



## **Agencja Oceny Technologii Medycznych**

### **Wydział Obsługi Rady Przejrzystości**

#### **Budezonid, mesalazyna, tioguanina w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych:**

- **mikroskopowe zapalenie jelita (budezonid, mesalazyna)**
  - **uchyłkowa choroba jelit (mesalazyna)**
- **choroba Leśniowskiego-Crohna w przypadku gdy terapia konwencjonalnymi tiopurynami jest niemożliwa (tioguanina)**
- **wrzodziejące zapalenie jelita grubego w przypadku gdy terapia konwencjonalnymi tiopurynami jest niemożliwa (tioguanina)**

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego

Raport Nr: AOTM-RK-434-8/2014

Warszawa, styczeń 2015 r.

Zastosowane skróty:

**6-MMPR** – 6-merkaptopurynowy rybonukleotyd

**6-MP** – 6-merkaptopuryna

**6-TGN** – 6-tioguaninonukleotyd

**ACTH** – hormon adrenokortykotropowy

**AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych

**ATC** – ang. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* – system klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej

**AZA** – azatiopryna

**BSPGHAN** – British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

**CAS** – oznaczenie numeryczne przypisane substancji chemicznej przez amerykańską organizację Chemical Abstracts Service

**CDAI** – wskaźnik aktywności choroby Crohna (Crohn's Disease Activity Index)

**ChLC** – choroba Leśniowskiego-Crohna

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**cm** – centymetr

**CMV** – wirus cytomegalii

**CRP** – białko C-reaktywne

**d** – doba

**dz** – dziennie

**ECCO** – European Crohn's and Colitis Organization

**ESPGHAN** – European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

**g** – gram

**GKS** – glikokortykosteroid

**Hb** – hemoglobina

**IBS** – zaburzenia czynnościowe jelit

**ICD10** – (ang. *10th revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) 10 rewizja Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych

**IgA** – immunoglobulina typu A

**IgG** – immunoglobulina typu G

**kaps.** – kapsułka

**kcal** – kaloria

**kg** – kilogram

**kJ** – kilodżul

**m.c.** – masa ciała

**mg** – miligram

**ml** – mililitr

**MZ** – Ministerstwo Zdrowia

**MZ** – Ministerstwo Zdrowia

**n.d.** – nie dotyczy

**NASPGHAN** – North America Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

**NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia

**NICE** – National Institute for Health and Clinical Excellence

**NLPZ** – niesteroidowy lek przeciwzapalny

**NNT** – liczba pacjentów, których trzeba poddać interwencji, aby zapobiec 1 niekorzystnemu punktowi końcowemu

**NRH** – (ang. Nodular regenerative hyperplasia) guzkowy przerost regeneracyjny wątroby

**OB** – odczyn Biernackiego

**OR** – *ang. odds ratio*, iloraz szans

**p.o.** – łac. *per os* – doustnie

**pANCA** – autoprzeciwciała przeciwko okołojądrowemu antygenowi granulocytów

**PCDAI** – pediatryczny wskaźnik aktywności choroby Crohna (Pediatric Crohn's Activity Index)

**r.ż.** – rok życia

**RCT** – randomizowane badanie kontrolne (randomized controlled trial)

**RK** – Rada Konsultacyjna

**Rp** – na receptę

**RP** – Rada Przejrzystości

**RR** – ryzyko względne (relative risk)

**sasz.** – saszetka

**SUDD** – (ang. symptomatic uncomplicated diverticular disease) symptomatyczna, niepowikłana choroba uchyłkowa jelit

**szt.** – sztuka

**tabl.** – tabletki

**ustawa o refundacji** – ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej** – ustawa z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).

