczny, ang. <i>magnetic resonance imaging</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NIAT	6 miesięczne nieimmunosupresyjne leczenie przeciwko proteinurii
NTD	Nintedanib
OR	Iloraz szans, ang. <i>odds ratio</i>
PAMS	Paraneoplastyczny zespół wielonarządowy, ang. <i>paraneoplastic autoimmune multi-organ syndrome</i>
PE	Plazmafereza, ang. <i>plasma exchange</i>
PNP	Pęcherzyca paraneoplastyczna, ang. <i>paraneoplastic pemphigus</i>
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne, ang. <i>randomized controlled trial</i>
RP-ILD	Szybko postępująca śródmiąższowa choroba płuc, ang. <i>rapidly progressive interstitial lung disease</i>
RR	Ryzyko względne, ang. <i>relative risk</i>
RTX	Rytuksymab
SAE	Poważne zdarzenia niepożądane, ang. <i>serious adverse events</i>
SARD-ILD	Autoimmunologiczna choroba układowa – śródmiąższowa choroba płuc, ang. <i>systemic autoimmune rheumatic disease – interstitial lung</i>

SLE	Toczeń rumieniowaty układowy, ang. <i>systemic lupus erythematosus</i>
SLEDAI	Wskaźnik aktywności tocznia rumieniowatego układowego, ang. <i>systemic lupus erythematosus disease activity index</i>
SSc-ILD	Śródmiąższowa choroba płuc związana z twardziną układową, ang. <i>systemic sclerosis-associated interstitial lung disease</i>
SUCRA	Powierzchnia pod kumulatywną krzywą rankingową, ang. <i>Surface Under the Cumulative Ranking Curve</i>
TAC	Takrolimus
TCZ	Tocilizumab
TDI	Kwestionariusz oceniający zmianę stopnia nasilenia duszności, ang. <i>Transition Dyspnea Index</i>
TLC%	Całkowita objętość powietrza w płucach, ang. <i>total lung capacity</i>
TNF-Fi	Inhibitory czynnika martwicy nowotworu, ang. <i>tumor necrosis factor inhibitor</i>
UCZ	Urzędowa cena zbytu
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r., poz. 930)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.)
WDS	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	Wysokość limitu finansowania

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
2.1. Korespondencja w sprawie	7
3. Rekomendacje kliniczne	9
4. Wskazanie dowodów naukowych	18
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	18
4.1.1. Opis badań włączonych do analizy.....	18
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	20
4.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	35
5. Źródła.....	38
6. Załączniki.....	40
6.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	40
6.2. Strategie wyszukiwania publikacji	40
6.2.1. Choroby reumatyczne – toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa, zespół Sjögrena.....	40
6.2.2. Choroby mięśni i tkanki łącznej – miastenia, zapalenie skórno-mięśniowe	42
6.2.3. Choroby jelit – wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohn'a	43
6.2.4. Choroby wątroby – pierwotna marskość żółciowa wątroby, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, autoimmunologiczne zapalenie wątroby	44
6.2.5. Choroby tarczycy – choroba Gravesa-Basedowa, zapalenie tarczycy typu Hashimoto	46
6.2.6. Choroby skóry – bielactwo, pęcherzyca	47
6.2.7. Choroby hematologiczne – małopłytkowość idiopatyczna, niedokrwistość autoimmunohemolityczna, niedokrwistość złośliwa.....	48
6.2.8. Choroby metaboliczne – cukrzyca typu 1	50
6.2.9. Choroby neurologiczne – stwardnienie rozsiane	52
6.2.10. Choroby układu nerwowego – zespół Guillaína-Barrego.....	53
6.2.11. Choroby nerek i nadnerczy – choroba Addisona, zespół Goodpasture'a	54
6.2.12. Choroby żołądka – autoimmunologiczne zapalenia błony śluzowej żołądka	56

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT
i znak pisma zlecającego

06.02.2024
PLR2.4506.13.2023.2.JW

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

azathioprinum – choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL
cyclophosphamidum – choroby autoimmunizacyjne

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.)
realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

- azathioprinum
 - cyclophosphamidum
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r., poz. 930) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr: BP.4221.2.2022. Na podstawie ww. opracowania wydano dwie Opinie Rady Przejrzystości:

- nr 2/2022 (z dnia 10 stycznia 2022 r.) w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną azathioprinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- nr 3/2022 (z dnia 10 stycznia 2022 r.) w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną cyclophosphamidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

W powyższych opiniach Rada Przejrzystości uznała za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną:

- azathioprinum – we wskazaniu choroby autoimmunizacyjnej inne niż określone w ChPL;
- cyclophosphamidum – we wskazaniu choroby autoimmunizacyjnej.

Szczegółowy wykaz leków zawierających oceniane substancje finansowane ze środków publicznych w ramach ocenianych wskazań znajduje się w rozdziale 6.1.

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

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

Dotychczas w Agencji tworzone były wspólne raporty analityczne dla azatiopryny oraz cyklofosfamidu w zbieżnych wskazaniach pozarejestacyjnych, tj. w zakresie chorób autoimmunizacyjnych (nr: BP.4221.2.2022, OT.4321.4.2019, AOTMiT-OT-434-8/2016). W związku z tym na potrzeby wydania ponownej opinii Rady Przejrzystości podjęto także decyzję o przygotowaniu wspólnego raportu dla ww. technologii medycznych.

W przypadku cyklofosfamidu dla innego wskazania – amyloidoza (ze zlecenia PLR2.4506.13.2023.2.JW), przygotowano oddzielny raport ww. zakresie (cyklofosfamid w amyloidozie dotychczas w Agencji stanowiło osobne opracowanie).

Schorzenia o podłożu autoimmunizacyjnym obejmują wiele układów. Do najczęściej występujących należą (Gutkowski 2008):

- zapalenie tarczycy typu Hashimoto,
- choroba Gravesa-Basedowa,
- cukrzyca typu 1,
- choroba Addisona,
- autoimmunologiczne zapalenie błony śluzowej żołądka,
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby,
- pierwotna marskość żółciowa wątroby,
- pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych,
- niedokrwistość złośliwa,
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego,
- choroba Leśniowskiego-Crohna,
- niedokrwistość autoimmunohemolityczna,
- małopłytkowość idiopatyczna,
- reumatoidalne zapalenia stawów,
- stwardnienie rozsiane,
- zespół Guillaina-Barrégo,
- miastenia,
- zespół Goodpasture'a,
- twardzina układowa,
- zapalenie skórno-mięśniowe,
- pęcherzyca zwykła,
- bielactwo,
- toczeń rumieniowaty układowy,
- zespół Sjögrena.

Źródło: Raporty nr: AOTM-OT-434-36/2013 oraz AOTMiT-OT-434-8/2016

Ze względu na fakt, iż zlecenie nie precyzuje jakich chorób o podłożu autoimmunizacyjnym ma dotyczyć opinia Rady Przejrzystości i ze względu na obszerność zagadnienia (ponad 70 jednostek chorobowych), w niniejszym dokumencie wzięto pod uwagę **jedynie te najczęściej występujące schorzenia** (wymienione powyżej).

Dla substancji czynnej azatiopryna choroby takie jak: toczeń rumieniowaty układowy, autoimmunologiczne zapalenie wątroby (w tym pierwotna marskość żółciowa wątroby, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych), pęcherzyca zwyczajna, zapalenie skórno-mięśniowe, ciężkie reumatoidalne zapalenia stawów, niedokrwistość autoimmunohemolityczna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz choroba Leśniowskiego-Crohna – stanowią wskazania rejestracyjne azatiopryny, w związku z tym nie podlegały one dalszej ocenie w niniejszym opracowaniu.

3. Rekomendacje kliniczne

W dniach 25-26.11.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było zaktualizowanie informacji dotyczących zalecanego postępowania w ocenianych wskazaniach, względem opracowania AOTMiT o numerze BP.4221.2.2022.

Wyszukiwanie wytycznych przeprowadzono w następujących źródłach:

Nieswoiste Choroby Zapalne Jelit/choroby żołądka:

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

Choroby wątroby i dróg żółciowych:

- Polskie Towarzystwo Hepatologiczne (PTHepat), <http://www.pasl.pl/>
- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG-E), <http://www.ptg-e.org.pl/>
- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (PTGHIZD), <http://www.ptghizd.pl/>
- European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), <http://www.espghan.org/>
- European Association for the Study of the Liver (EASL), <http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines>
- American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), <https://www.aasld.org/>
- International Association for the Study of the Liver (IASL), <https://www.iasliver.org/main.php>

Choroby reumatyczne:

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

Choroby skóry (pęcherzyca, bielactwo):

- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD), <https://www.ptderm.com.pl/>
- European Dermatology Forum (EDF), <https://www.edf.one/en/>
- European Academy of Dermatology and Venerology (EADV), <https://www.eadv.org/>
- American Academy of Dermatology Association (AAD), <https://www.aad.org/>
- International League of Dermatological Societies (ILDS), <https://ilds.org/>

Choroby hematologiczne:

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

Choroby neurologiczne (w tym stwardnienie rozsiane):

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne <https://ptneuro.pl/>

- European Federation of Neurological Association (EFNA), <https://www.efna.net/>
- European Academy of Neurology (EAN), <https://www.ean.org/>
- European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIM) <https://www.ectrims.eu/>
- American Academy of Neurology (AAN), <https://www.aan.com/>
- American Neurological Association (ANA), <https://myana.org/>
- World Federation of Neurology (WFN), <https://wfneurology.org/>

Choroby tarczycy:

- Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne (PTE), <http://www.ptendo.org.pl/>
- European Society of Endocrinology (ESA), <https://www.esa-hormones.org/focus-areas/thyroid/>
- European Thyroid Association (ETA), https://www.eurothyroid.com/guidelines/eta_guidelines.html
- American Association of Clinical Endocrinology (AACE), <https://www.aace.com/>
- American Thyroid Association (ATA), <https://www.thyroid.org/>
- International Society of Endocrinology (ISE), <https://www.isendo.org/>
- Endocrine Society, <https://www.endocrine.org/>

Cukrzyca typu 1:

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

Choroby nerek i nadnerczy:

- Polskie Towarzystwo Nefrologiczne (PTN), <https://www.ptnephro.pl/>
- Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej (PTNefD), <https://www.ptnfd.org/>
- European Renal Association (ERA), <https://www.era-online.org/>
- American Society of Nephrology (ASN), <https://www.asn-online.org/>
- International Society of Nephrology (ISN), <https://www.theisn.org/>

Dla wszystkich jednostek chorobowych:

- The European Federation of Immunological Societies (EFIS), <https://www.efis.org/>
- Termedia, <https://www.termedia.pl/>
- Via Medica Czasopisma, <https://journals.viamedica.pl/>
- Guidelines International Network, <http://www.g-i-n.net/>
- National Guideline Clearinghouse, www.guideline.gov
- DynaMed Plus, <http://www.dynamed.com>
- National Institute for Health and Care Excellence, <http://guidance.nice.org.uk/CG>
- TripDatabase, <https://www.tripdatabase.com/>.

Ponadto korzystano z wyszukiwarki Google i Google Scholar w celu przeprowadzenia niesystematycznego wyszukiwania z zastosowaniem słów kluczowych w języku polskim i angielskim. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych w ciągu ostatnich 2 lat. Wytyczne opublikowane do 7 stycznia 2022 r. uwzględniono podczas poprzedniej oceny tj. w opracowaniu AOTMiT o numerze BP.4221.2.2022.

Na potrzeby niniejszego raportu opisano 11 dokumentów, w tym wytyczne europejskie (EULAR 2024A, EULAR 2024B, EULAR 2023, EADV 2023A, EADV 2023B), amerykańskie (ACR/CHEST 2024, BSR 2024, ATS 2023), brazylijskie (BrSR 2024A, BrSR 2024B) oraz międzynarodowe (EAN/PNS 2023).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd wytycznych dotyczących zastosowania ocenianych technologii medycznych we wskazaniach pozarejestracyjnych dot. chorób autoimmunizacyjnych

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>ACR/CHEST 2024 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ACR)/Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Płuc (CHEST) dotyczące leczenia choroby śródmiąższowej płuc (ILD) u osób z ogólnoustrojowymi chorobami autoimmunologicznymi</p> <p>Metodologia: przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> W osobach z autoimmunologiczną chorobą układową – chorobą płuc o charakterze śródmiąższowym (ang. <i>systemic autoimmune rheumatic disease – interstitial lung disease</i>, SARD-ILD) warunkowo zaleca się stosowanie mykofenolanu mofetylu, azatiopryny, rituksymabu i cyklofosfamidu jako opcji leczenia pierwszego rzutu. Dla osób z autoimmunologiczną chorobą układową – chorobą płuc o charakterze śródmiąższowym (SARD-ILD), u których występuje postęp choroby pomimo leczenia pierwszego rzutu, zaleca się mykofenolan mofetylu, rituksymab, cyklofosfamid oraz nintedanib jako opcje leczenia. W przypadku osób z układową autoimmunologiczną chorobą reumatyczną i szybko postępującą śródmiąższową chorobą płuc (ang. <i>rapidly progressive interstitial lung disease</i>, RP-ILD) warunkowo nie zaleca się stosowania metotreksatu, leflunomidu, azatiopryny, inhibitora czynnika martwicy nowotworu (ang. <i>tumor necrosis factor inhibitor</i>, TNF-Fi), abataceptu, tocilizumabu, nintedanibu, pirfenidonu i plazmaferezy jako opcji leczenia pierwszego rzutu w szybko postępującej śródmiąższowej chorobie płuc (RP-ILD). <p>Podsumowanie:</p> <p>W wytycznych, cyklofosfamid jest rekomendowany jako jedna z opcji leczenia pierwszego rzutu w przypadku postaci ILD związanych z chorobami reumatycznymi, takimi jak reumatoidalne zapalenie stawów (RA), zapalenie mięśni i mieszane choroby tkanki łącznej. Jest to rekomendacja warunkowa, co oznacza, że cyklofosfamid może być stosowany w przypadku postępującej choroby, jeśli inne terapie, takie jak glikokortykosteroidy czy mykofenolan, nie przynoszą oczekiwanych efektów.</p> <p>Wytyczne podkreślają jednak, że cyklofosfamid wiąże się z ryzykiem działań niepożądanych, takich jak toksyczność, dlatego jego stosowanie powinno być dokładnie monitorowane. Lek jest szczególnie wskazany u pacjentów, u których dochodzi do progresji ILD pomimo wcześniejszego leczenia.</p> <p>W wytycznych, azatiopryna jest wymieniona jako jeden z leków, które mogą być stosowane w leczeniu ILD, choć nie jest rekomendowana jako terapia pierwszego rzutu.</p> <p>Zalecenie to pojawia się w kontekście leczenia pacjentów z postaciami ILD towarzyszącymi chorobom reumatycznym, gdzie azatiopryna może być rozważona w przypadku braku skuteczności innych leków, takich jak mykofenolan mofetylu. Wytyczne rekomendują stosowanie azatiopryny w leczeniu progresywnej ILD u pacjentów, którzy nie odpowiadają na inne terapie lub w przypadku działań niepożądanych związanych z innymi lekami immunosupresyjnymi.</p> <p>Azatiopryna jest stosunkowo dobrze tolerowana, ale podobnie jak inne leki immunosupresyjne, wiąże się z ryzykiem poważnych działań niepożądanych, takich jak infekcje czy problemy z wątrobą, co wymaga starannego monitorowania pacjentów.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</i> Silne rekomendacje wskazują na pewność, że korzyści wynikające z interwencji wyraźnie przewyższają szkody (lub odwrotnie); rekomendacje warunkowe oznaczają niepewność co do korzyści netto.</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> nie podano.</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> nie podano.</p>
<p>BSR 2024 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne Brytyjskiego Towarzystwa Reumatologicznego dotyczące postępowania w twardzinie układowej</p> <p>Metodologia: przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia śródmiąższowej choroby płuc związanej z twardziną układową (SSc-ILD):</p> <ul style="list-style-type: none"> Mykofenolan mofetylu (MMF) jest zalecany jako terapia pierwszego rzutu w leczeniu SSc-ILD. Rituksimab lub cyklofosfamid (CYC) w infuzjach dożylnych mogą być stosowane jako alternatywne terapie (1B). <p>Podsumowanie:</p> <p>W wytycznych, cyklofosfamid (CYC) jest zalecany w leczeniu postępującej choroby śródmiąższowej płuc (ILD), zwłaszcza w przypadku rozległej twardziny skórnej (dcSSc), jeśli inne</p>

	<p>terapię, takie jak mykofenolan mofetylu (MMF), są nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania. Cyklofosfamid stosuje się w leczeniu ciężkich przypadków ILD, szczególnie u pacjentów, u których występuje szybki postęp choroby. Jednak jego stosowanie wiąże się z koniecznością indywidualizacji leczenia, biorąc pod uwagę stan kliniczny pacjenta, jego reakcję na inne leki oraz współistniejące choroby.</p> <p>W wytycznych, azatiopryna (AZA) jest wymieniana jako jedna z opcji leczenia, szczególnie w przypadkach związanych z chorobą śródmiąższową płuc (SSc-ILD). Zalecono jej stosowanie jako alternatywę w terapii immunosupresyjnej, szczególnie u pacjentów, którzy nie mogą przyjmować cyklofosfamidu ani mykofenolatu mofetylu (MMF). Azatiopryna jest uznawana za lek, który pomaga kontrolować stan zapalny i zmniejszać postęp włóknienia w SSc-ILD.</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> Ocena jakości dowodów w metodologii GRADE odzwierciedla stopień pewności co do oszacowania korzyści, szkód i obciążeń związanych z interwencjami. W tej wytycznej stosowane są trzy poziomy jakości dowodów, oznaczone literami (A, B, C), które odpowiadają wysokiej, umiarkowanej lub niskiej/bardzo niskiej jakości dowodów. Wytyczne opisują sposób oznaczania zaleceń w kontekście stosowania lub unikania określonych terapii w leczeniu choroby skórnej związanej z twardziną układową (SSc). W zależności od oceny korzyści i ryzyka dla pacjentów, zalecenia są przedstawiane w następujący sposób:</p> <p>Silne zalecenie (oznaczone numerem 1) dotyczy sytuacji, w których korzyści z zastosowania terapii wyraźnie przeważają nad ryzykami (lub odwrotnie) dla niemal wszystkich pacjentów z SSc.</p> <p>Warunkowe zalecenie (oznaczone numerem 2) odnosi się do przypadków, w których korzyści i ryzyko są bardziej zbliżone lub są niepewne.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> W wytycznych przedstawiono konflikty interesów poszczególnych autorów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznego finansowania, jednak wsparcie logistyczne i porady zostały udzielone przez Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne.</p>
<p>EULAR 2024A (Europa)</p>	<p>Zalecenia EULAR dotyczące leczenia twardziny układowej</p> <p>Metodologia: przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> <p>Aktualizacje zaleceń EULAR dotyczących leczenia twardziny układowej (SSc):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mykofenolan mofetylu (1A), cyklofosfamid (1A) lub rituksimab (1A) powinny być rozważane w leczeniu śródmiąższowej choroby płuc związanej z twardziną układową (SSc-ILD) (Poziom dowodów: 1a; siła zalecenia: A). <p>Podsumowanie:</p> <p>W wytycznych, cyklofosfamid jest rozważany jako opcja leczenia w przypadku choroby śródmiąższowej płuc (ILD) związanej z twardziną. Zaleceń dotyczących jego stosowania podano w kontekście pacjentów z postępującą postacią ILD, szczególnie u osób z cięższym przebiegiem choroby. Cyklofosfamid jest uznawany za skuteczny w poprawie funkcji płuc w przypadku ILD, zwłaszcza w jego umiarkowanych i ciężkich postaciach.</p> <p>Jednak ze względu na potencjalne działania niepożądane, takie jak ryzyko bezpłodności, nowotworów czy infekcji, cyklofosfamid jest zwykle stosowany jako leczenie drugiego rzutu. Wytyczne podkreślają konieczność ścisłej kontroli pacjentów podczas leczenia cyklofosfamidem. W ostatnich latach pojawiły się inne terapie, takie jak mykofenolan mofetylu, nintedanib czy rituksymab, które zyskują na popularności w leczeniu ILD związanej z twardziną, stanowiąc alternatywę dla cyklofosfamidu.</p> <p>W ramach zaleceń, azatiopryna jest wspomniana jako lek stosowany w leczeniu chorób zapalnych w ramach terapii immunosupresyjnej. Jest ona preferowana szczególnie w leczeniu postaci twardziny układowej związanej z chorobą naczyń i włóknieniem skóry, zwłaszcza w przypadku pacjentów, u których nie występują objawy choroby nerek, wymagające bardziej intensywnego leczenia. W szczególności azatiopryna jest brana pod uwagę jako alternatywa dla innych immunosupresantów w terapii twardziny układowej, takich jak cyklofosfamid, szczególnie u pacjentów z ryzykiem działań niepożądanych tych silniejszych leków.</p> <p>Azatiopryna jest także często stosowana w kontekście terapii skojarzonej w leczeniu twardziny układowej, z uwagi na korzystny profil bezpieczeństwa, zwłaszcza w leczeniu przewlekłych postaci choroby. Jednakże, jak zaznacza się w wytycznych, leczenie twardziny układowej powinno być dostosowane do indywidualnych potrzeb pacjenta, biorąc pod uwagę zarówno reakcję na leczenie, jak i obecność innych objawów choroby.</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> Dla każdego pytania recenzenci dostarczyli zadaniu roboczemu podsumowanie aktualnej wiedzy, określając poziom dowodów (LoE) (1–5) zgodnie z kryteriami CEBM i sugerując wstępną ocenę zalecenia.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Każdy z autorów podpisał szczegółowy formularz ICMJE, który jest dostępny jako załącznik do wytycznych.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Praca ta była finansowana przez grant EULAR na zalecenia QoC 010.</p>

<p>BrSR 2024A (Brazylia)</p>	<p>Wytyczne Brazylijskiego Towarzystwa Reumatologicznego dotyczące leczenia twardziny układowej</p> <p>Metodologia: przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> Methotrexat (MTX), mykofenolan mofetilu (MMF) i cyklofosfamid (CYC) są zalecane jako terapie pierwszego rzutu w leczeniu włóknienia skóry. Rituksymab (RTX) może być opcją w wybranych przypadkach. Autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (ASCT) jest zdecydowanie zalecane w leczeniu przypadków postępujących i opornych na leczenie (dla CYC: zalecenie warunkowe, pewność umiarkowana). Warunkowo zaleca się stosowanie cyklofosfamid (CYC) i mykofenolanu mofetilu (MMF) jako leczenia pierwszego rzutu w przypadku choroby płuc śródmiąższowej związanej z twardziną układową (SSc-ILD). Nintedanib (NTD), rituksymab (RTX) i tocilizumab (TCZ) powinny być rozważane jako opcje leczenia drugiego rzutu w farmakologicznym leczeniu SSc-ILD. Autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (ASCT) powinno być rozważane w wybranych przypadkach opornych na inne opcje leczenia (dla CYC: zalecenie warunkowe, pewność niska). <p>Podsumowanie:</p> <p>Zgodnie z wytycznymi, cyklofosfamid jest zalecany w leczeniu twardziny układowej (SSc) związanej z chorobą płuc (ILD) w przypadkach umiarkowanej do ciężkiej postaci choroby. Jest stosowany w postaci wlewów dożylnych i wykazuje skuteczność w poprawie funkcji płuc oraz spowolnieniu postępu choroby. Terapia wymaga jednak starannego monitorowania ze względu na ryzyko działań niepożądanych, takich jak infekcje czy toksyczność.</p> <p>W wytycznych, azatiopryna (AZA) została oceniona jako terapia alternatywna w leczeniu pacjentów z postacią skórną tej choroby. Istnieją dowody wskazujące na jej skuteczność w porównaniu do cyklofosfamid (CYC) w leczeniu twardziny, jednak wyniki są mniej jednoznaczne. W badaniach porównujących CYC i AZA, cyklofosfamid wykazywał większą skuteczność, szczególnie w leczeniu postaci skórnej, chociaż azatiopryna stanowi opcję dla osób z nietolerancją do innych terapii.</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> Zalecenie silne – Pożądane efekty interwencji wyraźnie przewyższają jej niepożądane efekty. Zalecenie warunkowe – pożądane efekty prawdopodobnie przewyższają niepożądane efekty, ale istnieje znacząca niepewność. Zalecenie warunkowe przeciw – niepożądane efekty prawdopodobnie przewyższają pożądane efekty, ale istnieje znacząca niepewność. Zalecenie silne przeciw – niepożądane efekty interwencji przewyższają jej pożądane efekty.</p> <table border="1" data-bbox="395 1189 1444 1444"> <thead> <tr> <th>Pewność</th> <th>Opis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wysoka</td> <td>Autorzy mają dużą pewność, że prawdziwy efekt jest bliski oszacowanemu efektowi.</td> </tr> <tr> <td>Umiarkowana</td> <td>Autorzy mają umiarkowaną pewność, że prawdziwy efekt prawdopodobnie jest bliski oszacowanemu efektowi.</td> </tr> <tr> <td>Niska</td> <td>Pewność w oszacowanym efekcie jest ograniczona: prawdziwy efekt może być znacznie różny od oszacowanego efektu.</td> </tr> <tr> <td>Bardzo niska</td> <td>Autorzy mają bardzo małą pewność w oszacowanym efekcie: prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie znacznie różny od oszacowanego efektu.</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie podano. <u>Źródło finansowania:</u> nie podano.</p>	Pewność	Opis	Wysoka	Autorzy mają dużą pewność, że prawdziwy efekt jest bliski oszacowanemu efektowi.	Umiarkowana	Autorzy mają umiarkowaną pewność, że prawdziwy efekt prawdopodobnie jest bliski oszacowanemu efektowi.	Niska	Pewność w oszacowanym efekcie jest ograniczona: prawdziwy efekt może być znacznie różny od oszacowanego efektu.	Bardzo niska	Autorzy mają bardzo małą pewność w oszacowanym efekcie: prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie znacznie różny od oszacowanego efektu.
Pewność	Opis										
Wysoka	Autorzy mają dużą pewność, że prawdziwy efekt jest bliski oszacowanemu efektowi.										
Umiarkowana	Autorzy mają umiarkowaną pewność, że prawdziwy efekt prawdopodobnie jest bliski oszacowanemu efektowi.										
Niska	Pewność w oszacowanym efekcie jest ograniczona: prawdziwy efekt może być znacznie różny od oszacowanego efektu.										
Bardzo niska	Autorzy mają bardzo małą pewność w oszacowanym efekcie: prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie znacznie różny od oszacowanego efektu.										
<p>EULAR 2023 (Europa)</p>	<p>Zalecenia EULAR dotyczące leczenia tocznia rumieniowatego układowego</p> <p>Metodologia: przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów z chorobą zagrażającą funkcjonowaniu narządów lub życiu należy rozważyć dożylnie podanie cyklofosfamid (2b/C); w przypadkach opornych można rozważyć zastosowanie rytuksymabu (2b/C). W ostrym leczeniu ciężkiej autoimmunologicznej małopłytkowości należy rozważyć zastosowanie glukokortykoidów w dużych dawkach (w tym pulsacyjne podanie dożylnego metyloprednizolonu) (4/C), z dożylną immunoglobuliną G (4/C) lub bez niej, oraz/lub rytuksymabu (2b/B), oraz/lub dożylną cyklofosfamid w dużych dawkach (4/C). Następnie w leczeniu podtrzymującym należy rozważyć rytuksymab (2b/B), azatioprynę (2b/C), mykofenolan (2b/C) lub cyklosporynę (4/C). Pacjenci z aktywnym proliferacyjnym toczniowym zapaleniem nerek powinni otrzymywać dożylny cyklofosfamid w małej dawce (schemat EuroLupus) (1a/A) lub mykofenolan (1a/A) oraz glukokortykoidy (pulsacyjne podanie dożylnego metyloprednizolonu, a następnie niższe dawki doustne). Należy rozważyć terapię skojarzoną z belimumabem (w połączeniu 										

	<p>z cyklofosfamidem lub mykofenolanem (1b/A)) lub inhibitorami kalcyneuryny (zwłaszcza woklosporyną lub takrolimusem w połączeniu z mykofenolanem, 1b/A).</p> <ul style="list-style-type: none"> Po uzyskaniu odpowiedzi nerkowej leczenie toczniowego zapalenia nerek powinno być kontynuowane przez co najmniej 3 lata (2b/B). Pacjenci początkowo leczeni samym mykofenolanem lub w połączeniu z belimumabem albo inhibitorem kalcyneuryny powinni kontynuować stosowanie tych leków (1a/A). Natomiast u pacjentów początkowo leczonych samym cyklofosfamidem (1a/A) lub w połączeniu z belimumabem (1a/A), cyklofosfamid powinien zostać zastąpiony azatiopryną lub mykofenolanem. U pacjentów z wysokim ryzykiem niewydolności nerek (zdefiniowanym jako obniżony GFR, obecność półksiężców komórkowych lub martwicy włóknikowatej w badaniu histologicznym, lub ciężkie zapalenie śródmiąższowe) należy rozważyć zastosowanie dożylnego cyklofosfamid w dużych dawkach (schemat NIH) (1a/A) w połączeniu z pulsacyjnym podaniem dożylnego metyloprednizolonu. <p>Podsumowanie: W wytycznych, cyklofosfamid jest zalecany w przypadku pacjentów z ciężkimi lub opornymi postaciami choroby, szczególnie w leczeniu kłębuszkowego zapalenia nerek (<i>lupus nephritis</i>) lub innych poważnych manifestacji, które nie reagują na inne terapie. Cyklofosfamid stosuje się w postaci dożylniej, w niskich dawkach, w leczeniu ostrej postaci choroby. Jest to lek zarezerwowany dla pacjentów z zaawansowanymi objawami choroby, a w dłuższej perspektywie może być zastąpiony przez inne terapie, takie jak mykofenolan mofetylu.</p> <p>Cyklofosfamid może być również stosowany w przypadkach opornych na leczenie trombocytopenii lub w cięższych postaciach zapalenia naczyń związanych z toczniem.</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> Przydzielono poziomy wiarygodności dowodów i siłę zaleceń, a uczestnicy ostatecznie ocenili swój poziom zgody z każdym punktem. W wytycznych nie odniesiono się do definicji poszczególnych poziomów.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> W wytycznych przedstawiono konflikty interesów poszczególnych autorów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> European League against Rheumatism.</p>									
ATS 2023 (Stany Zjednoczone)	<p>Leczenie śródmiąższowej choroby płuc związanej z twardziną układową: rekomendacje oparte na dowodach</p> <p>Metodologia: przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zaleca się stosowanie cyklofosfamid w leczeniu pacjentów z śródmiąższową chorobą płuc związaną z twardziną układową (ang. <i>Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease</i>, SSc-ILD) (zalecenie warunkowe, dowody niskiej jakości). <p>Podsumowanie: W wytycznych, cyklofosfamid jest jednym z leków, który jest rozważany jako opcja terapii, szczególnie w przypadkach zaawansowanej choroby. Został on oceniony na podstawie wyników Scleroderma Lung Study (SLS), które wykazały, że cyklofosfamid może poprawić funkcję płuc u pacjentów z postępującą chorobą płuc w twardzinie układowej.</p> <p>Mimo, że cyklofosfamid jest uznawany za skuteczny w leczeniu SSc-ILD, rekomendacje wskazują, że jego stosowanie w tym kontekście jest warunkowe. Oznacza to, że decyzja o jego użyciu powinna być podejmowana w oparciu o specyficzne potrzeby pacjenta i dostępne alternatywy, takie jak mykofenolan mofetylu (MMF), który jest częściej preferowany ze względu na korzystniejszy profil bezpieczeństwa. Cyklofosfamid może być rozważany, szczególnie u pacjentów, którzy nie odpowiadają na inne terapie lub w przypadkach cięższych, szybciej postępujących form choroby. W związku z tym cyklofosfamid pozostaje ważną opcją w leczeniu SSc-ILD, ale jego stosowanie jest coraz częściej ograniczane na rzecz leków o lepszym profilu bezpieczeństwa, jak MMF.</p> <p>W wytycznych, w odniesieniu do azatiopryny, nie ma jednoznacznych rekomendacji. Azatiopryna jest wymieniana jako opcja terapeutyczna, ale jej skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu SSc-ILD nie zostały potwierdzone w sposób jednoznaczny w dostępnych badaniach. W zaleceniach podkreślono, że immunosupresanty, takie jak cyklofosfamid i mykofenolan mofetylu, są bardziej rekomendowane na podstawie dostępnych danych. Azatiopryna nie została uznana za standard w leczeniu SSc-ILD, choć w niektórych przypadkach może być rozważana, jeśli inne terapie są przeciwwskazane lub nietolerowane.</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> Jakość dowodów została oceniona jako bardzo niska dla wszystkich wyników.</p> <table border="1" data-bbox="395 1845 1445 2042"> <thead> <tr> <th>Interesariusze</th> <th>Zalecenie silne</th> <th>Zalecenie warunkowe</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pacjenci</td> <td>Większość osób w tej sytuacji chciałaby podjąć zalecaną decyzję, a tylko mała część osób by jej nie zaakceptowała.</td> <td>Większość osób w tej sytuacji chciałaby podjąć sugerowaną decyzję, ale niektóre osoby mogą mieć inne zdanie.</td> </tr> <tr> <td>Klinicyści</td> <td>Większość osób powinna otrzymać interwencję. Przestrzeżenie tego</td> <td>Należy uznać, że różne opcje leczenia mogą być odpowiednie dla poszczególnych</td> </tr> </tbody> </table>	Interesariusze	Zalecenie silne	Zalecenie warunkowe	Pacjenci	Większość osób w tej sytuacji chciałaby podjąć zalecaną decyzję, a tylko mała część osób by jej nie zaakceptowała.	Większość osób w tej sytuacji chciałaby podjąć sugerowaną decyzję, ale niektóre osoby mogą mieć inne zdanie.	Klinicyści	Większość osób powinna otrzymać interwencję. Przestrzeżenie tego	Należy uznać, że różne opcje leczenia mogą być odpowiednie dla poszczególnych
Interesariusze	Zalecenie silne	Zalecenie warunkowe								
Pacjenci	Większość osób w tej sytuacji chciałaby podjąć zalecaną decyzję, a tylko mała część osób by jej nie zaakceptowała.	Większość osób w tej sytuacji chciałaby podjąć sugerowaną decyzję, ale niektóre osoby mogą mieć inne zdanie.								
Klinicyści	Większość osób powinna otrzymać interwencję. Przestrzeżenie tego	Należy uznać, że różne opcje leczenia mogą być odpowiednie dla poszczególnych								

		zalecenia zgodnie z wytycznymi może być użyte jako kryterium jakości lub wskaźnik wydajności. Formalne narzędzia wspomagające podejmowanie decyzji raczej nie będą potrzebne, aby pomóc osobom podjąć decyzje zgodne z ich wartościami i preferencjami.	pacjentów i że konieczne jest wsparcie każdego pacjenta w podjęciu decyzji terapeutycznej, która będzie zgodna z jego wartościami i preferencjami. Narzędzia wspomagające podejmowanie decyzji mogą być pomocne w pomocy pacjentom w dokonywaniu wyborów, które odpowiadają ich wartościom i preferencjom.
	Twórcy Polityk Zdrowotnych	Zalecenie może zostać przyjęte jako polityka w większości sytuacji.	Tworzenie polityki będzie wymagało znacznej debaty oraz zaangażowania różnych zainteresowanych stron.
<p>Konflikt interesów: Członkowie komitetu ujawnili wszystkie potencjalne konflikty interesów zgodnie z politykami ATS. Wszystkie potencjalne konflikty interesów członków komitetu zostały przejrzane przez pracowników jednostek zajmujących się konfliktami interesów oraz dokumentami w ATS.</p>			
<p>Źródło finansowania: nie podano.</p>			
<p>EULAR 2024B (Europa)</p>	<p>Wytyczne EULAR dotyczące leczenia zapalenia naczyń związanego z przeciwciałami antyneutrofilowymi (ANCA)</p> <p>Metodologia: przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W celu indukcji remisji u pacjentów z nowo zdiagnozowaną lub nawracającą ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (ang. <i>granulomatosis with polyangiitis</i>, GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (ang. <i>microscopic polyangiitis</i>, MPA) z chorobą zagrażającą narządom lub życiu, zaleca się leczenie kombinacją glikokortykosteroidów oraz rytuksymabem lub cyklofosfamidem*. W przypadku nawrotu choroby preferowany jest rytuksymab.† • Awakopan w skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem może być rozważany do indukcji remisji w ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA), jako część strategii mającej na celu znaczne zmniejszenie ekspozycji na glikokortykosteroidy. • W celu utrzymania remisji w ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (ang. <i>granulomatosis with polyangiitis</i>, GPA) i mikroskopowym zapaleniu naczyń (ang. <i>microscopic polyangiitis</i>, MPA), po indukcji remisji za pomocą rytuksymabu lub cyklofosfamidu, zaleca się leczenie podtrzymujące rytuksymabem. Azatioprynę lub metotreksat można rozważyć jako alternatywne opcje leczenia. • W celu indukcji remisji w eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (ang. <i>eosinophilic granulomatosis with polyangiitis</i>, EGPA) o nowym początku lub nawrotowej postaci z objawami zagrażającymi narządom lub życiu, zaleca się leczenie kombinacją glikokortykosteroidów w wysokich dawkach oraz cyklofosfamidem. Jako alternatywę można rozważyć kombinację glikokortykosteroidów w wysokich dawkach oraz rytuksymabem. • W celu utrzymania remisji w eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA) po indukcji remisji w przypadku choroby zagrażającej narządom lub życiu, należy rozważyć leczenie metotreksatem†, azatiopryną†, mepolizumabem† lub rytuksymabem†. <p>Podsumowanie:</p> <p>W wytycznych, cyklofosfamid jest zalecany jako jedno z głównych leków w leczeniu pacjentów z ciężką lub zagrażającą życiu postacią tej choroby. W przypadku pacjentów z nowo rozpoznaną lub nawracającą granulomatozą z polyangiitis (GPA) lub mikroskopową polyangiitis (MPA) oraz objawami zagrożenia życia lub funkcji narządu, zaleca się stosowanie cyklofosfamidu w połączeniu z wysokimi dawkami glikokortykosteroidów. Z kolei w przypadku relapsów preferowane jest stosowanie rytuksymabu, ale cyklofosfamid pozostaje alternatywą.</p> <p>Rekomendacje dotyczące azatiopryny wskazują ją jako opcję leczenia utrzymującego remisję u pacjentów z różnymi postaciami AAV, szczególnie w przypadku mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) oraz ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA). Azatiopryna może być stosowana jako alternatywa dla rytuksymabu w przypadku terapii podtrzymującej, po zakończeniu indukcji remisji, szczególnie u pacjentów, którzy nie wymagają bardziej intensywnej terapii.</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: Poziom dowodów został określony dla różnych części każdego zalecenia (oznaczonych różnymi symbolami, takimi jak * lub †). Poziom zgodności został obliczony na skali od 0 do 10.</p> <p>Konflikt interesów: AV, BS-A, CBM, FP-K, GT, JH, JM, NH, PV i SM nie zgłosili konfliktów interesów.</p> <p>Źródło finansowania: Finansowanie zostało zapewnione przez EULAR.</p>		
<p>EADV 2023A (Europa)</p>	<p>Wytyczne S2k dotyczące leczenia pemfigoidu paraneoplastycznego/paraneoplastycznego zespołu autoimmunologicznego wielonarządowego opracowane przez Europejską Akademię Dermatologii i Wenerologii (EADV)</p> <p>Metodologia: przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p>		

	<p>Rekomendacje: Zalecenia dotyczące leczenia pęcherzycy paraneoplastycznej (ang. <i>paraneoplastic pemphigus</i>, PNP) oraz paraneoplastycznego zespołu wielonarządowego (ang. <i>paraneoplastic autoimmune multi-organ syndrome</i>, PAMS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dodatkowe opcje terapeutyczne: <ul style="list-style-type: none"> ○ W leczeniu PNP/PAMS mogą zostać rozważone: azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, cyklofosfamid, metotreksat (rekomendacja). <p>Podsumowanie: W wytycznych, cyklofosfamid jest wymieniany jako jeden z leków wykorzystywanych w leczeniu tych rzadkich i ciężkich chorób autoimmunologicznych związanych z nowotworami. Stosowanie cyklofosfamidu jest zalecane w leczeniu pacjentów z PNP/PAMS w przypadkach, gdzie konieczna jest intensywne terapia immunosupresyjna. Cyklofosfamid jest często używany w leczeniu, gdy inne terapie nie przynoszą poprawy, a także w przypadku, gdy objawy obejmują narządy wewnętrzne, takie jak płuca, które mogą być dotknięte przez chorobę. Działania niepożądane i ryzyko związane z długoterminowym stosowaniem tego leku wymagają jednak dokładnej oceny i monitorowania stanu zdrowia pacjenta. <u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> Silna rekomendacja – to zalecenie o najwyższym stopniu pewności, które powinno być stosowane w praktyce klinicznej. Rekomendacja – to zalecenie, które jest uznawane za korzystne, ale może wymagać dalszej oceny lub uzasadnienia w zależności od okoliczności. Rekomendacja w toku – to propozycja, która wymaga dalszej oceny i może być rozważana jako opcja leczenia, ale nie jest jeszcze jednoznacznie zalecana. Negatywna rekomendacja – to wskazanie, że określona terapia lub interwencja nie jest rekomendowana w danej sytuacji. <u>Konflikt interesów:</u> W wytycznych opisano konflikty interesów poszczególnych autorów. <u>Źródło finansowania:</u> Brak finansowania.</p>
<p>EADV 2023B (Europa)</p>	<p>Międzynarodowe rekomendacje ekspertów dotyczące diagnozowania i leczenia bielactwa: Oświadczenie robocze Międzynarodowej Grupy Zadaniowej ds. Bielactwa – Część 2: Specyficzne zalecenia terapeutyczne</p> <p>Metodologia: konsensus ekspertów.</p> <p>Rekomendacje: Wytyczne dotyczące diagnozowania i leczenia bielactwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metotreksat, cyklosporyna, azatiopryna i minocyklina mogą być stosowane u pacjentów z postępującym bielactwem, chociaż brakuje silnych dowodów na ich skuteczność i bezpieczeństwo. Chociaż te leki mają działanie immunosupresyjne, nie zostały jeszcze wystarczająco zbadane w kontekście leczenia bielactwa, a ich efektywność pozostaje niepewna. <p>Podsumowanie: W wytycznych, cyklofosfamid nie jest zalecany jako standardowe leczenie bielactwa. Wytyczne koncentrują się głównie na terapiach miejscowych, takich jak kortykosteroidy, inhibitory kalcyneuryny (np. takrolimus) oraz inhibitory JAK (np. ruxolitnib), a także na fototerapiach, takich jak NB-UVB. Terapie ogólnoustrojowe, w tym immunosupresanty, są rozważane głównie w ciężkich przypadkach bielactwa, ale cyklofosfamid nie jest wymieniony jako lek pierwszego wyboru w tych wytycznych. W zaleceniach, azatiopryna nie jest wymieniana jako główny lek terapeutyczny. Zamiast tego, wytyczne skupiają się na terapiach miejscowych, takich jak kortykosteroidy, inhibitory kalcyneuryny, fototerapia (UVB) i opcje chirurgiczne. Azatiopryna, będąca lekiem immunosupresyjnym, nie jest uwzględniona w standardowych zaleceniach leczenia bielactwa. <u>Konflikt interesów:</u> W wytycznych opisano konflikty interesów poszczególnych autorów. <u>Źródło finansowania:</u> Brak finansowania.</p>
<p>EAN/PNS 2023</p>	<p>European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society – Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia zespołu Guillain–Barré</p> <p>Metodologia: przegląd systematyczny z konsensem ekspertów.</p> <p>Rekomendacje: Nie zaleca się stosowania alemtuzumabu, neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF), filtracji płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF), cyklofosfamidu, interferonu beta-1a, muronomabu-CD3, mykofenolanu mofetylu lub poliglikozydów z trójskrzydła (tripterygium polyglycoside) w leczeniu zespołu Guillaína-Barrego (GBS).</p> <p>Podsumowanie: Wytyczne zdecydowanie odradzają stosowanie cyklofosfamidu w leczeniu zespołu Guillain–Barré. Ta rekomendacja wynika z braku solidnych dowodów na skuteczność cyklofosfamidu w terapii GBS oraz potencjalnego ryzyka działań niepożądanych.</p>

	<p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> Dane zostały wyodrębnione i podsumowane w tabelach podsumowujących wyniki GRADE (dla pytań dotyczących leczenia) lub tabelach dowodów (dla pytań diagnostycznych, dotyczących przyjęcia na oddział intensywnej terapii [OIT] oraz prognozowania).</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> W wytycznych opisano źródła finansowania.</p>
<p>BrSR 2024B (Brazylia)</p>	<p>II Konsensus Brazylijskiego Towarzystwa Reumatologii w zakresie diagnostyki i leczenia nefropatii w nefropatii tocznia</p> <p>Metodologia: przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> <p>Zasady i zalecenia dotyczące leczenia nefropatii toczniowej klasy III lub IV (\pmV):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia indukcyjna powinna obejmować stosowanie mykofenolanu mofetilu (MMF) lub cyklofosfamidu dożylnego (CYC). Siła zalecenia: warunkowa. Pewność dowodów: umiarkowana. • Kombinacja mykofenolanu mofetilu (MMF) i takrolimusu (TAC) może być stosowana w terapii indukcyjnej, szczególnie w przypadku braku odpowiedzi na leczenie lub niemożności stosowania cyklofosfamidu (CYC) lub wyższych dawek MMF (dawka indukcyjna). Siła zalecenia: słabo na korzyść. Pewność dowodów: umiarkowana. • Takrolimus (TAC) jako immunosupresant w monoterapii może być stosowany w terapii indukcyjnej, jeśli nie można zastosować mykofenolanu mofetilu (MMF), cyklofosfamidu (CYC), MMF + takrolimusu (TAC) lub belimumabu (BEL) + MMF. Siła zalecenia: warunkowa. Pewność dowodów: umiarkowana. • Zarówno mykofenolan mofetilu (MMF), jak i azatiopryna (AZA) mogą być stosowane jako terapia podtrzymująca. Siła zalecenia: warunkowa. Pewność dowodów: bardzo niska. • Inhibitory kalcyneuryny (takrolimus [TAC] lub cyklosporyna A [CsA]) mogą być stosowane jako terapia podtrzymująca u pacjentów, którzy nie mogą stosować mykofenolanu mofetilu (MMF) lub azatiopryny (AZA). Siła zalecenia: słabo przeciw. Pewność dowodów: bardzo niska. • LFN (leflunomid) może być stosowany jako terapia podtrzymująca u pacjentów, którzy nie mogą stosować MMF lub AZA. Siła zalecenia: słabo przeciw. Pewność dowodów: bardzo niska. • Cyklofosfamid (CYC) nie jest zalecany do terapii podtrzymującej. Siła zalecenia: zdecydowanie przeciw. Pewność dowodów: bardzo niska. <p>Podsumowanie:</p> <p>W wytycznych zaleca stosowanie cyklofosfamidu w leczeniu aktywnej, ciężkiej nefropatii toczniowej, szczególnie w przypadkach rozplemowego lub błoniastego kłębuszkowego zapalenia nerek. Cyklofosfamid jest rekomendowany w fazie indukcji leczenia, szczególnie gdy istnieje ryzyko niewydolności nerek lub progresji choroby.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi, azatiopryna jest preferowaną opcją leczenia podtrzymującego u pacjentów, którzy mogą ją stosować. Azatiopryna jest stosowana jako alternatywa dla mykofenolanu mofetylu (MMF), szczególnie w przypadkach, gdy ten lek jest niewskazany lub pacjenci nie tolerują go.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy oświadczyli, że badania zostały przeprowadzone w braku jakiegokolwiek relacji komercyjnej lub finansowej, która mogłaby zostać zinterpretowana jako potencjalny konflikt interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie podano.</p>

4. Wskazanie dowodów naukowych

4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W Agencji przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego z 2022 roku (styczeń) w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających azathioprinum lub cyclophosphamidum w analizowanych wskazaniach.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 02.11.2024 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz the Cochrane Library. Jako datę odcięcia wyszukiwania systematycznego przyjęto 08.01.2022 r. tj. wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu BP.4221.2.2022 (po 07.01.2022 r.).

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do niniejszej analizy:

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z chorobami autoimmunizacyjnymi*	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Azathioprinum Cyclophosphamidum	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Komparator	Nie ograniczono	Nie określono
Punkty końcowe	Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
Typ badań	Metaanalizy, przeglądy systematyczne	Publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki czy mechanizmu działania.
Inne	Publikacje w języku angielskim lub polskim	Publikacje w języku innym niż polski lub angielski

* Wyboru jednostek chorobowych (wskazanych w rozdziale 2.1. niniejszego opracowania) dokonano w oparciu o raporty nr: AOTM-OT-434-36/2013 oraz AOTMiT-OT-434-8/2016

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 6.2 do niniejszego opracowania.

4.1.1. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego raportu włączono 9 badań wtórnych, dotyczących leczenia:

- chorób płuc i chorób nerek w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego i twardziny układowej:
 - 1 przegląd systematyczny z metaanalizą 3 RCT i 2 badań kliniczno-kontrolnych Barnes 2024, oceniający skuteczność leczenia cyklofosfamidem pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc związaną z twardziną układową;
 - 1 przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową 62 RCT Jiang 2023, mający na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia immunosupresyjnego u dorosłych z toczniowym zapaleniem nerek (cyklofosfamid);
 - 1 przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową 13 RCT i 8 badań obserwacyjnych Chen 2022, porównujący skuteczność i profil bezpieczeństwa 10-ciu terapii w idiopatycznej nefropatii błoniastej u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką proteinurią (cyklofosfamid);
- oftalmopatii Gravesa-Basedowa – 1 przegląd systematyczny z metaanalizą 13 RCT Xiang 2024, oceniający skuteczność i bezpieczeństwo skojarzonego leczenia cyklofosfamidem z glikokortykosteroidami w oftalmopatii Gravesa;
- bielactwa – 1 przegląd systematyczny 42 badań Jafarzadeh 2024, mający na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa doustnych i wstrzykiwanych leków ogólnoustrojowych w leczeniu zmian w przebiegu bielactwa (azatiopryna);

- stwardnienia rozsianego (3 przeglądy Cochrane) z zastosowaniem azatiopryny lub cyklofosfamidu:
 - 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo różnych immunomodulatorów i leków immunosupresyjnych w leczeniu:
 - postępującej postaci stwardnienia rozsianego (Ridley 2024 – 23 RCT);
 - rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego Gonzalez-Lorenzo 2024 – 50 RCT);
 - 1 przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową 123 RCT Tramacere 2023, porównujący profil bezpieczeństwa immunoterapii u osób ze stwardnieniem rozsianym lub zespołem klinicznie izolowanym oraz dokonanie klasyfikacji tych metod leczenia według względnego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych;
- zespołu Guillaina-Barrégo – 1 przegląd systematyczny 26 badań (opisów przypadków) Xiong 2023, oceniający skuteczność zastosowania cyklofosfamidu u pacjentów z zespołem Guillaina-Barrégo w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Tabela 2. Charakterystyka badań oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Wyniki i ograniczenia
Toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa (choroby płuc, choroby nerek)		
<p>Barnes 2024 <u>Źródło finansowania:</u> <i>American Thoracic Society and Department of Veterans Affairs, Veterans Health Administration, Rehabilitation Research and Development Service Career Development Award</i> <u>Konflikt interesów:</u> 2 autorów zadeklarowało potencjalny konflikt interesów.</p>	<p>Cel badania: Ocena skuteczności leczenia cyklofosfamidem pacjentów z śródmiąższową chorobą płuc związaną z twardziną układową (SSc-ILD, ang. <i>systemic sclerosis-associated interstitial lung disease</i>).</p> <p>Typ badania: Przegląd systematyczny z metaanalizą 5 badań (3 RCT, 2 badania kliniczno-kontrolne).</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed (Medline), Ovid (Embase) oraz CENTRAL – do 06.2022 r.</p> <p>Opis włączonych badań: <u>Populacja</u> Dorośli z śródmiąższową chorobą płuc związaną z twardziną układową. <u>Interwencje</u> Zastosowanie cyklofosfamidu (doustnie lub dożylnie) w leczeniu śródmiąższowej choroby płuc związanej z twardziną układową. <u>Komparator</u> Placebo (2 badania) lub mykofenolan mofetylu (3 badania).</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nasiloną pojemność życiową płuc (FVC, ang. <i>forced vital capacity</i>); • całkowita objętość powietrza w płucach (TLC%, ang. <i>total lung capacity</i>); • zdarzenia niepożądane; • jakość życia (TDI, ang. <i>Transition Dyspnea Index</i>; HAQ-DI, ang. <i>Health Assessment Questionnaire-Disability Index</i>). 	<p>Wyniki: <u>Cyklofosfamid doustny vs placebo:</u> W porównaniu z placebo, cyklofosfamid w ciągu 12 miesięcy spowodował istotną statystycznie redukcję spadku nasilonej pojemności życiowej płuc (FVC) o 2,83% [95%CI: (0,80; 4,87)].</p> <p>W oparciu o kwestionariusz oceniający zmianę stopnia nasilenia duszności (TDI) zaobserwowano istotną statystycznie poprawę w duszności – MD=2,90 [95%CI: (1,94; 3,86), 1 RCT; N=145]. Ponadto, stwierdzono istotną statystycznie redukcję stopnia niepełnosprawności w oparciu o kwestionariusz oceny stanu zdrowia – wskaźnik niepełnosprawności (HAQ-DI) – MD=-0,16 [95%CI: (-0,28; -0,04); 1 RCT; N=145].</p> <p>Doustne stosowanie cyklofosfamidu wiązało się z wyższym ryzykiem (w ciągu 12 miesięcy; N=145; 1 RCT):</p> <ul style="list-style-type: none"> • leukopenii – RR=38,0 [95%CI: (2,34; 618,24)]; • objawów hematologicznych – RR=15,97 [95%CI: (4,01; 63,63)]; • infekcji – RR=4,19 [95%CI: (1,26; 13,98)]; • reakcji skórnych – RR=2,33 [95%CI: (1,16; 4,27)]. <p>Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w ryzyku wystąpienia innych zdarzeń niepożądanych, w tym zgonu.</p> <p><u>Cyklofosfamid doustny vs mykofenolan mofetylu:</u> Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie całkowitej objętości powietrza w płucach (TLC%) po 6 miesiącach leczenia w przypadku zastosowania doustnie cyklofosfamidu w porównaniu do mykofenolanu mofetylu.</p> <p>W oparciu o liczne kwestionariusze nie zaobserwowano także istotnych statystycznie różnic w zmianie stopnia/poziomu jakości życia.</p> <p>Nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu zastosowania cyklofosfamidu w porównaniu do mykofenolanu mofetylu na ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Jedynie w jednym punkcie końcowym dot. bezpieczeństwa, doustny cyklofosfamid wiązał się istotnie statystycznie ze zwiększonym ryzykiem przedwczesnego przerwania leczenia po 24 miesiącach – RR=1,70 [95%CI: (1,10; 2,63); N=142; 1 RCT].</p> <p>Ograniczenia: Dowody były umiarkowanej jakości, a liczba włączonych badań była niewielka i obejmowały małą próbę pacjentów.</p>

Badanie	Metodyka	Wyniki i ograniczenia
		<p>Wniosek autorów:</p> <p>Zaobserwowano, że cyklofosfamid jest skuteczny w SSC-ILD w porównaniu z placebo, przy czym zastosowanie tego leku wiąże się ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych. Lekarze i pacjenci powinni rozważyć potencjalne korzyści i ryzyko w odniesieniu do indywidualnych okoliczności i preferencji pacjenta w przypadku zastosowania cyklofosfamidu.</p>
<p>Jiang 2023¹ <u>Źródło finansowania:</u> <i>Chinese National Key Technology R&D Program, Ministry of Science and Technology, Beijing Municipal Science & Technology Commission, CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (CIFMS), National High Level Hospital Clinical Research Funding</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</i></p>	<p>Cel badania: Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia immunosupresyjnego u dorosłych z toczniowym zapaleniem nerek.</p> <p>Typ badania: Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową 62 RCT (172 publikacji).</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed (Medline), Ovid (Embase), CENTRAL oraz ClinicalTrials.gov – do 10.07.2022 r.</p> <p>Opis włączonych badań:</p> <p><u>Populacja</u> Dorośli ze zdiagnozowanym toczniowym zapaleniem nerek. Łączna liczebność populacji w metaanalizie wyniosła 6 936 pacjentów.</p> <p><u>Interwencje/komparator</u> Zastosowanie 20 różnych kategorii schematów leczenia w porównaniu do placebo lub <i>head-to-head</i>. Dla cyklofosfamidu analizy porównawcze obejmowały następujące schematy*:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CYC + GC; • AZA + CYC + GC; • CYC + MMF + GC; • BLM + MMF lub CYC + GC • CYC + MMF lub AZA lub LEF + GC; • ABA + AZA + CYC + GC. <p>*cyklofosfamid (CYC), glikokortykosteroid (GC); azatiopryna (AZA), mykofenolan mofetylu (MMF), belimumab (BLM), leflunomid (LEF), abatacept (ABA).</p> <p>W związku z tym, że azatiopryna ma wskazanie w leczeniu tocznia rumieniowatego układowego, w niniejszym opisie metaanalizy</p>	<p>Na potrzeby niniejszej analizy odniesiono się do wyników, w których porównania obejmowały schematy leczenia w skojarzeniu z cyklofosfamidem.</p> <p>Wyniki: <i>Skuteczność i bezpieczeństwo – metaanalizy sieciowe</i></p> <p><u>Całkowita remisja</u> Wskaźnik całkowitej remisji był najwyższy u pacjentów leczonych CYC+MMF/AZA/LEF+GC (SUCRA 81,42%), najniższy zaś w przypadku CYC+GC (SUCRA 23,58%).</p> <p><u>Kompletna remisja</u> Wskaźnik kompletnej remisji dla CYC+GC oraz MMF+CYC+GC wyniósł odpowiednio 34,86% i 60,93%, wskazując tym samym drugi schemat jako bardziej skuteczny.</p> <p><u>SLEDAI</u> Wskaźnik SUCRA dla SLEDAI u pacjentów leczonych CYC+GC wyniósł 67,80%.</p> <p><u>Nawrót</u> Optymalnymi schematami leczenia zapobiegającymi nawrotom były schematy MMF+CYC+GC (SUCRA 85,57%) oraz AZA+CYC+GC (SUCRA 78,94%).</p> <p><u>Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny</u> Ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny było najniższe u pacjentów leczonych ABA+AZA+CYC+GC (SUCRA 69,57%), najniższe z kolei w przypadku MMF+CYC+GC (SUCRA 19,86%).</p> <p><u>Schyłkowa niewydolność nerek (ESRD)</u> Schemat leczenia BLM+MMF/CYC+GC wiązał się z najniższym ryzykiem ESRD (SUCRA 71,56%). Z kolei schemat CYC+GC wiązał się z największym ryzykiem schyłkowej niewydolności nerek (SUCRA 35,56%).</p> <p><u>Zakażenie</u> Najniższe ryzyko infekcji zaobserwowano w przypadku schematu AZA+CYC+GC (SUCRA 68,59%), a najwyższe w przypadku CYC+GC (SUCRA 33,82%).</p>

¹ Jiang N., Jin S., Yu C. et al. (2023). Efficacy and safety of immunosuppressive agents for adults with lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. Front. Immunol. 14:1232244

Badanie	Metodyka	Wyniki i ograniczenia																																																																						
	<p>odniesiono się wyłącznie do wyników obejmujących w analizowanych schematach cyklofosfamid.</p> <p>Punkty końcowe:</p> <p><u>Pierwszorządowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> całkowita remisja (ang. <i>total remission</i>), określająca łącznie kompletną remisję (zdefiniowaną jako powrót do prawidłowego stężenia kreatyniny w surowicy, wydalanie białka z moczem <0,5 g/24h oraz nieaktywny osad moczu po terapii indukcyjnej) oraz częściową remisję (zdefiniowaną jako spadek do <3,0 g/dobę stężenia białka przy wyjściowym stężeniu ≥3,0 g/dobę lub ≥50% redukcji przy <3,0 g/dobę na początku badania oraz stabilizacja stężenia kreatyniny w surowicy ± 25%). <p><u>Drugorzędowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kompletna remisja; średnia zmiana wskaźnika aktywności toczenia rumieniowatego układowego (SLEDAI, ang. <i>systemic lupus erythematosus disease activity index</i>); nawrót; śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny; wystąpienie: <ul style="list-style-type: none"> schyłkowej niewydolności nerek (ESRD, ang. <i>end-stage renal disease</i>), zakażenia, półpaśca, niewydolności jajników, mielosupresji, raka. <p>Efekty leczenia porównano i uszeregowano przy użyciu SUCRA (powierzchnia pod kumulatywną krzywą rankingową, ang. <i>Surface Under the Cumulative Ranking Curve</i>). SUCRA wynosząca 1 (100%) uznano za najlepszy dla danego punktu końcowego.</p>	<p><u>Półpasiec</u></p> <p>Schemat CYC+GC wiązał się z najniższym ryzykiem wystąpienia półpaśca (SUCRA 56,27%). Wyższe ryzyko wystąpienia półpaśca odnotowano dla schematu CYC+MMF/AZA/LEF+GC (SUCRA 23,80%).</p> <p><u>Niewydolność jajników</u></p> <p>SUCRA dla schematów CYC+GC oraz AZA+CYC+GC wyniosła <25%.</p> <p><u>Mielosupresja</u></p> <p>SUCRA dla schematu CYC+GC wyniosła 73,5%.</p> <p><u>Rak</u></p> <p>Ryzyko wystąpienia raka było najniższe u pacjentów leczonych MMF+CYC+GC (SUCRA 85,14%), a najwyższe w przypadku CYC+GC (SUCRA 37,14%).</p> <p>Poniżej w tabelkach (cz. 1-3) przedstawiono wg SUCRA wskaźnik skumulowanych prawdopodobieństw dla analizowanych punktów końcowych.</p> <p>SUCRA (skumulowane prawdopodobieństwa) dla analizowanych punktów końcowych – cz.1)</p> <table border="1" data-bbox="1182 767 2038 1046"> <thead> <tr> <th>Schemat</th> <th>Całkowita remisja</th> <th>Kompletna remisja</th> <th>SLEDAI</th> <th>Nawrót</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYC+GC</td> <td>23,58%</td> <td>34,86%</td> <td>67,80%</td> <td>52,41%</td> </tr> <tr> <td>AZA+CYC+GC</td> <td>71,53%</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>78,94%</td> </tr> <tr> <td>MMF+CYC+GC</td> <td>51,58%</td> <td>60,93%</td> <td>—</td> <td>85,57%</td> </tr> <tr> <td>ABA+AZA+CYC+GC</td> <td>74,84%</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>BLM+MMF/CYC+GC</td> <td>74,68%</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>CYC+MMF/AZA/LEF+GC</td> <td>81,42%</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>SUCRA (skumulowane prawdopodobieństwa) dla analizowanych punktów końcowych – cz.2)</p> <table border="1" data-bbox="1182 1118 2038 1374"> <thead> <tr> <th>Schemat</th> <th>Śmiertelność</th> <th>ESRD</th> <th>Infekcje</th> <th>Półpasiec</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYC+GC</td> <td>52,71%</td> <td>35,56%</td> <td>33,82%</td> <td>56,27%</td> </tr> <tr> <td>AZA+CYC+GC</td> <td>49,79%</td> <td>65,44%</td> <td>68,59%</td> <td>29,13%</td> </tr> <tr> <td>MMF+CYC+GC</td> <td>19,86%</td> <td>58,89%</td> <td>40,35%</td> <td>39,07%</td> </tr> <tr> <td>ABA+AZA+CYC+GC</td> <td>69,57%</td> <td>—</td> <td>67,00%</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>BLM+MMF/CYC+GC</td> <td>22,07%</td> <td>71,56%</td> <td>58,65%</td> <td>29,20%</td> </tr> <tr> <td>CYC+MMF/AZA/LEF+GC</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>54,71%</td> <td>23,80%</td> </tr> </tbody> </table>	Schemat	Całkowita remisja	Kompletna remisja	SLEDAI	Nawrót	CYC+GC	23,58%	34,86%	67,80%	52,41%	AZA+CYC+GC	71,53%	—	—	78,94%	MMF+CYC+GC	51,58%	60,93%	—	85,57%	ABA+AZA+CYC+GC	74,84%	—	—	—	BLM+MMF/CYC+GC	74,68%	—	—	—	CYC+MMF/AZA/LEF+GC	81,42%	—	—	—	Schemat	Śmiertelność	ESRD	Infekcje	Półpasiec	CYC+GC	52,71%	35,56%	33,82%	56,27%	AZA+CYC+GC	49,79%	65,44%	68,59%	29,13%	MMF+CYC+GC	19,86%	58,89%	40,35%	39,07%	ABA+AZA+CYC+GC	69,57%	—	67,00%	—	BLM+MMF/CYC+GC	22,07%	71,56%	58,65%	29,20%	CYC+MMF/AZA/LEF+GC	—	—	54,71%	23,80%
Schemat	Całkowita remisja	Kompletna remisja	SLEDAI	Nawrót																																																																				
CYC+GC	23,58%	34,86%	67,80%	52,41%																																																																				
AZA+CYC+GC	71,53%	—	—	78,94%																																																																				
MMF+CYC+GC	51,58%	60,93%	—	85,57%																																																																				
ABA+AZA+CYC+GC	74,84%	—	—	—																																																																				
BLM+MMF/CYC+GC	74,68%	—	—	—																																																																				
CYC+MMF/AZA/LEF+GC	81,42%	—	—	—																																																																				
Schemat	Śmiertelność	ESRD	Infekcje	Półpasiec																																																																				
CYC+GC	52,71%	35,56%	33,82%	56,27%																																																																				
AZA+CYC+GC	49,79%	65,44%	68,59%	29,13%																																																																				
MMF+CYC+GC	19,86%	58,89%	40,35%	39,07%																																																																				
ABA+AZA+CYC+GC	69,57%	—	67,00%	—																																																																				
BLM+MMF/CYC+GC	22,07%	71,56%	58,65%	29,20%																																																																				
CYC+MMF/AZA/LEF+GC	—	—	54,71%	23,80%																																																																				

Badanie	Metodyka	Wyniki i ograniczenia																				
		<p>SUCRA (skumulowane prawdopodobieństwa) dla analizowanych punktów końcowych – cz.3</p> <table border="1" data-bbox="1182 304 2036 491"> <thead> <tr> <th>Schemat</th> <th>Niewydolność jajników</th> <th>Mielosupresja</th> <th>Nowotwór</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYC+GC</td> <td>24,40%</td> <td>73,50%</td> <td>37,14%</td> </tr> <tr> <td>AZA+CYC+GC</td> <td>20,00%</td> <td>—</td> <td>67,29%</td> </tr> <tr> <td>MMF+CYC+GC</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>85,14%</td> </tr> <tr> <td>BLM+MMF/CYC+GC</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>48,29%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Ograniczenia:</p> <p>W wielu badaniach stratyfikowane dane oraz czas trwania obserwacji nie były dostępne. Dawki leków immunosupresyjnych oraz efekty terapeutyczne różniły się w poszczególnych badaniach. Całkowita remisja obejmowała kompletną i częściową remisję, co mogło mieć wpływ na optymalne leczenie pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek. W większości badań nie zgłoszono terapii podstawowej z wykorzystaniem hydroksychlorochiny, ograniczając w ten sposób przeprowadzenie bardziej szczegółowych analiz. Metaanaliza badań obejmowała zarówno terapię indukcyjną, jak i podtrzymującą oraz czas trwania leczenia różnił się w uwzględnionych badaniach. Autorzy zwracają uwagę na ryzyko stronniczości publikacji. Zbiorcze i szczegółowe analizy były ograniczone.</p> <p>Wniosek autorów:</p> <p>W badaniu przedstawiono optymalne metody leczenia dla każdego z efektów zdrowotnych u pacjentów z toczniowym rumieniowatym zapaleniem nerek. We wnioskach autorzy nie odnieśli się bezpośrednio do cyklofosfamidu, podkreślili natomiast fakt, że schemat TAC+MMF+GC zapewnił najbardziej optymalne efekty terapeutyczne i wiązał się z niższą częstością występowania zdarzeń niepożądanych. Należy przeprowadzić dalsze RCT na dużą skalę, aby bezpośrednio porównać efekty terapeutyczne różnych leków immunosupresyjnych u tych pacjentów.</p>	Schemat	Niewydolność jajników	Mielosupresja	Nowotwór	CYC+GC	24,40%	73,50%	37,14%	AZA+CYC+GC	20,00%	—	67,29%	MMF+CYC+GC	—	—	85,14%	BLM+MMF/CYC+GC	—	—	48,29%
Schemat	Niewydolność jajników	Mielosupresja	Nowotwór																			
CYC+GC	24,40%	73,50%	37,14%																			
AZA+CYC+GC	20,00%	—	67,29%																			
MMF+CYC+GC	—	—	85,14%																			
BLM+MMF/CYC+GC	—	—	48,29%																			
<p>Chen 2022² <u>Źródło finansowania:</u> <i>Brak informacji.</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</i></p>	<p>Cel badania:</p> <p>Porównanie skuteczności i profilu bezpieczeństwa 10-ciu terapii w idiopatycznej nefropatii błoniastej (IMN, ang. <i>idiopathic membranous nephropathy</i>) u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką proteinurią (w tym zastosowanie cyklofosfamidu).</p> <p>Typ badania:</p> <p>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową 25 badań (13 RCT oraz 8 badań obserwacyjnych).</p> <p>Przeszukane bazy:</p>	<p>Na potrzeby niniejszej analizy odniesiono się do wyników, w których porównania obejmowały schemat leczenia steroidów w skojarzeniu z cyklofosfamidem.</p> <p>Wyniki:</p> <p><i>Skuteczność – metaanalizy sieciowe</i></p> <p>W metaanalizie sieciowej w grupie pacjentów ze stwierdzonym białkomoczem >8 g/dobę (11 badań, N=875) nie wykazano istotnych różnic w skuteczności pomiędzy różnymi schematami leczenia (w tym leczenia steroidami + CYC). Z kolei w przypadku pacjentów z proteinurią <8 g/dobę (14 badań; N=903) stwierdzono istotny statystycznie zwiększony wskaźnik całkowitej remisji przy zastosowaniu steroidów + TAC w porównaniu do steroidów + CYC – OR=2,69 [95%CI: (1,01; 7,15)].</p>																				

² Chen M., Liu J., Xiong Y. et al. (2022). Treatment of Idiopathic Membranous Nephropathy for Moderate or Severe Proteinuria: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Int. J. Clin. Pract.* 2022:4996239

Badanie	Metodyka	Wyniki i ograniczenia																																																				
	<p>PubMed (Medline), Ovid (Embase), Cochrane Library oraz Web of Science – do 01.04.2021 r.</p> <p>Opis włączonych badań:</p> <p><u>Populacja</u></p> <p>Dorośli ze zdiagnozowaną IMN (potwierdzoną w biopsji) i białkomoczem >3,5 g/dobę. Łączna liczebność populacji w metaanalizie wyniosła 1 778 pacjentów.</p> <p><u>Interwencje</u></p> <p>Zastosowanie różnych terapii w leczeniu idiopatycznej błoniastej nefropatii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • steroidy + cyklofosfamid; • steroidy + takrolimus; • steroidy + cyklosporyna; • steroidy + mykofenolan mofetylu; • takrolimus + rytuksymab; • steroidy; • cyklosporyna; • takrolimus; • rytuksymab; • 6 miesięczne nieimmunosupresyjne leczenie przeciwko proteinurii. <p><u>Komparator</u></p> <p>W ramach porównania zestawiono różne schematy leczenia.</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • całkowita remisja (ang. <i>total remission</i>); • zdarzenia niepożądane (supresja szpiku kostnego, objawy żołądkowo-jelitowe). 	<p><i>Bezpieczeństwo – metaanaliza sieciowe</i></p> <p>Spośród wszystkich analizowanych schematów leczenia, TAC + RTX oraz steroidy + CYC były najczęściej odpowiedzialne za wystąpienie supresji szpiku kostnego. Poniżej przedstawiono istotne statystycznie wyniki dla porównań terapii ze steroidami + CYC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • steroidy + CYC vs steroidy + CSA – OR=5,18 [95%CI: (1,72; 15,64)]; • steroidy + CYC vs steroidy + MMF – OR=5,60 [95%CI: (1,07; 29,23)]; • steroidy + CYC vs TAC – OR=7,28 [95%CI: (1,27; 41,77)]; • steroidy + CYC vs steroidy + TAC – OR=15,55 [95%CI: (2,01; 120,48)]. <p><i>Skuteczność – metaanaliza parami</i></p> <p>Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic we wskaźniku całkowitej remisji w przypadku porównań między steroidami + CYC a pozostałymi analizowanymi schematami leczenia.</p> <p>Wyniki metaanalizy parami dla całkowitej remisji</p> <table border="1" data-bbox="1182 635 2036 1114"> <thead> <tr> <th>Porównanie</th> <th>N badań</th> <th>OR</th> <th>95%CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">Białkomocz >8 g/d przed leczeniem</td> </tr> <tr> <td>Steroidy + CYC vs TAC + RTX</td> <td>2</td> <td>0,935</td> <td>(0,521; 1,678)</td> </tr> <tr> <td>Steroidy + CYC vs RTX</td> <td>2</td> <td>1,026</td> <td>(0,704; 1,496)</td> </tr> <tr> <td>Steroidy + CYC vs Steroidy + TAC</td> <td>1</td> <td>1,185</td> <td>(0,551; 2,549)</td> </tr> <tr> <td>Steroidy + CYC vs Steroidy + MMF</td> <td>1</td> <td>0,955</td> <td>(0,431; 2,114)</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">Białkomocz <8 g/d przed leczeniem</td> </tr> <tr> <td>Steroidy + CYC vs RTX</td> <td>1</td> <td>1,049</td> <td>(0,484; 2,276)</td> </tr> <tr> <td>Steroidy + CYC vs TAC</td> <td>1</td> <td>1,082</td> <td>(0,497; 2,358)</td> </tr> <tr> <td>Steroidy + CYC vs Steroidy + TAC</td> <td>4</td> <td>1,269</td> <td>(0,872; 1,846)</td> </tr> <tr> <td>Steroidy + CYC vs Steroidy + CsA</td> <td>3</td> <td>0,985</td> <td>(0,473; 2,050)</td> </tr> <tr> <td>Steroidy + CYC vs NIAT</td> <td>2</td> <td>0,569</td> <td>(0,303; 1,070)</td> </tr> <tr> <td>Steroidy + CYC vs Steroidy + MMF</td> <td>1</td> <td>0,568</td> <td>(0,139; 2,322)</td> </tr> </tbody> </table> <p>RTX – rytuksymab; CsA – cyklosporyna A; CYC – cyklofosfamid; TAC – takrolimus; NIAT – 6 miesięczne nieimmunosupresyjne leczenie przeciwko proteinurii; MMF – mykofenolan mofetylu.</p> <p><i>Bezpieczeństwo – metaanaliza parami</i></p> <p>Wykazano istotną statystycznie zmniejszoną szansę wystąpienia supresji szpiku kostnego w przypadku zastosowania steroidów + CYC w porównaniu zarówno do RTX, steroidów + TAC, jak i steroidów + MMF. W pozostałych porównaniach nie wykazano istotnych statystycznie wyników dla wystąpienia supresji szpiku kostnego oraz objawów żołądkowo-jelitowych.</p>	Porównanie	N badań	OR	95%CI	Białkomocz >8 g/d przed leczeniem				Steroidy + CYC vs TAC + RTX	2	0,935	(0,521; 1,678)	Steroidy + CYC vs RTX	2	1,026	(0,704; 1,496)	Steroidy + CYC vs Steroidy + TAC	1	1,185	(0,551; 2,549)	Steroidy + CYC vs Steroidy + MMF	1	0,955	(0,431; 2,114)	Białkomocz <8 g/d przed leczeniem				Steroidy + CYC vs RTX	1	1,049	(0,484; 2,276)	Steroidy + CYC vs TAC	1	1,082	(0,497; 2,358)	Steroidy + CYC vs Steroidy + TAC	4	1,269	(0,872; 1,846)	Steroidy + CYC vs Steroidy + CsA	3	0,985	(0,473; 2,050)	Steroidy + CYC vs NIAT	2	0,569	(0,303; 1,070)	Steroidy + CYC vs Steroidy + MMF	1	0,568	(0,139; 2,322)
Porównanie	N badań	OR	95%CI																																																			
Białkomocz >8 g/d przed leczeniem																																																						
Steroidy + CYC vs TAC + RTX	2	0,935	(0,521; 1,678)																																																			
Steroidy + CYC vs RTX	2	1,026	(0,704; 1,496)																																																			
Steroidy + CYC vs Steroidy + TAC	1	1,185	(0,551; 2,549)																																																			
Steroidy + CYC vs Steroidy + MMF	1	0,955	(0,431; 2,114)																																																			
Białkomocz <8 g/d przed leczeniem																																																						
Steroidy + CYC vs RTX	1	1,049	(0,484; 2,276)																																																			
Steroidy + CYC vs TAC	1	1,082	(0,497; 2,358)																																																			
Steroidy + CYC vs Steroidy + TAC	4	1,269	(0,872; 1,846)																																																			
Steroidy + CYC vs Steroidy + CsA	3	0,985	(0,473; 2,050)																																																			
Steroidy + CYC vs NIAT	2	0,569	(0,303; 1,070)																																																			
Steroidy + CYC vs Steroidy + MMF	1	0,568	(0,139; 2,322)																																																			

Wyniki metaanalizy parami dla całkowitej remisji			
Porównanie	N badań	OR	95%CI
Supresja szpiku kostnego			
Steroidy + CYC vs RTX	2	0,073	(0,009; 0,562)
Steroidy + CYC vs TAC + RTX	1	1,077	(0,453; 2,558)
Steroidy + CYC vs TAC	1	0,233	(0,046; 1,194)
Steroidy + CYC vs Steroidy + TAC	3	0,156	(0,027; 0,908)
Steroidy + CYC vs Steroidy + MMF	2	0,315	(0,109; 0,905)
Objawy żołądkowo-jelitowe			
Steroidy + CYC vs TAC + RTX	1	1,545	(0,649; 3,682)
Steroidy + CYC vs TAC	1	0,373	(0,067; 2,082)
Steroidy + CYC vs Steroids + TAC	5	1,248	(0,353; 4,417)
Steroidy + CYC vs Steroids + MMF	2	0,452	(0,184; 1,110)
Steroidy + CYC vs RTX	1	0,114	(0,006; 2,153)

RTX – rytuksymab; CsA – cyklosporyna A; CYC – cyklofosfamid; TAC – takrolimus; NIAT – 6 miesięczne nieimmunosupresyjne leczenie przeciwko proteinurii; MMF – mykofenolan mofetylu.

W oparciu o włączone do metaanalizy badania, w przypadku zastosowania terapii steroidami w skojarzeniu z cyklofosfamidem w leczeniu INM zgłoszono następujące zdarzenia niepożądane:

- supresja szpiku kostnego (n=86);
- objawy żołądkowo-jelitowe (n=30);
- infekcje (n=127);
- hiperglikemia (n=6);
- nietolerancja glukozy (n=21);
- nowo wykryta cukrzyca (n=10);
- nowotwór złośliwy (n=11);
- pogorszenie w nadciśnieniu (n=11);
- hepatotoksyczność (n=21);
- nefrotoksyczność (n=15);
- choroba sercowo-naczyniowa (n=9).

Ograniczenia:

Czas trwania obserwacji różnił się w zależności od uwzględnionych badań, a w niektórych z nich okres ten był bardzo krótki. Ponadto do analizy włączono także badania retrospektywne i badanie przekrojowe, co mogło spowodować znaczną heterogeniczność. Dodatkowo, mała liczebność próby w niektórych badaniach doprowadziła do obniżenia poziom dowodów w artykule. Autorzy także wskazali, że nie zarejestrowano niniejszego przeglądu w protokole, co prawdopodobnie zwiększyło stronniczość raportowania.

Badanie	Metodyka	Wyniki i ograniczenia
		<p>Wniosek autorów:</p> <p>Autorzy podkreślają, że niniejsze badanie wskazuje steroid + TAC na najskuteczniejszą terapię dla całkowitej remisji w idiopatycznej błoniastej nefropatii, niezależnie od poziomu białkomoczu u pacjentów. Zwraca się także uwagę, że zarówno TAC + RTX, jak i steroid + CYC miały podobnie wysokie ryzyko supresji szpiku kostnego i wystąpienia objawów żołądkowo-jelitowych.</p>
Choroba Gravesa-Basedowa (oftalmopatia)		
<p>Xiang 2024 <u>Źródło finansowania:</u> Nie otrzymano wsparcia finansowego. <u>Konflikt interesów:</u> Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</p>	<p>Cel badania:</p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa skojarzonego leczenia cyklofosfamidem z glikokortykosteroidami (GKS) w oftalmopatii Gravesa.</p> <p>Typ badania:</p> <p>Przegląd systematyczny z metaanalizą 13 RCT.</p> <p>Przeszukane bazy:</p> <p>PubMed (Medline), Ovid (Embase), Cochrane Library, Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI), China Science and Technology Journal Database (VIP), WanFang i SinoMed – do 01.12.2023 r.</p> <p>Opis włączonych badań:</p> <p><u>Populacja:</u></p> <p>Do metaanalizy włączono 932 pacjentów (z Chin) ze zdiagnozowaną oftalmopatią Gravesa. 472 pacjentów przydzielono do grupy eksperymentalnej, a 460 pacjentów przydzielono losowo do grupy kontrolnej.</p> <p>Interwencja/komparator:</p> <p><i>Grupa interwencyjna</i></p> <p>Grupę interwencyjną stanowili pacjenci, którzy przyjmowali skojarzone leczenie cyklofosfamidem z GKS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cyklofosfamid + deksometazon (2 badania); • cyklofosfamid + metyloprednizolon (8 badań); • cyklofosfamid + prednizon (3 badania). <p><i>Grupa kontrolna</i></p> <p>W 7 badaniach grupę kontrolną stanowili pacjenci otrzymujący terapię glikokortykosteroidową, a w 6 badaniach pacjenci należeli do negatywnej kontroli.</p> <p>Czas trwania leczenia wahał się od 1 do 3 miesięcy.</p>	<p>Wyniki:</p> <p>Wykazano istotny statystycznie wzrost wskaźnika odpowiedzi na leczenie w grupie interwencyjnej w porównaniu do grupy kontrolnej – RR=1,27 [95%CI: (1,19; 1,37); N=472 (I); 460 (C); I² = 59%]. Całkowite wskaźniki odpowiedzi dla grupy eksperymentalnej i kontrolnej wyniosły odpowiednio 85,4% i 60,7%. Po wykluczeniu jednego badania w analizie wrażliwości, heterogeniczność zmniejszyła się (I² = 0%).</p> <p><i>Analiza podgrup</i></p> <p>Stwierdzono istotny statystycznie wzrost wskaźnika odpowiedzi na leczenie w grupie interwencyjnej w porównaniu do negatywnej grupy kontrolnej – RR=1,24 [95%CI: (1,14; 1,36); N=269 (I); 261 (C); I² = 32%]. W przypadku porównania grupy interwencyjnej z grupą kontrolną stanowiącą terapię GKS, także wykazano istotne statystycznie zwiększenie wskaźnika odpowiedzi na leczenie w grupie przyjmującej leczenie skojarzone – RR=1,43 [95%CI: (1,16; 1,76); N=203 (I); 199 (C); I² = 74%].</p> <p>Ograniczenia:</p> <p>Dane dla niektórych zmiennych ciągłych były niekompletne, w efekcie użyto wyłącznie zmiennych dychotomicznych. Ze względu na niewystarczające dane, nie było możliwe przeprowadzenie oceny bezpieczeństwa. Do metaanalizy włączono tylko pacjentów z Chin, w efekcie skuteczność leczenia skojarzonego pozostaje nieznana dla innych grup etnicznych. Dodatkowo, przegląd stanowił niewielką liczbę badań oraz niewielką liczbę pacjentów. Większość RCT nie dostarczyła informacji nt. follow-up, w związku z tym nie było możliwe określenie skuteczności leczenia w dalszej perspektywie. W oparciu o test Egger'a istnieje także ryzyko stronniczości publikacji (t =3,94, p = 0,0023). Jedno z badań charakteryzowało się dużą heterogenicznością.</p> <p>Wniosek autorów:</p> <p>Autorzy podkreślają, że leczenie skojarzone cyklofosfamidem z GKS może być optymalną opcją leczenia pacjentów z oftalmopatią Gravesa, w szczególności u pacjentów, którzy słabo reagują na leczenie GKS, u których nastąpił nawrót choroby po odstawieniu GKS lub u których nie można wytworzyć przeciwciał monoklonalnych.</p> <p>Analiza podgrup wykazała, że skojarzone leczenie cyklofosfamidem z GKS było bardziej skuteczne niż zastosowanie terapii GKS u pacjentów z oftalmopatią Gravesa.</p>

Badanie	Metodyka	Wyniki i ograniczenia
	<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wskaźnik odpowiedzi na leczenie (<i>response rate</i>) – kryteria odpowiedzi na leczenie różniły w poszczególnych badaniach: <ul style="list-style-type: none"> ○ zmniejszenie wytrzeszczu ≥ 2 mm; ○ zmniejszenie wytrzeszczu > 2 mm; ○ spadek wskaźnika aktywności klinicznej orbitopatii ≥ 2 (CAS, ang. <i>Clinical Activity Score</i>) 	
Bielactwo		
<p>Jafarzadeh 2024 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Brak informacji</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</i></p>	<p>Cel badania: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa doustnych (w tym azatiopryny) i iniekcyjnych leków ogólnoustrojowych w leczeniu zmian w przebiegu bielactwa.</p> <p>Typ badania: Przegląd systematyczny 42 badań (34 badań klinicznych, 6 badań pilotażowych, 2 serie przypadków).</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed (Medline), Scopus oraz Web of Science – od 2010 r. do 22.08.2023 r.</p> <p>Opis włączonych badań: Spośród wszystkich badań włączonych do przeglądu, jedno badanie dotyczyło leczenia bielactwa azatiopryną (Patra 2021). Pozostałe terapie obejmowały m.in. kortykosteroidy, minocyklinę, metotreksat, apremilast itp.</p> <p>W związku z tym poniżej przedstawiono metodologię oraz wyniki randomizowanego klinicznego badania porównawczego Patra 2021.</p> <p><u>Populacja:</u> Dorośli pacjenci (>18 lat) z szybko rozprzestrzeniającym się bielactwem niesegmentowym, zdefiniowanym jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • >5 nowych zmian w ciągu ostatniego miesiąca; • >15 nowych zmian w ciągu ostatnich 3 miesięcy, • choroba trwająca <1 roku z ujawnioną jakąkolwiek nową zmianą w ciągu ostatniego miesiąca, obejmująca ponad 2% powierzchni ciała. <p>Łącznie do badania zrekrutowano 55 pacjentów.</p>	<p>Wyniki:</p> <p><i>Skuteczność</i> W 2, 4 oraz 6 miesiącu od rozpoczęcia leczenia azatiopryną (grupa II) stwierdzono zatrzymanie progresji choroby odpowiednio u 4/22 (18,2%), 11/22 (50%) i 14/18 (77,8%) osób.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia azatiopryną, średnia liczba nowych zmian wyniosła 12,2 wśród pacjentów należących do grupy II. W 10-miesięcznym okresie obserwacji stwierdzono stopniowe zmniejszenie średniej liczby nowych zmian w przebiegu bielactwa: w pierwszym, drugim, czwartym, szóstym oraz dziesiątym miesiącu od rozpoczęcia leczenia, średnia liczba nowych zmian w grupie II (azatiopryny) wyniosła odpowiednio 6,36; 4,5; 1,6; 0,88; oraz 0,44.</p> <p>Odnotowano repigmentację u 2 pacjentów otrzymujących azatioprynę na poziomie od 10 do 20%, natomiast wśród pozostałych pacjentów repigmentacja wyniosła <5% (lub wcale). Z kolei w grupie I u 13 pacjentów zaobserwowano repigmentację na poziomie od 5 do 20%.</p> <p><i>Bezpieczeństwo</i> W grupie I zgłoszono m.in. przyrost masy ciała, nadciśnienie, hiperglikemię, hirsutyzm, niestrawność, chorobę wrzodową żołądka i ropne zapalenie skóry.</p> <p>W grupie II u jednego pacjenta wystąpił epizod ostrego zapalenia trzustki.</p> <p>Ograniczenia: Komentarz analityczny: autorzy publikacji nie wskazali ograniczeń badania, przy czym należy zaznaczyć, że badanie to stanowi krótki opis zastosowanego leczenia w randomizowanym klinicznym badaniu porównawczym przeprowadzonym na próbie liczącej 55 osób chorujących na bielactwo. Należy zwrócić szczególną uwagę, że wyniki przedstawione w pierwotnym badaniu Patra 2021, a te, które zostały przedstawione w przeglądzie systematycznym Jafarzadeh 2024, różnią się wartościami liczbowymi średniej liczby nowych zmian w grupach.</p> <p>Wniosek autorów:</p>

Badanie	Metodyka	Wyniki i ograniczenia										
	<p>Interwencja/komparator:</p> <p>Grupa I otrzymywała betametazon (w ramach tzw. <i>oral mini-pulse</i>) w formie doustnej tabletki w pojedynczej dawce 5 mg przez 2 dni, a następnie co tydzień (N=28).</p> <p>Grupa II otrzymywała tabletkę azatiopryny w dawce 50 mg 2 razy dziennie, przez 6 miesięcy (N=27).</p> <p>Stopniowo zmniejszano dawkę przez kolejne 4 miesiące: w grupie I betametazon zmniejszano o 1 mg co miesiąc przez 4 miesiące; w grupie II dawkę azatiopryny zmniejszano do 50 mg raz dziennie przez 2 miesiące, a następnie co drugi dzień przez 2 miesiące).</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zatrzymanie progresji choroby; • repigmentacja; • działania niepożądane. 	<p>Pomimo mniejszej skuteczności azatiopryny w zatrzymywaniu progresji i indukowaniu repigmentacji, azatiopryna charakteryzuje się lepszym profilem bezpieczeństwa od betometazonu.</p>										
Stwierdzenie rozsiane												
<p>Ridley 2024</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> <i>Multiple Sclerosis International Federation</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Kilku autorów zadeklarowało potencjalny konflikt interesów.</p>	<p>Cel badania:</p> <p>Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa różnych immunomodulatorów i leków immunosupresyjnych (w tym azatiopryny i cyklofosfamidu) w leczeniu postępującej postaci stwardnienia rozsianego.</p> <p>Typ badania:</p> <p>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową 23 RCT.</p> <p>Przeszukane bazy:</p> <p>PubMed (Medline), Ovid (Embase), CENTRAL, ClinicalTrials.gov oraz WHO ICTRP – do 08.2022 r.</p> <p>Opis włączonych badań:</p> <p><u>Populacja</u></p> <p>Dorośli z postępującym stwardnieniem rozsianym. Łączna liczebność populacji w metaanalizie wyniosła 10 167 pacjentów.</p> <p><u>Interwencje</u></p> <p>Zastosowanie monoterapii w postaci immunomodulatorów lub leków immunosupresyjnych (w tym azatiopryny i cyklofosfamidu) w leczeniu postępującej postaci stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Komparator</u></p>	<p>Spośród wszystkich badań włączonych do przeglądu, jedno badanie dotyczyło leczenia azatiopryną (Ellison 1989) oraz 1 badanie obejmowało leczenie cyklofosfamidem (PROMESS 2017). W związku z tym na potrzeby niniejszej analizy poniżej odniesiono się do wyników badań pierwotnych, które obejmowały ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ww. technologii medycznych.</p> <p>Wyniki:</p> <p><i>Skuteczność – metaanalizy parami</i></p> <p><u>Cyklofosfamid:</u> Nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu na ryzyko nawrotu choroby oraz na pogorszenie niepełnosprawności po 24 miesiącach stosowania steroidów w porównaniu do cyklofosfamidu (brak wyższości w skuteczności steroidu nad cyklofosfamidem) – odpowiednio RR=1,55 [95%CI: (0,96; 2,51)] oraz RR=1,76 [95%CI: (0,96; 3,23)].</p> <p><u>Azatiopryna:</u> Wskazano istotne statystycznie zmniejszone o 46% ryzyko nawrotu choroby po 36 miesiącach w przypadku zastosowania azatiopryny w porównaniu do placebo/braku leczenia – RR=0,54 [95%CI: (0,30; 0,99)]. Nie wykazano tej istotnej statystycznie zależności w przypadku pogorszenia się niepełnosprawności. Ponadto, zastosowanie azatiopryny w porównaniu do placebo/braku leczenia nie ma istotnego statystycznie wpływu na zmniejszoną śmiertelność z powodu postępującej postaci stwardnienia rozsianego.</p> <p>Pierwszo i drugorzędowe punkty końcowe dla azatiopryny i cyklofosfamidu (skuteczność)</p> <table border="1" data-bbox="1184 1326 2033 1396"> <thead> <tr> <th>Porównanie</th> <th>n/N (I)</th> <th>n/N (C)</th> <th>RR</th> <th>95%CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Pierwszorzędowe punkty końcowe</td> </tr> </tbody> </table>	Porównanie	n/N (I)	n/N (C)	RR	95%CI	Pierwszorzędowe punkty końcowe				
Porównanie	n/N (I)	n/N (C)	RR	95%CI								
Pierwszorzędowe punkty końcowe												

Badanie	Metodyka	Wyniki i ograniczenia																																
<p>Placebo lub inna substancja aktywna.</p> <p>W niniejszej metaanalizie włączono 1 RCT dla azatiopryny (Ellison 1989) vs placebo/brak leczenia oraz 1 RCT dla steroidów vs cyklofosfamid (PROMESS 2017).</p> <p>Punkty końcowe:</p> <p><u>Pierwszorzędowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> nawrót choroby; pogorszenie niepełnosprawności; poważne zdarzenia niepożądane; przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> śmiertelność. 	<p>Placebo lub inna substancja aktywna.</p> <p>W niniejszej metaanalizie włączono 1 RCT dla azatiopryny (Ellison 1989) vs placebo/brak leczenia oraz 1 RCT dla steroidów vs cyklofosfamid (PROMESS 2017).</p> <p>Punkty końcowe:</p> <p><u>Pierwszorzędowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> nawrót choroby; pogorszenie niepełnosprawności; poważne zdarzenia niepożądane; przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> śmiertelność. 	Nawrót choroby po 24 miesiącach																																
		Steroidy vs cyklofosfamid	27/66	19/72	1,55	(0,96; 2,51)																												
		Nawrót choroby po 36 miesiącach																																
		Azatiopryna vs placebo/brak leczenia	10/33	19/34	0,54	(0,30; 0,99)																												
		Pogorszenie niepełnosprawności po 24 miesiącach																																
		Steroidy vs cyklofosfamid	21/66	13/72	1,76	(0,96; 3,23)																												
		Pogorszenie niepełnosprawności po 36 miesiącach																																
		Azatiopryna vs placebo/brak leczenia	8/33	13/34	0,63	(0,30; 1,33)																												
		Drugorzędowe punkty końcowe																																
		Śmiertelność																																
		Azatiopryna vs placebo/brak leczenia	1/33	2/34	0,50*	(0,04; 5,79)																												
		* iloraz szans (OR)																																
		<i>Bezpieczeństwo</i>																																
		<p><u>Cyklofosfamid:</u> Nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu na szansę wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania steroidów w porównaniu do cyklofosfamidu. Natomiast zastosowanie steroidów w porównaniu do cyklofosfamidu determinuje zmniejszoną szansę przerwania leczenia – OR=0,21 [95%CI: (0,07; 0,61)] (gorszy profil bezpieczeństwa cyklofosfamidu względem steroidów).</p>																																
		<p><u>Azatiopryna:</u> Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu na szansę przerwania leczenia w przypadku zastosowania azatiopryny w porównaniu do placebo/braku leczenia.</p>																																
Pierwszorzędowe punkty końcowe dla azatiopryny i cyklofosfamidu (bezpieczeństwo)																																		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;">Porównanie</th> <th style="width: 10%;">n/N (I)</th> <th style="width: 10%;">n/N (C)</th> <th style="width: 10%;">OR</th> <th style="width: 10%;">95%CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">Poważne zdarzenia niepożądane</td> </tr> <tr> <td>Steroidy vs cyklofosfamid</td> <td>13/66</td> <td>16/72</td> <td>0,86</td> <td>(0,38; 1,95)</td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">Przerwanie leczenia</td> </tr> <tr> <td>Steroidy vs cyklofosfamid</td> <td>5/66</td> <td>20/72</td> <td>0,21</td> <td>(0,07; 0,61)</td> </tr> <tr> <td>Azatiopryna vs placebo/brak leczenia</td> <td>3/32</td> <td>0/35</td> <td>8,42</td> <td>(0,42; 169,73)</td> </tr> </tbody> </table>					Porównanie	n/N (I)	n/N (C)	OR	95%CI	Poważne zdarzenia niepożądane					Steroidy vs cyklofosfamid	13/66	16/72	0,86	(0,38; 1,95)	Przerwanie leczenia					Steroidy vs cyklofosfamid	5/66	20/72	0,21	(0,07; 0,61)	Azatiopryna vs placebo/brak leczenia	3/32	0/35	8,42	(0,42; 169,73)
Porównanie	n/N (I)	n/N (C)	OR	95%CI																														
Poważne zdarzenia niepożądane																																		
Steroidy vs cyklofosfamid	13/66	16/72	0,86	(0,38; 1,95)																														
Przerwanie leczenia																																		
Steroidy vs cyklofosfamid	5/66	20/72	0,21	(0,07; 0,61)																														
Azatiopryna vs placebo/brak leczenia	3/32	0/35	8,42	(0,42; 169,73)																														
Przerwanie leczenia																																		
Steroidy vs cyklofosfamid	5/66	20/72	0,21	(0,07; 0,61)																														
Azatiopryna vs placebo/brak leczenia	3/32	0/35	8,42	(0,42; 169,73)																														
Ograniczenia:																																		
<p>Badania naukowe opierały się na stosunkowo niewielkiej liczbie osób, u których wystąpiły nawroty choroby i pogorszenie niepełnosprawności. Ponadto istnieje potencjalne ryzyko błędu raportowania wyników ze względu na sponsorowanie badań przez firmy farmaceutyczne.</p>																																		

Badanie	Metodyka	Wyniki i ograniczenia																																																		
		<p>Wniosek autorów:</p> <p>Potrzeba jest więcej badań bezpośrednich z dłuższym okresem obserwacji (co najmniej 3 lata) w celu określenia skuteczności immunomodulatorów i leków immunosupresyjnych w leczeniu postępującej postaci stwardnienia rozsianego (we wnioskach autorzy nie odnieśli się bezpośrednio do azatiopryny i cyklofosfamidu).</p>																																																		
<p>Gonzalez-Lorenzo 2024 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Multiple Sclerosis International Federation</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Kilku autorów zadeklarowało potencjalny konflikt interesów.</i></p>	<p>Cel badania: Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa różnych immunomodulatorów i leków immunosupresyjnych (w tym azatiopryny) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.</p> <p>Typ badania: Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową 50 RCT.</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed (Medline), Ovid (Embase), CENTRAL, ClinicalTrials.gov oraz WHO ICTRP – do 08.09.2022 r.</p> <p>Opis włączonych badań:</p> <p><u>Populacja</u> Dorośli z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego. Łączna liczebność populacji w metaanalizie wyniosła 36 541 pacjentów.</p> <p><u>Interwencje</u> Zastosowanie monoterapii w postaci immunomodulatorów lub leków immunosupresyjnych (w tym azatiopryny) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Komparator</u> Placebo lub inna substancja aktywna.</p> <p>W niniejszym przeglądzie porównywano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • interferon beta-1a i 1b vs azatiopryny; • azatioprynę vs placebo/brakiem leczenia. <p>W niniejszej metaanalizie włączono 3 RCT dla azatiopryny (Massacesi 2014, Etemadifar 2007, Goodkin 1991).</p> <p>Punkty końcowe:</p> <p><u>Pierwszorzędowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nawrót choroby; • pogorszenie niepełnosprawności; 	<p>Spośród wszystkich badań włączonych do przeglądu, 3 badania dotyczyły leczenia azatiopryną (Massacesi 2014, Etemadifar 2007, Goodkin 1991 [opisane także w przeglądzie <i>Tramacere 2023</i>]). W związku z tym na potrzeby niniejszej analizy poniżej odniesiono się do wyników badań pierwotnych, które obejmowały ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ww. technologii medycznej.</p> <p>Wyniki:</p> <p><i>Skuteczność – metaanalizy parami</i></p> <p><u>Azatiopryna vs placebo/brak leczenia:</u> Nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu na ryzyko nawrotu choroby po 12 i 24 miesiącach oraz na pogorszenie niepełnosprawności po 24 miesiącach stosowania azatiopryny w porównaniu do placebo/braku leczenia.</p> <p><u>Interferon β-1a/1b vs azatiopryna:</u> Zastosowanie azatiopryny w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego wpływa istotnie statystycznie na zmniejszone ryzyko nawrotu zarówno po 12, jak i po 24 miesiącach, w porównaniu do terapii interferonami β-1a/1b (wyniki w tabelce dotyczą wyższego ryzyka dla interwencji obejmującej interferony, w związku z tym ryzyko dla azatiopryny jest mniejsze [wyższość w skuteczności azatiopryny nad interferonami]). Natomiast ww. porównanie nie wykazało istotnego statystycznie wpływu na ryzyko pogorszenia się niepełnosprawności po 24 miesiącach.</p> <p>Pierwszorzędowe punkty końcowe dla azatiopryny (skuteczność)</p> <table border="1" data-bbox="1182 938 2033 1305"> <thead> <tr> <th>Porównanie (N badań)</th> <th>n/N (I)</th> <th>n/N (C)</th> <th>RR</th> <th>95%CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">Nawrót choroby po 12 miesiącach</td> </tr> <tr> <td>Azatiopryna vs placebo/brak leczenia (1)</td> <td>16/30</td> <td>17/29</td> <td>0,91</td> <td>(0,58, 1,43)</td> </tr> <tr> <td>Interferon β-1a/1b vs azatiopryna (2)</td> <td>44/120</td> <td>29/124</td> <td>1,57</td> <td>(1,05; 2,33)</td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">Nawrót choroby po 24 miesiącach</td> </tr> <tr> <td>Azatiopryna vs placebo/brak leczenia (1)</td> <td>16/30</td> <td>20/29</td> <td>0,77</td> <td>(0,51; 1,17)</td> </tr> <tr> <td>Interferon β-1a/1b vs azatiopryna (1)</td> <td>34/73</td> <td>23/77</td> <td>1,56</td> <td>(1,02; 2,38)</td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">Pogorszenie niepełnosprawności po 24 miesiącach</td> </tr> <tr> <td>Azatiopryna vs placebo/brak leczenia (1)</td> <td>5/30</td> <td>8/29</td> <td>0,66</td> <td>(0,22; 1,63)</td> </tr> <tr> <td>Interferon β-1a/1b vs azatiopryna (1)</td> <td>5/73</td> <td>1/77</td> <td>5,27</td> <td>(0,63; 44,07)</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Bezpieczeństwo</i></p>	Porównanie (N badań)	n/N (I)	n/N (C)	RR	95%CI	Nawrót choroby po 12 miesiącach					Azatiopryna vs placebo/brak leczenia (1)	16/30	17/29	0,91	(0,58, 1,43)	Interferon β-1a/1b vs azatiopryna (2)	44/120	29/124	1,57	(1,05; 2,33)	Nawrót choroby po 24 miesiącach					Azatiopryna vs placebo/brak leczenia (1)	16/30	20/29	0,77	(0,51; 1,17)	Interferon β-1a/1b vs azatiopryna (1)	34/73	23/77	1,56	(1,02; 2,38)	Pogorszenie niepełnosprawności po 24 miesiącach					Azatiopryna vs placebo/brak leczenia (1)	5/30	8/29	0,66	(0,22; 1,63)	Interferon β -1a/1b vs azatiopryna (1)	5/73	1/77	5,27	(0,63; 44,07)
Porównanie (N badań)	n/N (I)	n/N (C)	RR	95%CI																																																
Nawrót choroby po 12 miesiącach																																																				
Azatiopryna vs placebo/brak leczenia (1)	16/30	17/29	0,91	(0,58, 1,43)																																																
Interferon β-1a/1b vs azatiopryna (2)	44/120	29/124	1,57	(1,05; 2,33)																																																
Nawrót choroby po 24 miesiącach																																																				
Azatiopryna vs placebo/brak leczenia (1)	16/30	20/29	0,77	(0,51; 1,17)																																																
Interferon β-1a/1b vs azatiopryna (1)	34/73	23/77	1,56	(1,02; 2,38)																																																
Pogorszenie niepełnosprawności po 24 miesiącach																																																				
Azatiopryna vs placebo/brak leczenia (1)	5/30	8/29	0,66	(0,22; 1,63)																																																
Interferon β -1a/1b vs azatiopryna (1)	5/73	1/77	5,27	(0,63; 44,07)																																																

Badanie	Metodyka	Wyniki i ograniczenia																																																		
	<ul style="list-style-type: none"> przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pojawienie się po 24 miesiącach: <ul style="list-style-type: none"> nowych zmian w MRI w czasie T-1 zależnym po podaniu gadoliny, nowych lub powiększających się zmian w MRI w czasie T-2 zależnym po podaniu gadoliny. 	<p>Azatiopryna vs placebo/brak leczenia: Nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu na szansę przerwania leczenia w przypadku zastosowania azatiopryny w porównaniu do placebo/braku leczenia.</p> <p>Interferon β-1a/1b vs azatiopryna: Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interferonami β-1a/1b a azatiopryną w występowaniu nowych i/lub powiększających się zmian w MRI w czasie T1/2-zależnym.</p> <p>Pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe dla azatiopryny (bezpieczeństwo)</p> <table border="1" data-bbox="1182 456 2029 871"> <thead> <tr> <th>Porównanie (N badań)</th> <th>n/N (I)</th> <th>n/N (C)</th> <th>RR</th> <th>95%CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Pierwszorzędowe punkty końcowe</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Przerwanie leczenia</td> </tr> <tr> <td>Azatiopryna vs placebo/brak leczenia (1)</td> <td>6/29</td> <td>1/25</td> <td>6,26*</td> <td>(0,70; 56,10)</td> </tr> <tr> <td>Interferon β-1a/1b vs azatiopryna (2)</td> <td>9/119</td> <td>17/116</td> <td>0,48</td> <td>(0,19; 1,21)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Drugorzędowe punkty końcowe</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Nowe zmiany w MRI w czasie T-1 zależnym po 24 miesiącach</td> </tr> <tr> <td>Interferon β-1a/1b vs azatiopryna (1)</td> <td>4/73</td> <td>8/77</td> <td>0,53</td> <td>(0,17; 1,68)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Nowe lub powiększające się zmiany w MRI w czasie T-2 zależnym po 24 miesiącach</td> </tr> <tr> <td>Interferon β-1a/1b vs azatiopryna (1)</td> <td>26/73</td> <td>23/77</td> <td>1,19</td> <td>(0,75; 1,89)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* iloraz szans (OR)</p> <p>Ograniczenia:</p> <p>Autorzy wskazują, że ich zaufanie do skuteczności i bezpieczeństwa leków „modyfikujących przebieg choroby” jest ograniczone ze względu na niewielką liczbę przypadków nawrotów i pogorszenia się niepełnosprawności. Ponadto istnieje potencjalne ryzyko błędów raportowania wyników ze względu na sponsorowanie badań przez firmy farmaceutyczne.</p> <p>Wniosek autorów:</p> <p>Skuteczność wszystkich analizowanych metod leczenia po upływie dwóch lat jest niepewna i jest to istotna kwestia w przypadku choroby trwającej 30-40 lat. Krótkoterminowe badania dostarczają ograniczonych danych dotyczących bezpieczeństwa i nie dostarczają przydatnych dowodów do uzyskania wiarygodnego profilu ryzyka metod leczenia. W tym celu należy wziąć pod uwagę badania nierandomizowane z długim okresem obserwacji. We wnioskach autorzy nie odnieśli się bezpośrednio do azatiopryny.</p>	Porównanie (N badań)	n/N (I)	n/N (C)	RR	95%CI	Pierwszorzędowe punkty końcowe					Przerwanie leczenia					Azatiopryna vs placebo/brak leczenia (1)	6/29	1/25	6,26*	(0,70; 56,10)	Interferon β -1a/1b vs azatiopryna (2)	9/119	17/116	0,48	(0,19; 1,21)	Drugorzędowe punkty końcowe					Nowe zmiany w MRI w czasie T-1 zależnym po 24 miesiącach					Interferon β -1a/1b vs azatiopryna (1)	4/73	8/77	0,53	(0,17; 1,68)	Nowe lub powiększające się zmiany w MRI w czasie T-2 zależnym po 24 miesiącach					Interferon β -1a/1b vs azatiopryna (1)	26/73	23/77	1,19	(0,75; 1,89)
Porównanie (N badań)	n/N (I)	n/N (C)	RR	95%CI																																																
Pierwszorzędowe punkty końcowe																																																				
Przerwanie leczenia																																																				
Azatiopryna vs placebo/brak leczenia (1)	6/29	1/25	6,26*	(0,70; 56,10)																																																
Interferon β -1a/1b vs azatiopryna (2)	9/119	17/116	0,48	(0,19; 1,21)																																																
Drugorzędowe punkty końcowe																																																				
Nowe zmiany w MRI w czasie T-1 zależnym po 24 miesiącach																																																				
Interferon β -1a/1b vs azatiopryna (1)	4/73	8/77	0,53	(0,17; 1,68)																																																
Nowe lub powiększające się zmiany w MRI w czasie T-2 zależnym po 24 miesiącach																																																				
Interferon β -1a/1b vs azatiopryna (1)	26/73	23/77	1,19	(0,75; 1,89)																																																
<p>Tramacere 2023</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznego finansowania</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p>	<p>Cel badania:</p> <p>Porównanie działań niepożądanych immunoterapii u osób ze stwardnieniem rozsianym lub zespołem klinicznie izolowanym (CIS,</p>	<p>Spośród wszystkich badań włączonych do przeglądu, 6 RCT dotyczyły leczenia azatiopryną (Massacesi 2014, Etemadifar 2007; Goodkin 1991, Milanese 1993, Ellison 1989, British and Dutch 1988) oraz 1 badanie obejmowało leczenie cyklofosfamidem (PROMESS 2017). W związku z tym na potrzeby niniejszej analizy poniżej odniesiono się</p>																																																		

Badanie	Metodyka	Wyniki i ograniczenia																																													
<p>Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</p>	<p>ang. <i>clinically isolated syndrome</i>) oraz klasyfikacja tych metod leczenia według względnego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Typ badania:</p> <p>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową 123 RCT.</p> <p>Przeszukane bazy:</p> <p>PubMed (Medline), Ovid (Embase), CENTRAL, CINAHL Complete EBSCOhost oraz LILACS Bireme – do 03.2022 r.</p> <p>Opis włączonych badań:</p> <p><u>Populacja</u></p> <p>Dorośli z rozpoznaniem stwardnieniem rozsianym lub zespołem klinicznie izolowanym. Łączna liczebność populacji w metaanalizie wyniosła 57 682 pacjentów.</p> <p><u>Interwencje</u></p> <p>Leczenie immunosupresyjne (zgodnie ze wskazaniami oraz off-label) w leczeniu stwardnienia rozsianego lub CIS. W ramach analizy leków w off-label brano pod uwagę zarówno azatioprynę, jak i cyklofosfamid.</p> <p><u>Komparator</u></p> <p>Placebo lub inna substancja aktywna.</p> <p>W niniejszym przeglądzie porównywano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • azatioprynę vs interferonami; • azatioprynę vs placebo; • cyklofosfamid vs kortykosteroidami. <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poważne zdarzenia niepożądane (SAE, ang. <i>serious adverse events</i>); • wyłączenie pacjenta z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. 	<p>do wyników badań pierwotnych (oraz metaanaliz tych badań), które obejmowały ocenę profilu bezpieczeństwa ww. technologii medycznych.</p> <p>Wyniki:</p> <p><i>Bezpieczeństwo – metaanalizy parami</i></p> <p><u>Azatiopryna:</u> Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu na prawdopodobieństwo wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych w przypadku zastosowania azatiopryny w porównaniu zarówno do placebo, jak i terapii interferonami.</p> <p>Stwierdzono natomiast na podstawie metaanalizy 4 RCT istotne statystycznie zwiększone prawie 7-krotnie ryzyko wyłączenia z badania z powodu wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych w przypadku zastosowania azatiopryny w porównaniu do placebo (RR=6,98 [95%CI: (2,65; 18,42)], jednakże nie wykazano tej istotnej statystycznie zależności dla porównania między azatiopryną a interferonami.</p> <p><u>Cyklofosfamid:</u> Zastosowanie cyklofosfamidu w porównaniu do kortykosteroidów nie wpływa istotnie statystycznie na ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych. Z kolei w ww. analizie porównawczej cyklofosfamid istotnie statystycznie zwiększył ponad 3,5-krotnie ryzyko wyłączenia pacjentów z badania z powodu SAE (w porównaniu do kortykosteroidów) – RR=3,67 [95%CI: (1,46; 9,21)].</p> <p>Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa stosowania azatiopryny i cyklofosfamidu w leczeniu stwardnienia rozsianego lub CIS</p> <table border="1" data-bbox="1182 815 2033 1145"> <thead> <tr> <th>Porównanie (N badań)</th> <th>n/N (I)</th> <th>n/N (C)</th> <th>RR</th> <th>95%CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">Poważne zdarzenia niepożądane</td> </tr> <tr> <td>Azatiopryna vs placebo (1)</td> <td>7/174</td> <td>2/180</td> <td>3,62</td> <td>(0,76; 17,19)</td> </tr> <tr> <td>Azatiopryna vs interferony (1)</td> <td>6/69</td> <td>3/77</td> <td>2,33</td> <td>(0,58; 8,59)</td> </tr> <tr> <td>Cyklofosfamid vs kortykosteroidy (1)</td> <td>16/72</td> <td>13/66</td> <td>1,13</td> <td>(0,59; 2,16)</td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">Wyłączenie z badania z powodu SAE</td> </tr> <tr> <td>Azatiopryna vs placebo (4)</td> <td>32/253</td> <td>4/260</td> <td>6,98</td> <td>(2,65; 18,42)</td> </tr> <tr> <td>Azatiopryna vs interferony (2)</td> <td>17/116</td> <td>9/124</td> <td>2,00</td> <td>(0,87; 4,62)</td> </tr> <tr> <td>Cyklofosfamid vs kortykosteroidy (1)</td> <td>20/72</td> <td>5/66</td> <td>3,67</td> <td>(1,46; 9,21)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Ograniczenia:</p> <p>Większość dowodów pochodziła z badań, w których zdarzenia niepożądane nie zostały dobrze opisane, z tego względu autorzy wskazują na niską jakość raportowania zdarzeń niepożądanych w analizowanym zakresie.</p> <p>Wniosek autorów:</p>	Porównanie (N badań)	n/N (I)	n/N (C)	RR	95%CI	Poważne zdarzenia niepożądane					Azatiopryna vs placebo (1)	7/174	2/180	3,62	(0,76; 17,19)	Azatiopryna vs interferony (1)	6/69	3/77	2,33	(0,58; 8,59)	Cyklofosfamid vs kortykosteroidy (1)	16/72	13/66	1,13	(0,59; 2,16)	Wyłączenie z badania z powodu SAE					Azatiopryna vs placebo (4)	32/253	4/260	6,98	(2,65; 18,42)	Azatiopryna vs interferony (2)	17/116	9/124	2,00	(0,87; 4,62)	Cyklofosfamid vs kortykosteroidy (1)	20/72	5/66	3,67	(1,46; 9,21)
Porównanie (N badań)	n/N (I)	n/N (C)	RR	95%CI																																											
Poważne zdarzenia niepożądane																																															
Azatiopryna vs placebo (1)	7/174	2/180	3,62	(0,76; 17,19)																																											
Azatiopryna vs interferony (1)	6/69	3/77	2,33	(0,58; 8,59)																																											
Cyklofosfamid vs kortykosteroidy (1)	16/72	13/66	1,13	(0,59; 2,16)																																											
Wyłączenie z badania z powodu SAE																																															
Azatiopryna vs placebo (4)	32/253	4/260	6,98	(2,65; 18,42)																																											
Azatiopryna vs interferony (2)	17/116	9/124	2,00	(0,87; 4,62)																																											
Cyklofosfamid vs kortykosteroidy (1)	20/72	5/66	3,67	(1,46; 9,21)																																											

Badanie	Metodyka	Wyniki i ograniczenia
Leki stosowane w leczeniu stwardnienia rozsianego mogą nie wpłynąć na zwiększone ryzyko występowania SAE, ale mogą zwiększać odsetek pacjentów wyłączonych z badania z tego powodu (w przypadku porównania leku z placebo).		
Zespół Guillaína-Barrego		
<p>Xiong 2023 <u>Zródło finansowania:</u> <i>Government and School Cooperation Program of Nanchong</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</i></p>	<p>Cel badania: Ocena skuteczności zastosowania cyklofosfamid u pacjentów z zespołem Guillaína-Barrégo (GBS, ang. <i>Guillain-Barré syndrome</i>) w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego (SLE, ang. <i>systemic lupus erythematosus</i>).</p> <p>Typ badania: Przegląd systematyczny 26 badań (opisy przypadków).</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed (Medline), Ovid (Embase) oraz Web of Science – do 06.2021 r.</p> <p>Opis włączonych badań: <u>Populacja:</u> Dorośli pacjenci, u których zdiagnozowany SLE przed lub w momencie wystąpienia zespołu Guillaína-Barrégo (N=28: 9 mężczyzn oraz 19 kobiet; średnia wieku wyniosła 31,5 lat; mediana 30,5 lat [9; 72]). 16 pacjentów miało zespół Guillaína-Barrégo związany z SLE przed rozpoznaniem SLE.</p> <p>Najczęściej zgłaszanymi objawami klinicznymi były: osłabienie (82,1% czterech kończyn, 17,9% osłabienie ograniczone do kończyn dolnych), zaburzenia czucia (75,0%), hiporefleksja lub arefleksja (71,4%) i zajęcie nerwów czaszkowych (39,3%). Ataksję zgłoszono u 2 pacjentów (7,1%), a dysautonomię u 1 pacjenta (3,6%). U 19/26 pacjentów stwierdzono albumino-cytologiczną dysocjację w płynie mózgowo-rdzeniowym. Dusznosc wystąpiła u 11 pacjentów (39,3%), a wentylacji inwazyjnej wymagało 7/11 (63,6%) pacjentów. Ponadto 16 pacjentów (58,0%) miało GBS związane z SLE przed samym rozpoznaniem SLE.</p> <p>Interwencja: Przed zastosowaniem cyklofosfamid, 14 (50%) pacjentów leczonych było dożylną immunoglobuliną (IVIg, ang. <i>intravenous immunoglobulin</i>) i/lub zastosowano plazmaferezę (PE, ang. <i>plasma exchange</i>). Sposób oraz dawkowanie cyklofosfamid w ramach farmakoterapii różniły się w zależności od badania (schemat dawkowania wskazano w 16 przypadkach):</p> <ul style="list-style-type: none"> • pojedyncza dawka 1 000 mg (2 przypadki); • 750 mg/m² na miesiąc podawane przez 6 miesięcy (2 przypadki); 	<p>Wyniki: <u>Przed zastosowaniem cyklofosfamid</u> Spośród pacjentów, u których zastosowano IVIg i/lub PE, 4/14 (28,6%) osób wykazało poprawę objawów neurologicznych, a u 3/14 (21,4%) wkrótce doszło do nawrotu choroby.</p> <p><u>Po zastosowaniu cyklofosfamid</u> 24 z 28 pacjentów zareagowało na leczenie cyklofosfamidem (85,7%). Spośród 24 pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie – odnotowano ustąpienie bądź poprawę objawów neurologicznych odpowiednio u 46,4% i 39,3% pacjentów. U jednego pacjenta (3,6%) nastąpił nawrót choroby.</p> <p>U 4 pacjentów nie zaobserwowano poprawy objawów neurologicznych po podaniu cyklofosfamid (14,3%).</p> <p>Bezpieczeństwo U 2 pacjentów rozwinęło się zakażenie (7,1%) oraz u 1 pacjenta (3,6%) rozwinęła się limfopenia. Zgłoszono 1 zgon z powodu zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (3,6%).</p> <p>Ograniczenia: Badanie stanowiło przegląd systematyczny opisów przypadków i opierało się na małej liczebności próby. Ponadto, badania włączone do przeglądu charakteryzowały się heterogenicznością związaną ze zbieraniem danych oraz obarczone są ryzykiem stronniczości raportowania wyników.</p> <p>Wnioski autorów: Wstępne dane z niniejszego badania sugerują, że cyklofosfamid wydaje się być skutecznym leczeniem zespołu Guillaína-Barrégo związanego z SLE. Autorzy badania zwracają szczególną uwagę na konieczność różnicowania pacjentów z zespołem Guillaína-Barrégo związanego z SLE z pacjentami z czystym zespołem Guillaína-Barrégo występującym jednocześnie z SLE (ale niezwiązanego z tą chorobą).</p>

Badanie	Metodyka	Wyniki i ograniczenia
	<ul style="list-style-type: none">• 500 mg/miesiąc przez 6 miesięcy (2 przypadki);• 800 mg/miesiąc przez 5 miesięcy (1 przypadek);• pojedyncza dawka 1 000 mg/m² (1 przypadek);• pojedyncza dawka 500 mg/m² (1 przypadek);• 1 000 mg w dwóch dawkach (1 przypadek);• 1 000 mg/miesiąc (1 przypadek);• 1 000 mg/miesiąc przez 6 miesięcy (1 przypadek);• 500 mg dożylnie i 2 mg/kg/dzień doustnie (1 przypadek);• 400 mg/2 tygodnie przez 2 miesiące (1 przypadek);• 500 mg/tydzień przez 4 tygodnie oraz pojedyncza dawka 500 mg (1 przypadek);• 500 mg/miesiąc w 3 dawkach (1 przypadek). <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none">• odpowiedź na leczenie (ustąpienie bądź poprawa objawów neurologicznych);• działania niepożądane.	

4.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

W ramach aktualnie przeprowadzonego przeglądu odnaleziono dowody wtórne odnoszące się do oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa zastosowania:

- azatiopryny – w leczeniu bielactwa i stwardnienia rozsianego;
- cyklofosfamidu – w leczeniu chorób płuc i nerek w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego i twardziny układowej, oftalmopatii w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa, stwardnienia rozsianego oraz zespołu Guillaina-Barrégo w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego.

Azatiopryna

Bielactwo

W leczeniu zmian w przebiegu bielactwa azatiopryna wykazuje mniejszą skuteczność w zatrzymywaniu progresji i indukowaniu repigmentacji w porównaniu do betometazonu, jednakże charakteryzuje się lepszym profilem bezpieczeństwa. Średnia liczba nowych zmian zmniejszyła się z 12,2 (przed rozpoczęciem leczenia) na 0,44 (po 10 miesiącach leczenia). Odnotowano repigmentację u 2 pacjentów otrzymujących azatioprynę na poziomie od 10 do 20%, natomiast wśród pozostałych pacjentów repigmentacja wyniosła <5% (lub wcale). Tylko u 1 z 22 pacjentów odnotowano epizod ostrego zapalenia trzustki. Należy zwrócić szczególną uwagę, że wyniki przedstawione w pierwotnym badaniu Patra 2021, a te, które zostały przedstawione w przeglądzie systematycznym Jafarzadeh 2024, różnią się wartościami liczbowymi średniej liczby nowych zmian w grupach. W związku z tym należy z ostrożnością interpretować wyniki porównawcze między azatiopryną a betometazonem.

Stwardnienie rozsiane

W niniejszym opracowaniu odnaleziono 3 przeglądy systematyczne Cochrane dotyczące leczenia różnych postaci stwardnienia rozsianego, w których przedstawiono wyniki dla metaanaliz parami oraz wyniki badań pierwotnych.

W przypadku postępującej postaci stwardnienia rozsianego, wskazano istotnie statystycznie zmniejszone o 46% ryzyko nawrotu choroby po 36 miesiącach w przypadku zastosowania azatiopryny w porównaniu do placebo/braku leczenia. Nie wykazano natomiast istotnego statystycznie wpływu na ryzyko pogorszenia się niepełnosprawności oraz na śmiertelność z powodu postępującej postaci stwardnienia rozsianego. Ponadto azatiopryna w porównaniu do placebo/braku leczenia nie wpłynęła istotnie statystycznie na szansę przerwania leczenia (Ridley 2024).

Zastosowanie azatiopryny w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego wpływa istotnie statystycznie na zmniejszone ryzyko nawrotu zarówno po 12, jak i po 24 miesiącach, w porównaniu do terapii interferonami β -1a/1b (wykazano wyższość w skuteczności azatiopryny nad interferonami). Natomiast ww. porównanie nie wykazało istotnego statystycznie wpływu na ryzyko pogorszenia się niepełnosprawności po 24 miesiącach. W przypadku porównania azatiopryny z placebo lub brakiem leczenia, nie wykazano istotnego statystycznie wpływu na ww. punkty końcowe. Dodatkowo, nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku/szansie przerwania leczenia oraz w występowaniu nowych/i lub powiększających się zmian w MRI w porównaniu odpowiednio do placebo/braku leczenia oraz interferonów β -1a/1b (Gonzalez-Lorenzo 2024).

Podobnie jak w przypadku metaanaliz Ridley 2024 oraz Gonzalez-Lorenzo 2024, w metaanalizie Tramacere 2023 skoncentrowanej na profilu bezpieczeństwa immunoterapii w leczeniu stwardnienia rozsianego ogółem lub zespołu klinicznie izolowanego, również nie wykazano istotnego statystycznie wpływu na prawdopodobieństwo wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych w przypadku zastosowania azatiopryny w porównaniu zarówno do placebo, jak i terapii interferonami.

Cyklofosfamid

Choroby płuc i nerek w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego i twardziny układowej

W porównaniu z placebo, u pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc związaną z twardziną układową, cyklofosfamid w ciągu 12 miesięcy spowodował istotną statystycznie redukcję spadku o 2,83% nasilonej pojemności życiowej płuc (FVC). Ponadto, w oparciu o specjalistyczne kwestionariusze, zaobserwowano istotną statystycznie poprawę w duszności oraz redukcję stopnia niepełnosprawności. Z kolei doustne stosowanie cyklofosfamidu wiązało się z wyższym ryzykiem wystąpienia leukopenii, objawów hematologicznych, infekcji oraz reakcji skórnych (12 miesięcy obserwacji), natomiast nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w ryzyku wystąpienia innych zdarzeń niepożądanych, w tym śmiertelności. W przypadku porównania doustnego cyklofosfamidu z mykofenolanem mofetylu, nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie: całkowitej objętości powietrza w płucach (TLC%) po 6 miesiącach leczenia, zmian stopnia/poziomu jakości życia oraz ryzyka

wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Jedynie w jednym punkcie końcowym dot. bezpieczeństwa doustny cyklofosfamid wiązał się istotnie statystycznie ze zwiększonym o 70% ryzykiem przedwczesnego przerwania leczenia po 24 miesiącach (Barnes 2024).

W metaanalizie sieciowej Jiang 2023, porównującej skuteczność i bezpieczeństwo leczenia immunosupresyjnego u dorosłych z toczniowym zapaleniem nerek, na podstawie powierzchni pod kumulatywną krzywą rankingową (SUCRA – im wyższy wskaźnik, tym wyższy efekt terapeutyczny), dla analizowanych punktów końcowych leczenia skojarzonego z cyklofosfamidem uzyskano następujące wartości*:

- wskaźnik całkowitej remisji był najwyższy u pacjentów leczonych CYC+MMF/AZA/LEF+GC (SUCRA 81,42%), najniższy zaś w przypadku CYC+GC (SUCRA 23,58%);
- wskaźnik kompletnej remisji dla CYC+GC oraz MMF+CYC+GC wyniósł odpowiednio 34,86% i 60,93%, wskazując tym samym drugi schemat jako bardziej skuteczny;
- wskaźnik SUCRA dla SLEIDAI (średnia zmiana wskaźnika aktywności tocznia rumieniowatego) u pacjentów leczonych CYC+GC wyniósł 67,80%;
- optymalnymi schematami leczenia zapobiegającymi nawrotom były schematy MMF+CYC+GC (SUCRA 85,57%) oraz AZA+CYC+GC (SUCRA 78,94%);
- ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny było najniższe u pacjentów leczonych ABA+AZA+CYC+GC (SUCRA 69,57%), najniższe z kolei w przypadku MMF+CYC+GC (SUCRA 19,86%);
- schemat leczenia BLM+MMF/CYC+GC wiązał się z najniższym ryzykiem schyłkowej niewydolności nerek (SUCRA 71,56%), a z najwyższym z kolei schemat CYC+GC (SUCRA 35,56%);
- najniższe ryzyko infekcji zaobserwowano w przypadku schematu AZA+CYC+GC (SUCRA 68,59%), a najwyższe w przypadku CYC+GC (SUCRA 33,82%);
- schemat CYC+GC wiązał się z najniższym ryzykiem wystąpienia półpaśca (SUCRA 56,27%), zaś schemat CYC+MMF/AZA/LEF+GC z najwyższym ryzykiem (SUCRA 23,80%);
- SUCRA w niewydolności jajników dla schematów CYC+GC oraz AZA+CYC+GC wyniosła <25%;
- SUCRA w mielosupresji dla schematu CYC+GC wyniosła 73,5%;
- ryzyko wystąpienia raka było najniższe u pacjentów leczonych MMF+CYC+GC (SUCRA 85,14%), a najwyższe w przypadku CYC+GC (SUCRA 37,14%).

Na podstawie metaanalizy Chen 2024 odnoszącej się do leczenia idiopatycznej nefropatii błoniastej, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic we wskaźniku całkowitej remisji w przypadku porównań między steroidami+cyklofosfamid a pozostałymi analizowanymi schematami leczenia (np. takrolimus+steroidy, cyklosporyna+steroidy). Wykazano natomiast istotną statystycznie zmniejszoną szansę wystąpienia supresji szpiku kostnego w przypadku zastosowania leczenia skojarzonego cyklofosfamidem ze steroidami w porównaniu zarówno do rytuksymabu, takrolimusu+steroidów, jak i mykofenolanu mofetylu+steroidów. W pozostałych porównaniach nie wykazano istotnych statystycznie wyników dla wystąpienia supresji szpiku kostnego oraz objawów żołądkowo-jelitowych. Zdarzenia niepożądane w przypadku skojarzonego leczenia cyklofosfamidem obejmowały: supresję szpiku kostnego, objawy żołądkowo-jelitowe, infekcje, hiperglikemię, nietolerancję glukozy, nowo wykrytą cukrzycę, nowotwór złośliwy, pogorszenie w nadciśnieniu, hepatotoksyczność, nefrotoksyczność oraz chorobę sercowo-naczyniową.

Choroba Gravesa-Basedowa (oftalmopatia)

Wykazano istotny statystycznie wzrost o 27% wskaźnika odpowiedzi na leczenie oftalmopatii Gravesa w grupie interwencyjnej otrzymującej leczenie skojarzone cyklofosfamidem z glikokortykosteroidami w porównaniu do grupy kontrolnej (GKS lub negatywna kontrola) – całkowite wskaźniki odpowiedzi dla grupy interwencyjnej i kontrolnej wyniosły odpowiednio 85,4% i 60,7% (Xiang 2024).

Stwardnienie rozsiane

Podobnie jak w przypadku azatiopryny, 2 przeglądy systematyczne Cochrane dotyczyły leczenia cyklofosfamidem różnych postaci stwardnienia rozsianego.

U pacjentów z postępującą postacią stwardnienia rozsianego nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu cyklofosfamidu w porównaniu do steroidów na ryzyko nawrotu choroby oraz na pogorszenie niepełnosprawności po 24 miesiącach. Nie wskazano także istotnego statystycznie wpływu na szansę wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania steroidów w porównaniu do cyklofosfamidu, jednakże

*cyklofosfamid (CYC), glikokortykosteroid (GC); azatiopryna (AZA), mykofenolan mofetylu (MMF), belimumab (BLM), leflunomid (LEF), abatacept (ABA)

zastosowanie cyklofosfamidu w porównaniu do steroidów, determinuje zwiększoną szansę przerwania leczenia (Ridley 2024).

Zgodnie z metaanalizą Tramacere 2023, zastosowanie cyklofosfamidu w porównaniu do kortykosteroidów nie wpływa istotnie statystycznie na ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych, ale wpływa istotnie statystycznie na zwiększenie ponad 3,5-krotnie ryzyka wyłączenia pacjentów z badania z powodu SAE.

Zespół Guillaina-Barrégo

85,7% (24/28) pacjentów z zespołem Guillaina-Barrégo w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego zareagowało na leczenie cyklofosfamidem, wśród których odnotowano ustąpienie (46,4%) bądź poprawę objawów neurologicznych (39,3%). Z kolei u 1 pacjenta (3,6%) nastąpił nawrót choroby, a u 14,3% osób nie zaobserwowano poprawy objawów neurologicznych. W kontekście bezpieczeństwa, u 2 pacjentów rozwinęło się zakażenie (7,1%) oraz u 1 pacjenta (3,6%) rozwinęła się limfopenia, a także odnotowano 1 (3,6%) zgon z powodu zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (Xiong 2023).

Nie odnaleziono żadnych nowych dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej azatiopryny i cyklofosfamidu dla pozostałych chorób autoimmunizacyjnych (wymienionych w rozdziale 2.1. oraz przedstawionych w strategii wyszukiwania w rozdziale 6.2.) obejmujących m.in: mięśnie i tkankę łączną, jelita, wątrobę, żołądek oraz w chorobach hematologicznych i metabolicznych, po dacie zakończenia prac nad opracowaniem BP.4221.2.2022.

5. Źródła

Badania wtórne i pierwotne	
Barnes 2024	Barnes H., Ghazipura M., Herman D. et al. (2024). Cyclophosphamide in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. <i>Ann. Am. Thorac. Soc.</i> 21: 122-35
British and Dutch 1988	British and Dutch MSATG (1988). Double-masked trial of azathioprine in multiple sclerosis. <i>Lancet.</i> 2(8604): 179-83
Chen 2022	Chen M., Liu J., Xiong Y. et al. (2022). Treatment of Idiopathic Membranous Nephropathy for Moderate or Severe Proteinuria: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>Int. J. Clin. Pract.</i> 2022:4996239
Ellison 1989	Ellison G.W., Myers L.W., Mickey M.R. et al. (1989). A placebo-controlled, randomized, doublemasked, variable dosage, clinical trial of azathioprine with and without methylprednisolone in multiple sclerosis. <i>Neurology.</i> 39(8): 1018-26
Etemadifar 2007	Etemadifar M., Janghorbani M., Shaygannejad V. (2007). Comparison of interferon beta products and azathioprine in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>J. Neuro.</i> 254(12): 1723-8
Gonzalez-Lorenzo 2024	Gonzalez-Lorenzo M., Ridley B., Minozzi S. et al. (2024). Del Giovane C, Peryer G, Piggott T, Foschi M, Filippini G, Tramacere I, Baldin E, Nonino F. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2024 Jan 4;1(1):CD011381. doi: 10.1002/14651858.CD011381.pub3. PMID: 38174776; PMCID: PMC10765473.
Goodkin 1991	Goodkin D., Bailly R., Teetzen M. et al. (1991). The efficacy of azathioprine in relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Neurology.</i> 41: 20-5
Jafarzadeh 2024	Jafarzadeh A, Pour Mohammad A, Khosravi M, Amiri S, Rasouli A, Keramati H, Goodarzi A. A systematic review of case series and clinical trials investigating systemic oral or injectable therapies for the treatment of vitiligo. <i>Skin Res Technol.</i> 2024 Mar;30(3):e13642. doi: 10.1111/srt.13642. PMID: 38454597; PMCID: PMC10921011.
Jiang 2023	Jiang N., Jin S., Yu C. et al. (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
Massacesi 2014	Massacesi L., Tramacere I., Amoroso S. et al. (2014). Azathioprine versus beta interferons for relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre randomized non-inferiority trial. <i>PLoS One.</i> 9(11): e113371
Milanese 1993	Milanese C., La Mantia L., Salmaggi A. et al. (1993). A double blind study on azathioprine efficacy in multiple sclerosis: final report. <i>J. Neuro.</i> 240(5): 295-8
Patra 2021	Patra S., Khaitan B.K., Sharma V.K. et al. (2021). A randomized comparative study of the effect of betamethasone oral mini-pulse therapy versus oral azathioprine in progressive nonsegmental vitiligo. <i>J. Am. Acad. Dermatol.</i> 85(3): 728-729
PROMESS 2017	PROMESS, Brochet B., Deloire M.S., Perez P. et al. (2017). Double-Blind Controlled Randomized Trial of Cyclophosphamide versus Methylprednisolone in Secondary Progressive Multiple Sclerosis. <i>PLoS One.</i> 12(1): e0168834
Ridley 2024	Ridley B., Minozzi S., Gonzalez-Lorenzo M. et al. (2024). Immunomodulators and immunosuppressants for progressive multiple sclerosis: a network meta-analysis. <i>Cochrane Database Syst. Rev.</i> 9(9): CD015443
Tramacere 2023	Tramacere I., Virgili G., Perduca V. et al. (2023). Adverse effects of immunotherapies for multiple sclerosis: a network meta-analysis. <i>Cochrane Database Syst. Rev.</i> 11(11): CD012186
Xiang 2024	Xiang Q., Yang M., Luo W. et al. (2024). Combined glucocorticoids and cyclophosphamide in the treatment of Graves' ophthalmopathy: a systematic review and meta-analysis. <i>BMC Endocr. Disord.</i> 24(1):12
Xiong 2023	Xiong A., Cui H., Deng R. et al. (2023). Cyclophosphamide in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus-related Guillain-Barré Syndrome: A Systematic Review of Case Reports. <i>J. Neuroimmune. Pharmacol.</i> 18(3): 285-293
Rekomendacje	
ACR/CHEST 2024	Johnson S, Bernstein E., Bolster M. et al. (2024). 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) Guideline for the Treatment of Interstitial Lung Disease in People with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. <i>Arthritis &</i>

	Rheumatology Vol. 76, No. 8, August 2024, pp 1182–1200. Pozyskano z: https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.25348 [dostęp: 19.11.2024 r.]
ATS 2023	Raghu G., Montesi S., Silver R. et al. (2023). Treatment of Systemic Sclerosis–associated Interstitial Lung Disease: Evidence-based Recommendations. Am J Respir Crit Care Med Vol 209, Iss 2, pp 137–152
BrSR 2024A	Kayser C., Delgado S., Zimmermann A. et al. (2024). 2023. Brazilian Society of Rheumatology guidelines for the treatment of systemic sclerosis. Advances in Rheumatology (2024) 64:52
BrSR 2024B	Reis-Neto E., Seguro L., Sato E. et al. (2024). II Brazilian Society of Rheumatology consensus for lupus nephritis diagnosis and treatment. Advances in Rheumatology (2024) 64:48
BSR 2024	Denton C., De Lorenzis E., Roblin E. et al. (2024). The 2024 British Society for Rheumatology guideline for management of systemic sclerosis. Rheumatology, 2024, 63, 2956–2975
EADV 2023A	Antiga E., Bech R., Maglie R. et al. (2023). S2k guidelines on the management of paraneoplastic pemphigus/ paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023;37:1118–1134
EADV 2023B	Seneschal J., Speeckaert R., Taïeb A. et al. (2023). Worldwide expert recommendations for the diagnosis and management of vitiligo: Position statement from the international Vitiligo Task Force—Part 2: Specific treatment recommendations. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023;37:2185–2195
EAN/PNS 2023	Doorn P., Bergh P., Hadden R. et al. (2023). European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society Guideline on diagnosis and treatment of Guillain–Barré syndrome. Eur J Neurol. 2023;30:3646–3674
EULAR 2023	Fanouriakis A., Kostopoulou M., Andersen J. et al. (2023). EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. Ann Rheum Dis 2024;83:15–29
EULAR 2024A	Del Galdo F., Lescoat A., Conaghan P. et al. (2024). 2023. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: 2023 update. Ann Rheum Dis 2024;0:1–12
EULAR 2024B	Hellmich B., Sanchez-Alamo B., Schirmer J. et al. (2024). EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. Ann Rheum Dis 2024;83:30–47. Pozyskano z: https://ard.bmj.com/content/83/1/30 [dostęp: 19.11.2024 r.]
Pozostałe publikacje	
AOTM-OT-434-36/2013	Azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizon, prednizolon, sulfasalazyna i takrolimus w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadność finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego (z dnia 14 listopada 2013 r.)
AOTMiT-OT-434-8/2016	Azathioprinum we wskazaniu choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL oraz cyclophosphamidum we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego (z dnia 21 marca 2016 r.)
BP.4221.2.2022	Azathioprinum (AZA) we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL oraz Cyclophosphamidum (CYCL) we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego (z dnia 7 stycznia 2022 r.)
ORP 2/2022	Opinia Rady Przejrzystości nr 2/2022 z dnia 10 stycznia 2022 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną azathioprinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
ORP 3/2022	Opinia Rady Przejrzystości nr 3/2022 z dnia 10 stycznia 2022 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną cyclophosphamidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
OT.4321.4.2019	Azathioprinum we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL oraz Cyclophosphamidum we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego (z dnia 6 lutego 2019 r.)
Gutowski 2008	Gutkowski K. et al. Choroby o podłożu autoimmunizacyjnym. Przew Lek 2008; 6: 82-88

6. Załączniki

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

Tabela 3. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO [zł]	WDS [zł]
140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne - azatiopryna									
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990232826	13,61	14,43	19,21	16,68	ryczałt	5,73
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990232826	13,61	14,43	19,21	16,68	bezpłatny do limitu	2,53
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 szt.	05909990232819	22,03	23,35	30,13	27,80	ryczałt	5,53
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 szt.	05909990232819	22,03	23,35	30,13	27,80	bezpłatny do limitu	2,33
Azathioprinum	Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 szt.	05909990277810	43,09	45,67	55,59	55,59	ryczałt	3,56
Azathioprinum	Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 szt.	05909990277810	43,09	45,67	55,59	55,59	bezpłatny do limitu	0,00
117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki alkilujące - cyklofosfamid									
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt.	05909990240814	72,36	76,70	89,72	89,72	ryczałt	3,20
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt.	05909990240814	72,36	76,70	89,72	89,72	bezpłatny do limitu	0,00

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

6.2. Strategie wyszukiwania publikacji

6.2.1. Choroby reumatyczne – toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa, zespół Sjögrena

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#25	#20 AND #23 Filters: from 2022/1/8	32
#24	#20 AND #23	142
#23	#21 OR #22	452,710
#22	Search: (((((((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type])])))	310,553
#21	Search: (((((((systematic[Title]) AND ((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type])])))	284,058
#20	#6 AND #19	5,456
#19	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	129,394
#18	Search: Sjogren's Syndrome[Title/Abstract]	15,916
#17	Search: Sicca Syndrome[Title/Abstract]	1,025
#16	Search: Sjogrens Syndrome[Title/Abstract]	15,999
#15	Search: Sjogren Syndrome[Title/Abstract]	3,686
#14	Search: Sjogren Syndrome[MeSH Terms]	15,342

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#13	Search: Systemic Scleroderma[Title/Abstract]	1,393
#12	Search: systemic sclerosis[Title/Abstract]	19,767
#11	Search: systemic sclerosis[MeSH Terms]	23,968
#10	Search: Libman-Sacks Disease[Title/Abstract]	46
#9	Search: Lupus Erythematosus Disseminatus[Title/Abstract]	222
#8	Search: systemic lupus erythematosus[Title/Abstract]	62,982
#7	Search: systemic lupus erythematosus[MeSH Terms]	69,783
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	104,840
#5	Search: cyclophosphamide[Title/Abstract]	56,999
#4	Search: cyclophosphamide[MeSH Terms]	58,431
#3	Search: Azathioprinum[Title/Abstract]	2
#2	Search: Azathioprine[Title/Abstract]	17,659
#1	Search: azathioprine[MeSH Terms]	15,525

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp azathioprine/	104777
#2	Azathioprine.ab,kw,ti.	29988
#3	Azathioprinum.ab,kw,ti.	2
#4	exp cyclophosphamide/	231958
#5	cyclophosphamide.ab,kw,ti.	83418
#6	Cyclophosphamidum.ab,kw,ti.	14
#7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	320628
#8	exp systemic lupus erythematosus/	121781
#9	systemic lupus erythematosus.ab,kw,ti.	84100
#10	Lupus Erythematosus Disseminatus.ab,kw,ti.	21
#11	Libman-Sacks Disease.ab,kw,ti.	4
#12	exp systemic sclerosis/	37902
#13	systemic sclerosis.ab,kw,ti.	32253
#14	Systemic Scleroderma.ab,kw,ti.	1682
#15	exp Sjogren Syndrome/	28422
#16	Sjogren Syndrome.ab,kw,ti.	5474
#17	Sjogrens Syndrome.ab,kw,ti.	21433
#18	Sicca Syndrome.ab,kw,ti.	1430
#19	Sjogren's Syndrome.ab,kw,ti.	21433
#20	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	187245
#21	7 and 20	23897
#22	limit 21 to ((meta analysis or "systematic review") and yr="2022 -Current")	198

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees	1457
#2	(azathioprine):ti,ab,kw	3636
#3	(Azathioprinum):ti,ab,kw	1
#4	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees	6742
#5	(cyclophosphamide):ti,ab,kw	13824
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	17377
#7	MeSH descriptor: [Lupus Erythematosus, Systemic] explode all trees	1634

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#8	(systemic lupus erythematosus):ti,ab,kw	3206
#9	(Lupus Erythematosus Disseminatus):ti,ab,kw	0
#10	(Libman-Sacks Disease):ti,ab,kw	2
#11	MeSH descriptor: [Scleroderma, Systemic] explode all trees	855
#12	(systemic sclerosis):ti,ab,kw	1934
#13	(Systemic Scleroderma):ti,ab,kw	1296
#14	MeSH descriptor: [Sjogren's Syndrome] explode all trees	452
#15	(Sjogren Syndrome):ti,ab,kw	1079
#16	(Sjogrens Syndrome):ti,ab,kw	120
#17	(Sicca Syndrome):ti,ab,kw	300
#18	(Sjogren's Syndrome):ti,ab,kw	1079
#19	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	5822
#20	#6 AND #19 with Cochrane Library publication date Between Jan 2022 and Nov 2024, in Cochrane Reviews	1

6.2.2. Choroby mięśni i tkanki łącznej – miastenia, zapalenie skórno-mięśniowe

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#19	Search: #14 AND #17 Filters: from 2022/1/8	5
#18	Search: #14 AND #17	17
#17	Search: #15 OR #16	452,710
#16	Search: (((((((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type])])))))	310,553
#15	Search: (((((((systematic[Title]) AND ((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type])]]))))))	284,058
#14	Search: #7 AND #13	1,287
#13	Search: #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	35,455
#12	Search: dermatomyositis[Title/Abstract]	11,716
#11	Search: dermatomyositis[MeSH Terms]	9,496
#10	Search: gravis[Title/Abstract]	18,219
#9	Search: myasthenia gravis[Title/Abstract]	17,745
#8	Search: myasthenia gravis[MeSH Terms]	17,469
#7	Search: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	104,842
#6	Search: Cyclophosphamidum[Title/Abstract]	7
#5	Search: cyclophosphamide[Title/Abstract]	56,999
#4	Search: cyclophosphamide[MeSH Terms]	58,431
#3	Search: Azathioprinum[Title/Abstract]	2
#2	Search: Azathioprine[Title/Abstract]	17,659
#1	Search: azathioprine[MeSH Terms]	15,525

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp azathioprine/	104777
#2	Azathioprine.ab,kw,ti.	29988
#3	Azathioprinum.ab,kw,ti.	2
#4	exp cyclophosphamide/	231958
#5	cyclophosphamide.ab,kw,ti.	83418
#6	Cyclophosphamidum.ab,kw,ti.	14

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	320628
#8	exp myasthenia gravis/	24040
#9	myasthenia gravis.ab,kw,ti.	19543
#10	gravis.ab,kw,ti.	19570
#11	exp dermatomyositis/	19649
#12	dermatomyositis.ab,kw,ti.	16159
#13	8 or 9 or 10 or 11 or 12	46757
#14	7 and 13	6913
#15	limit 14 to ((meta analysis or "systematic review") and yr="2022 -Current")	74

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees	1457
#2	(azathioprine):ti,ab,kw	3636
#3	(Azathioprinum):ti,ab,kw	1
#4	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees	6742
#5	(cyclophosphamide):ti,ab,kw	13824
#6	(Cyclophosphamidum):ti,ab,kw	3
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	17378
#8	MeSH descriptor: [Myasthenia Gravis] explode all trees	361
#9	(myasthenia gravis):ti,ab,kw	1000
#10	(gravis):ti,ab,kw	1033
#11	MeSH descriptor: [Dermatomyositis] explode all trees	145
#12	(dermatomyositis):ti,ab,kw	445
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1483
#14	#7 AND #13 with Cochrane Library publication date Between Jan 2022 and Nov 2024, in Cochrane Reviews	0

6.2.3. Choroby jelit – wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohn'a

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#18	Search: #13 AND #16 Filters: from 2022/1/8	17
#17	Search: #13 AND #16	128
#16	Search: #14 OR #15	452,710
#15	Search: (((((((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type])])))))))	310,553
#14	Search: (((((((systematic[Title] AND ((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type])])))))))	284,058
#13	Search: #7 AND #12	4,089
#12	Search: #8 OR #9 OR #10 OR #11	128,796
#11	Search: Crohn disease[Title/Abstract]	5,488
#10	Search: Crohn disease[MeSH Terms]	46,522
#9	Search: inflammatory bowel disease[Title/Abstract]	64,063
#8	Search: inflammatory bowel disease[MeSH Terms]	103,249
#7	Search: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	104,842
#6	Search: Cyclophosphamidum[Title/Abstract]	7
#5	Search: cyclophosphamide[Title/Abstract]	56,999
#4	Search: cyclophosphamide[MeSH Terms]	58,431
#3	Search: Azathioprinum[Title/Abstract]	2

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#2	Search: Azathioprine[Title/Abstract]	17,659
#1	Search: azathioprine[MeSH Terms]	15,525

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp azathioprine/	104777
#2	Azathioprine.ab,kw,ti.	29988
#3	Azathioprinum.ab,kw,ti.	2
#4	exp cyclophosphamide/	231958
#5	cyclophosphamide.ab,kw,ti.	83418
#6	Cyclophosphamidum.ab,kw,ti.	14
#7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	320628
#8	exp inflammatory bowel disease/	205382
#9	inflammatory bowel disease.ab,kw,ti.	106340
#10	exp Crohn disease/	113109
#11	Crohn disease.ab,kw,ti.	7363
#12	8 or 9 or 10 or 11	229481
#13	7 and 12	20722
#14	limit 13 to ((meta analysis or "systematic review") and yr="2022 -Current")	180

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees	1457
#2	(azathioprine):ti,ab,kw	3636
#3	(Azathioprinum):ti,ab,kw	1
#4	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees	6742
#5	(cyclophosphamide):ti,ab,kw	13824
#6	(Cyclophosphamidum):ti,ab,kw	3
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	17378
#8	MeSH descriptor: [Inflammatory Bowel Diseases] explode all trees	5005
#9	(inflammatory bowel disease):ti,ab,kw	4951
#10	MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees	2338
#11	(Crohn disease):ti,ab,kw	6267
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	10949
#13	#7 AND #12 with Cochrane Library publication date Between Jan 2022 and Nov 2024, in Cochrane Reviews	2

6.2.4. Choroby wątroby – pierwotna marskość żółciowa wątroby, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, autoimmunologiczne zapalenie wątroby

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#23	Search: #18 AND #21 Filters: from 2022/1/8	3
#22	Search: #18 AND #21	20
#21	Search: #19 OR #20	452,710
#20	Search: (((((((metaanalysis[Title/Abstract]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type]))))))	310,553

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#19	Search: (((((((systematic[Title]) AND ((Review[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])))))))	284,058
#18	Search: #7 AND #17	1,140
#17	Search: #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	25,696
#16	Search: Autoimmune Chronic Hepatiti*[Title/Abstract]	87
#15	Search: autoimmune hepatitis*[Title/Abstract]	7,533
#14	Search: autoimmune hepatitis[MeSH Terms]	4,634
#13	Search: primary biliary cirrhosis[Title/Abstract]	7,906
#12	Search: biliary cirrhosis[Title/Abstract]	9,299
#11	Search: biliary cirrhosis[MeSH Terms]	9,001
#10	Search: Primary Sclerosing Cholangiti*[Title/Abstract]	6,232
#9	Search: Sclerosing Cholangiti*[Title/Abstract]	7,935
#8	Search: sclerosing cholangitis[MeSH Terms]	4,906
#7	Search: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	104,842
#6	Search: Cyclophosphamidum[Title/Abstract]	7
#5	Search: cyclophosphamide[Title/Abstract]	56,999
#4	Search: cyclophosphamide[MeSH Terms]	58,431
#3	Search: Azathioprinum[Title/Abstract]	2
#2	Search: Azathioprine[Title/Abstract]	17,659
#1	Search: azathioprine[MeSH Terms]	15,525

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp azathioprine/	104777
#2	Azathioprine.ab,kw,ti.	29988
#3	Azathioprinum.ab,kw,ti.	2
#4	exp cyclophosphamide/	231958
#5	cyclophosphamide.ab,kw,ti.	83418
#6	Cyclophosphamidum.ab,kw,ti.	14
#7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	320628
#8	exp sclerosing cholangitis/	4508
#9	"Sclerosing Cholangiti*".ab,kw,ti.	12974
#10	"Primary Sclerosing Cholangiti*".ab,kw,ti.	10730
#11	exp biliary cirrhosis/	4240
#12	biliary cirrhosis.ab,kw,ti.	10775
#13	primary biliary cirrhosis.ab,kw,ti.	9326
#14	exp autoimmune hepatitis/	17811
#15	"autoimmune hepatitis*".ab,kw,ti.	13780
#16	"Autoimmune Chronic Hepatiti*".ab,kw,ti.	103
#17	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	41230
#18	7 and 17	4874
#19	limit 18 to ((meta analysis or "systematic review") and yr="2022 -Current")	24

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees	1457
#2	(azathioprine):ti,ab,kw	3636
#3	(Azathioprinum):ti,ab,kw	1
#4	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees	6742

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#5	(cyclophosphamide):ti,ab,kw	13824
#6	(Cyclophosphamidum):ti,ab,kw	3
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	17378
#8	MeSH descriptor: [Cholangitis, Sclerosing] explode all trees	141
#9	(sclerosing cholangitis):ti,ab,kw	429
#10	(Primary Sclerosing Cholangiti*):ti,ab,kw	391
#11	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees	399
#12	(biliary cirrhosis):ti,ab,kw	1255
#13	(primary biliary cirrhosis):ti,ab,kw	1108
#14	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	48
#15	(autoimmune hepatiti*):ti,ab,kw	560
#16	(Autoimmune Chronic Hepatiti*):ti,ab,kw	228
#17	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	2072
#18	#7 AND #17 with Cochrane Library publication date Between Jan 2022 and Nov 2024, in Cochrane Reviews	0

6.2.5. Choroby tarczycy – choroba Gravesa-Basedowa, zapalenie tarczycy typu Hashimoto

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#19	Search: #14 AND #17 Filters: from 2022/1/8	2
#18	Search: #14 AND #17	4
#17	Search: #15 OR #16	452,710
#16	Search: (((((((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type])])))))	310,553
#15	Search: (((((((systematic[Title]) AND ((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type])])))))	284,058
#14	Search: #7 AND #13	219
#13	Search: #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	32,776
#12	Search: Chronic Lymphocytic Thyroiditi*[Title/Abstract]	488
#11	Search: Hashimoto*[Title/Abstract]	9,225
#10	Search: Hashimoto disease[MeSH Terms]	4,557
#9	Search: Graves disease[Title/Abstract]	14,576
#8	Search: Graves disease[MeSH Terms]	19,436
#7	Search: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	104,842
#6	Search: Cyclophosphamidum[Title/Abstract]	7
#5	Search: cyclophosphamide[Title/Abstract]	56,999
#4	Search: cyclophosphamide[MeSH Terms]	58,431
#3	Search: Azathioprinum[Title/Abstract]	2
#2	Search: Azathioprine[Title/Abstract]	17,659
#1	Search: azathioprine[MeSH Terms]	15,525

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp azathioprine/	104777
#2	Azathioprine.ab,kw,ti.	29988
#3	Azathioprinum.ab,kw,ti.	2
#4	exp cyclophosphamide/	231958
#5	cyclophosphamide.ab,kw,ti.	83418

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#6	Cyclophosphamidum.ab,kw,ti.	14
#7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	320628
#8	exp Graves disease/	22826
#9	Graves disease.ab,kw,ti.	17929
#10	exp Hashimoto disease/	16122
#11	"Hashimoto*".ab,kw,ti.	12143
#12	"Chronic Lymphocytic Thyroiditi*".ab,kw,ti.	618
#13	8 or 9 or 10 or 11 or 12	40286
#14	7 and 13	1137
#15	limit 14 to ((meta analysis or "systematic review") and yr="2022 -Current")	16

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees	1457
#2	(azathioprine):ti,ab,kw	3636
#3	(Azathioprinum):ti,ab,kw	1
#4	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees	6742
#5	(cyclophosphamide):ti,ab,kw	13824
#6	(Cyclophosphamidum):ti,ab,kw	3
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	17378
#8	MeSH descriptor: [Graves Disease] explode all trees	602
#9	(Graves disease):ti,ab,kw	929
#10	MeSH descriptor: [Hashimoto Disease] explode all trees	104
#11	(Hashimoto*):ti,ab,kw	333
#12	(Chronic Lymphocytic Thyroiditi*):ti,ab,kw	17
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1278
#14	#7 AND #13 with Cochrane Library publication date Between Jan 2022 and Nov 2024, in Cochrane Reviews	0

6.2.6. Choroby skóry – bielactwo, pęcherzyca

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#18	Search: #13 AND #16 Filters: from 2022/1/8	2
#17	Search: #13 AND #16	13
#16	Search: #14 OR #15	452,710
#15	Search: (((((((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type])])))	310,553
#14	Search: (((((((systematic[Title] AND ((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type])])))	284,058
#13	Search: #7 AND #12	699
#12	Search: #8 OR #9 OR #10 OR #11	22,037
#11	Search: pemphigus*[Title/Abstract]	10,622
#10	Search: pemphigus[MeSH Terms]	9,273
#9	Search: vitiligo[Title/Abstract]	9,603
#8	Search: vitiligo[MeSH Terms]	6,829
#7	Search: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	104,842
#6	Search: Cyclophosphamidum[Title/Abstract]	7
#5	Search: cyclophosphamide[Title/Abstract]	56,999
#4	Search: cyclophosphamide[MeSH Terms]	58,431

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#3	Search: Azathioprinum[Title/Abstract]	2
#2	Search: Azathioprine[Title/Abstract]	17,659
#1	Search: azathioprine[MeSH Terms]	15,525

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp azathioprine/	104777
#2	Azathioprine.ab,kw,ti.	29988
#3	Azathioprinum.ab,kw,ti.	2
#4	exp cyclophosphamide/	231958
#5	cyclophosphamide.ab,kw,ti.	83418
#6	Cyclophosphamidum.ab,kw,ti.	14
#7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	320628
#8	exp vitiligo/	16359
#9	vitiligo.ab,kw,ti.	13058
#10	exp pemphigus/	14437
#11	pemphigus.ab,kw,ti.	10218
#12	8 or 9 or 10 or 11	32561
#13	7 and 12	3139
#14	limit 13 to ((meta analysis or "systematic review") and yr="2022 -Current")	35

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees	1457
#2	(azathioprine):ti,ab,kw	3636
#3	(Azathioprinum):ti,ab,kw	1
#4	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees	6742
#5	(cyclophosphamide):ti,ab,kw	13824
#6	(Cyclophosphamidum):ti,ab,kw	3
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	17378
#8	MeSH descriptor: [Vitiligo] explode all trees	527
#9	(vitiligo):ti,ab,kw	1372
#10	MeSH descriptor: [Pemphigus] explode all trees	113
#11	(pemphigus*):ti,ab,kw	272
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	1642

6.2.7. Choroby hematologiczne – małopłytkowość idiopatyczna, niedokrwistość autoimmunohemolityczna, niedokrwistość złośliwa

Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#32	Search: #27 AND #30 Filters: from 2022/1/8	1
#31	Search: #27 AND #30	5
#30	Search: #28 OR #29	452,710
#29	Search: (((((((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type]))))))	310,553
#28	Search: (((((((systematic[Title] AND ((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type]))))))))	284,058

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#27	Search: #7 AND #26	910
#26	Search: #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	38,878
#25	Search: Acquired Autoimmune Hemolytic Anemia[Title/Abstract]	29
#24	Search: Idiopathic Autoimmune Hemolytic Anemia[Title/Abstract]	46
#23	Search: Cold Antibody Hemolytic Anemia[Title/Abstract]	1
#22	Search: Cold Antibody Disease[Title/Abstract]	1
#21	Search: Cold Agglutinin Disease[Title/Abstract]	629
#20	Search: autoimmune hemolytic anemia[Title/Abstract]	3,870
#19	Search: autoimmune hemolytic anemia[MeSH Terms]	6,619
#18	Search: Addison Anemia[Title/Abstract]	1
#17	Search: Addison's Anemia[Title/Abstract]	4
#16	Search: pernicious anemia[Title/Abstract]	3,132
#15	Search: pernicious anemia[MeSH Terms]	5,753
#14	Search: Autoimmune Thrombocytopenic Purpura[Title/Abstract]	434
#13	Search: Autoimmune Thrombocytopenia[Title/Abstract]	767
#12	Search: Immune Thrombocytopenia[Title/Abstract]	5,570
#11	Search: Immune Thrombocytopenic Purpura[Title/Abstract]	2,510
#10	Search: Idiopathic Thrombocytopenic Purpura[Title/Abstract]	4,681
#9	Search: thrombocytopenic purpura[Title/Abstract]	14,353
#8	Search: thrombocytopenic purpura[MeSH Terms]	18,990
#7	Search: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	104,842
#6	Search: Cyclophosphamidum[Title/Abstract]	7
#5	Search: cyclophosphamide[Title/Abstract]	56,999
#4	Search: cyclophosphamide[MeSH Terms]	58,431
#3	Search: Azathioprinum[Title/Abstract]	2
#2	Search: Azathioprine[Title/Abstract]	17,659
#1	Search: azathioprine[MeSH Terms]	15,525

Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp azathioprine/	104777
#2	Azathioprine.ab,kw,ti.	29988
#3	Azathioprinum.ab,kw,ti.	2
#4	exp cyclophosphamide/	231958
#5	cyclophosphamide.ab,kw,ti.	83418
#6	Cyclophosphamidum.ab,kw,ti.	14
#7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	320628
#8	exp thrombocytopenic purpura/	39533
#9	thrombocytopenic purpura.ab,kw,ti.	16739
#10	Idiopathic Thrombocytopenic Purpura.ab,kw,ti.	4816
#11	Immune Thrombocytopenic Purpura.ab,kw,ti.	3562
#12	Immune Thrombocytopenia.ab,kw,ti.	9301
#13	Autoimmune Thrombocytopenia.ab,kw,ti.	1035
#14	Autoimmune Thrombocytopenic Purpura.ab,kw,ti.	400
#15	exp pernicious anemia/	3577
#16	pernicious anemia.ab,kw,ti.	1859
#17	Addison's Anemia.ab,kw,ti.	2

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#18	Addison Anemia.ab,kw,ti.	0
#19	exp autoimmune hemolytic anemia/	10369
#20	autoimmune hemolytic anemia.ab,kw,ti.	5111
#21	Cold Agglutinin Disease.ab,kw,ti.	876
#22	Cold Antibody Disease.ab,kw,ti.	1
#23	Cold Antibody Hemolytic Anemia.ab,kw,ti.	3
#24	Idiopathic Autoimmune Hemolytic Anemia.ab,kw,ti.	38
#25	Acquired Autoimmune Hemolytic Anemia.ab,kw,ti.	17
#26	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	57713
#27	7 and 26	6170
#28	limit 27 to ((meta analysis or "systematic review") and yr="2022 -Current")	29

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees	1457
#2	(azathioprine):ti,ab,kw	3636
#3	(Azathioprinum):ti,ab,kw	1
#4	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees	6742
#5	(cyclophosphamide):ti,ab,kw	13824
#6	(Cyclophosphamidum):ti,ab,kw	3
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	17378
#8	MeSH descriptor: [Purpura, Thrombocytopenic] explode all trees	536
#9	(thrombocytopenic purpura):ti,ab,kw	1338
#10	(Idiopathic Thrombocytopenic Purpura):ti,ab,kw	905
#11	(Immune Thrombocytopenic Purpura):ti,ab,kw	727
#12	(Immune Thrombocytopenia):ti,ab,kw	1244
#13	(Autoimmune Thrombocytopenia):ti,ab,kw	325
#14	(Autoimmune Thrombocytopenic Purpura):ti,ab,kw	224
#15	MeSH descriptor: [Anemia, Pernicious] explode all trees	20
#16	(pernicious anemia):ti,ab,kw	77
#17	(Addison's Anemia):ti,ab,kw	6
#18	(Addison Anemia):ti,ab,kw	6
#19	MeSH descriptor: [Anemia, Hemolytic, Autoimmune] explode all trees	47
#20	(autoimmune hemolytic anemia):ti,ab,kw	196
#21	(Cold Agglutinin Disease):ti,ab,kw	56
#22	(Cold Antibody Disease):ti,ab,kw	123
#23	(Cold Antibody Hemolytic Anemia):ti,ab,kw	26
#24	(Idiopathic Autoimmune Hemolytic Anemia):ti,ab,kw	30
#25	(Acquired Autoimmune Hemolytic Anemia):ti,ab,kw	12
#26	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	2429
#27	#7 AND #26 with Cochrane Library publication date Between Jan 2022 and Nov 2024, in Cochrane Reviews	0

6.2.8. Choroby metaboliczne – cukrzyca typu 1

Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#20	Search: #15 AND #18 Filters: from 2022/1/8	0

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#19	Search: #15 AND #18	1
#18	Search: #16 OR #17	452,710
#17	Search: (((((((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type]))))))	310,553
#16	Search: (((((((systematic[Title]) AND ((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type]))))))))	284,058
#15	Search: #7 AND #14	491
#14	Search: #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	117,596
#13	Search: IDDM[Title/Abstract]	6,934
#12	Search: Autoimmune Diabetes[Title/Abstract]	3,880
#11	Search: Type I Diabetes*[Title/Abstract]	5,704
#10	Search: Type 1 Diabetes*[Title/Abstract]	55,687
#9	Search: insulin dependent diabetes mellitus[Title/Abstract]	15,971
#8	Search: insulin dependent diabetes mellitus[MeSH Terms]	89,815
#7	Search: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	104,842
#6	Search: Cyclophosphamidum[Title/Abstract]	7
#5	Search: cyclophosphamide[Title/Abstract]	56,999
#4	Search: cyclophosphamide[MeSH Terms]	58,431
#3	Search: Azathioprinum[Title/Abstract]	2
#2	Search: Azathioprine[Title/Abstract]	17,659
#1	Search: azathioprine[MeSH Terms]	15,525

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp azathioprine/	104777
#2	Azathioprine.ab,kw,ti.	29988
#3	Azathioprinum.ab,kw,ti.	2
#4	exp cyclophosphamide/	231958
#5	cyclophosphamide.ab,kw,ti.	83418
#6	Cyclophosphamidum.ab,kw,ti.	14
#7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	320628
#8	exp insulin dependent diabetes mellitus/	145256
#9	insulin dependent diabetes mellitus.ab,kw,ti.	16734
#10	"Type 1 Diabetes*".ab,kw,ti.	89590
#11	"Type I Diabetes*".ab,kw,ti.	7727
#12	Autoimmune Diabetes.ab,kw,ti.	5222
#13	IDDM.ab,kw,ti.	7407
#14	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	171271
#15	7 and 14	1856
#16	limit 15 to ((meta analysis or "systematic review") and yr="2022 -Current")	14

Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees	1457
#2	(azathioprine):ti,ab,kw	3636
#3	(Azathioprinum):ti,ab,kw	1
#4	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees	6742
#5	(cyclophosphamide):ti,ab,kw	13824
#6	(Cyclophosphamidum):ti,ab,kw	3

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	17378
#8	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 1] explode all trees	7717
#9	(insulin dependent diabetes mellitus):ti,ab,kw	29597
#10	(Type 1 Diabetes*):ti,ab,kw	49979
#11	(Type I Diabetes*):ti,ab,kw	7773
#12	(Autoimmune Diabetes):ti,ab,kw	1030
#13	(IDDM):ti,ab,kw	602
#14	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	60018
#15	#7 AND #14 with Cochrane Library publication date Between Jan 2022 and Nov 2024, in Cochrane Reviews	1

6.2.9. Choroby neurologiczne – stwardnienie rozsiane

Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#17	Search: #12 AND #15 Filters: from 2022/1/8	7
#16	Search: #12 AND #15	33
#15	Search: #13 OR #14	452,710
#14	Search: (((((((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type]))))))	310,553
#13	Search: (((((((systematic[Title] AND ((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type]))))))))	284,058
#12	Search: #7 AND #11	1,392
#11	Search: #8 OR #9 OR #10	525,191
#10	Search: MS[Title/Abstract]	473,764
#9	Search: multiple sclerosis[Title/Abstract]	97,988
#8	Search: multiple sclerosis[MeSH Terms]	73,670
#7	Search: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	104,842
#6	Search: Cyclophosphamidum[Title/Abstract]	7
#5	Search: cyclophosphamide[Title/Abstract]	56,999
#4	Search: cyclophosphamide[MeSH Terms]	58,431
#3	Search: Azathioprinum[Title/Abstract]	2
#2	Search: Azathioprine[Title/Abstract]	17,659
#1	Search: azathioprine[MeSH Terms]	15,525

Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp azathioprine/	104777
#2	Azathioprine.ab,kw,ti.	29988
#3	Azathioprinum.ab,kw,ti.	2
#4	exp cyclophosphamide/	231958
#5	cyclophosphamide.ab,kw,ti.	83418
#6	Cyclophosphamidum.ab,kw,ti.	14
#7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	320628
#8	exp multiple sclerosis/	160035
#9	multiple sclerosis.ab,kw,ti.	145715
#10	MS.ab,kw,ti.	595801
#11	8 or 9 or 10	676385
#12	7 and 11	6980
#13	limit 12 to ((meta analysis or "systematic review") and yr="2022 -Current")	65

Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees	1457
#2	(azathioprine):ti,ab,kw	3636
#3	(Azathioprinum):ti,ab,kw	1
#4	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees	6742
#5	(cyclophosphamide):ti,ab,kw	13824
#6	(Cyclophosphamidum):ti,ab,kw	3
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	17378
#8	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	5313
#9	(multiple sclerosis):ti,ab,kw	13380
#10	(MS):ti,ab,kw	24799
#11	#8 OR #9 OR #10	30265
#12	#7 AND #11 with Cochrane Library publication date from Jan 2022 to present, in Cochrane Reviews	3

6.2.10. Choroby układu nerwowego – zespół Guillaina-Barrego

Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#18	Search: #13 AND #16 Filters: from 2022/1/8	2
#17	Search: #13 AND #16	3
#16	Search: #14 OR #15	452,710
#15	Search: (((((((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type]))))))	310,553
#14	Search: (((((((systematic[Title]) AND ((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type]))))))))	284,058
#13	Search: #7 AND #12	87
#12	Search: #8 OR #9 OR #10 OR #11	13,319
#11	Search: Acute Autoimmune Neuropathy[Title/Abstract]	8
#10	Search: Acute Infectious Polyneuritis[Title/Abstract]	12
#9	Search: Guillain Barre syndrome[Title/Abstract]	12,021
#8	Search: Guillain Barre syndrome[MeSH Terms]	6,655
#7	Search: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	104,842
#6	Search: Cyclophosphamidum[Title/Abstract]	7
#5	Search: cyclophosphamide[Title/Abstract]	56,999
#4	Search: cyclophosphamide[MeSH Terms]	58,431
#3	Search: Azathioprinum[Title/Abstract]	2
#2	Search: Azathioprine[Title/Abstract]	17,659
#1	Search: azathioprine[MeSH Terms]	15,525

Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp azathioprine/	104777
#2	Azathioprine.ab,kw,ti.	29988
#3	Azathioprinum.ab,kw,ti.	2
#4	exp cyclophosphamide/	231958
#5	cyclophosphamide.ab,kw,ti.	83418
#6	Cyclophosphamidum.ab,kw,ti.	14
#7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	320628
#8	exp Guillain Barre syndrome/	18594

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#9	Guillain Barre syndrome.ab,kw,ti.	15009
#10	Acute Infectious Polyneuritis.ab,kw,ti.	3
#11	Acute Autoimmune Neuropathy.ab,kw,ti.	7
#12	8 or 9 or 10 or 11	22579
#13	7 and 12	932
#14	limit 13 to ((meta analysis or "systematic review") and yr="2022 -Current")	11

Tabela 33. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees	1457
#2	(azathioprine):ti,ab,kw	3636
#3	(Azathioprinum):ti,ab,kw	1
#4	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees	6742
#5	(cyclophosphamide):ti,ab,kw	13824
#6	(Cyclophosphamidum):ti,ab,kw	3
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	17378
#8	MeSH descriptor: [Guillain-Barre Syndrome] explode all trees	101
#9	(Guillain Barre syndrome):ti,ab,kw	419
#10	(Acute Infectious Polyneuritis):ti,ab,kw	0
#11	(Acute Autoimmune Neuropathy):ti,ab,kw	32
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	443
#13	#7 AND #12 with Cochrane Library publication date Between Jan 2022 and Nov 2024, in Cochrane Reviews	0

6.2.11. Choroby nerek i nadnerczy – choroba Addisona, zespół Goodpasture'a

Tabela 34. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#26	Search: #21 AND #24 Filters: from 2020/1/8	43
#25	Search: #21 AND #24	124
#24	Search: #22 OR #23	452,710
#23	Search: (((((((((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type]))))))))	310,553
#22	Search: (((((((((systematic[Title]) AND ((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type]))))))))	284,058
#21	Search: #7 AND #20	4,337
#20	Search: #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	71,091
#19	Search: Goodpastures Syndrome[Title/Abstract]	887
#18	Search: Lung Purpura with Nephritis[Title/Abstract]	3
#17	Search: Anti-GBM Disease[Title/Abstract]	566
#16	Search: Anti-Glomerular Basement Membrane Disease[Title/Abstract]	370
#15	Search: glomerulonephritis[Title/Abstract]	32,692
#14	Search: glomerulonephritis[MeSH Terms]	53,873
#13	Search: Primary Adrenocortical Insufficiency[Title/Abstract]	107
#12	Search: Addison's Disease[Title/Abstract]	4,123
#11	Search: Primary Hypoadrenalism[Title/Abstract]	25
#10	Search: Primary Adrenal Insufficiency[Title/Abstract]	1,029
#9	Search: Addison disease[Title/Abstract]	365
#8	Search: addison disease[MeSH Terms]	4,973

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#7	Search: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	104,842
#6	Search: Cyclophosphamidum[Title/Abstract]	7
#5	Search: cyclophosphamide[Title/Abstract]	56,999
#4	Search: cyclophosphamide[MeSH Terms]	58,431
#3	Search: Azathioprinum[Title/Abstract]	2
#2	Search: Azathioprine[Title/Abstract]	17,659
#1	Search: azathioprine[MeSH Terms]	15,525

Tabela 35. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp azathioprine/	104777
#2	Azathioprine.ab,kw,ti.	29988
#3	Azathioprinum.ab,kw,ti.	2
#4	exp cyclophosphamide/	231958
#5	cyclophosphamide.ab,kw,ti.	83418
#6	Cyclophosphamidum.ab,kw,ti.	14
#7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	320628
#8	exp addison disease/	4924
#9	addison disease.ab,kw,ti.	499
#10	Primary Adrenal Insufficiency.ab,kw,ti.	1608
#11	Primary Hypoadrenalism.ab,kw,ti.	31
#12	Addison's Disease.ab,kw,ti.	2905
#13	Primary Adrenocortical Insufficiency.ab,kw,ti.	102
#14	exp glomerulonephritis/	62240
#15	glomerulonephritis.ab,kw,ti.	36041
#16	Anti-Glomerular Basement Membrane Disease.ab,kw,ti.	565
#17	Anti-GBM Disease.ab,kw,ti.	957
#18	Lung Purpura with Nephritis.ab,kw,ti.	0
#19	Goodpastures Syndrome.ab,kw,ti.	603
#20	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	75658
#21	7 and 20	10440
#22	limit 21 to ((meta analysis or "systematic review") and yr="2022 -Current")	71

Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees	1457
#2	(azathioprine):ti,ab,kw	3636
#3	(Azathioprinum):ti,ab,kw	1
#4	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees	6742
#5	(cyclophosphamide):ti,ab,kw	13824
#6	(Cyclophosphamidum):ti,ab,kw	3
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	17378
#8	MeSH descriptor: [Addison Disease] explode all trees	70
#9	(addison disease):ti,ab,kw	157
#10	(Primary Adrenal Insufficiency):ti,ab,kw	322
#11	(Primary Hypoadrenalism):ti,ab,kw	4
#12	(Addison's Disease):ti,ab,kw	157
#13	(Primary Adrenocortical Insufficiency):ti,ab,kw	17

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#14	MeSH descriptor: [Glomerulonephritis] explode all trees	1326
#15	(glomerulonephritis):ti,ab,kw	1734
#16	(Anti-Glomerular Basement Membrane Disease):ti,ab,kw	15
#17	(Anti-GBM Disease):ti,ab,kw	14
#18	(Lung Purpura with Nephritis):ti,ab,kw	2
#19	(Goodpastures Syndrome):ti,ab,kw	0
#20	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	2617
#21	#7 AND #20 with Cochrane Library publication date Between Jan 2022 and Nov 2024, in Cochrane Reviews	1

6.2.12. Choroby żołądka – autoimmunologiczne zapalenia błony śluzowej żołądka

Tabela 37. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#17	Search: #13 AND #16	0
#16	Search: #14 OR #15	452,710
#15	Search: (((((((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type])])))))	310,553
#14	Search: (((((((systematic[Title]) AND ((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type])])))))	284,058
#13	Search: #7 AND #12	43
#12	Search: #8 OR #11	23,159
#11	Search: #9 AND #10	1,493
#10	Search: autoimmun*[Title/Abstract]	232,502
#9	Search: gastriti*[Title/Abstract]	26,236
#8	Search: gastritis[MeSH Terms]	22,507
#7	Search: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	104,842
#6	Search: Cyclophosphamidum[Title/Abstract]	7
#5	Search: cyclophosphamide[Title/Abstract]	56,999
#4	Search: cyclophosphamide[MeSH Terms]	58,431
#3	Search: Azathioprinum[Title/Abstract]	2
#2	Search: Azathioprine[Title/Abstract]	17,659
#1	Search: azathioprine[MeSH Terms]	15,525

Tabela 38. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp azathioprine/	104777
#2	Azathioprine.ab,kw,ti.	29988
#3	Azathioprinum.ab,kw,ti.	2
#4	exp cyclophosphamide/	231958
#5	cyclophosphamide.ab,kw,ti.	83418
#6	Cyclophosphamidum.ab,kw,ti.	14
#7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	320628
#8	exp gastritis/	80702
#9	"gastriti*".ab,kw,ti.	34006
#10	"autoimmun*".ab,kw,ti.	336157
#11	9 and 10	2544
#12	8 or 11	81010
#13	7 and 12	1806

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#14	limit 13 to ((meta analysis or "systematic review") and yr="2022 -Current")	18

Tabela 39. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees	1457
#2	(azathioprine):ti,ab,kw	3636
#3	(Azathioprinum):ti,ab,kw	1
#4	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees	6742
#5	(cyclophosphamide):ti,ab,kw	13824
#6	(Cyclophosphamidum):ti,ab,kw	3
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	17378
#8	MeSH descriptor: [Gastritis] explode all trees	869
#9	(gastriti*):ti,ab,kw	3150
#10	(autoimmun*):ti,ab,kw	7306
#11	#9 AND #10	45
#12	#8 OR #11	905
#13	#7 AND #12 with Cochrane Library publication date Between Jan 2022 and Nov 2024, in Cochrane Reviews	0