**WGO** – World Gastroenterology Organization

**WMD** – średnia ważona różnic (*weighed mean difference*)

**WZJG** – wrzodziejące zapalenie jelita grubego

## Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku .....	5
2.	Problem decyzyjny .....	6
2.1.	Problem zdrowotny .....	6
2.1.1.	Mikroskopowe zapalenie jelita .....	6
2.1.2.	Uchyłkowa choroba jelit .....	7
2.1.3.	Choroba Leśniowskiego-Crohna .....	9
2.1.4.	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego .....	10
2.2.	Interwencje wnioskowane i komparatory .....	12
2.2.1.	Interwencja wnioskowana .....	12
2.2.2.	Wskazania zarejestrowane .....	14
2.2.3.	Komparatory .....	14
2.2.4.	Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję .....	16
2.2.5.	Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	16
2.2.6.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną .....	16
3.	Opinie ekspertów .....	17
4.	Rekomendacje kliniczne i refundacyjne .....	18
4.1.	Rekomendacje kliniczne – podsumowanie .....	18
4.1.1.	Mikroskopowe zapalenie jelita .....	19
4.1.2.	Choroba uchyłkowa jelit .....	20
4.1.3.	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego i choroba Leśniowskiego-Crohna .....	22
4.2.	Podsumowanie rekomendacji klinicznych .....	23
5.	Analiza kliniczna .....	24
5.1.	Metodologia analizy klinicznej .....	24
5.1.1.	Mikroskopowe zapalenie jelita (budezonid) .....	26
5.1.2.	Mikroskopowe zapalenie jelita (mesalazyna) .....	29
5.1.3.	Uchyłkowa choroba jelit (mesalazyna) .....	30
5.1.4.	Choroba Leśniowskiego-Crohna – w przypadku, gdy terapia konwencjonalnymi tiopurynami jest niemożliwa i wrzodziejące zapalenie jelita grubego – w przypadku, gdy terapia konwencjonalnymi tiopurynami jest niemożliwa (tioguanina) .....	38
5.2.	Bezpieczeństwo – informacje dodatkowe .....	41
5.3.	Podsumowanie analizy klinicznej .....	43
6.	Analiza ekonomiczna .....	43
7.	Ocena wpływu na budżet płatnika publicznego .....	47
7.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	47
7.2.	Oszacowanie kosztów stosowania ocenianych technologii .....	48
8.	Podsumowanie – kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	49
9.	Piśmiennictwo .....	53
	Załącznik 1. Strategie przeszkiwania .....	57

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

18.12.2014 r., 29.12.2014 r.  
MZ-PLA-4610-474/ISU/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

- m kroskopowe zapalenie jelita (budezonid, mesalazyna)
- uchyłkowa choroba jelit (mesalazyna)
- choroba Leśniowskiego-Crohna w przypadku gdy terapia konwencjonalnymi tiopurynami jest niemożliwa (tioguanina)
- wrzodzące zapalenie jelita grubego – w przypadku gdy terapia konwencjonalnymi tiopurynami jest niemożliwa (tioguanina)

*Typ zlecenia: Zlecenie na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w związku z art. 31 n pkt 5 oraz 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)*

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- 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:

### Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, Kod EAN

Asamax 250, tabl. dojel., 250 mg, 100 tabl., 5909991084011

Asamax 500, tabl. dojel., 500 mg, 100 tabl., 5909991084110

Entocort, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg, 100 kaps., 5909990430314

Lanvis, tabl., 40 mg, 25 tabl., 5909990185214

Pentasa, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 1 g, 50 sasz., 5909990855315

Pentasa, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg, 100 tabl., 5909990662111

Salofalk 250, tabl. dojel., 250 mg, 50 tabl., 5909990400010

Salofalk 500, tabl. dojel., 500 mg, 50 tabl., 5909990400119

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Nazwa leku	Podmiot odpowiedzialny
Asamax	Astellas Pharma Sp. Z o.o
Entocort	AstraZeneca AB
Lanvis	Excella GmbH, GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.
Pentasa	Ferring GmbH
Salofalk	Dr. Falk Pharma GmbH

## 2. Problem decyzyjny

W dniu 18.12.2014 r. wpłynęło do Agencji zlecenie Ministra Zdrowia pismem z dnia 18.12.2014 r., znak MZ-PLA-4610-474/ISU/14, dotyczące przygotowania opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych w zakresiewskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 roku, Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.). W piśmie MZ-PLA-4610-474/ISU/14 zawarto wskazówkę, że za formalną datę wpłynięcia zlecenia należy przyjąć 29 grudnia 2014, a opinię wydać do 12 stycznia 2015 r.

Niniejsze opracowanie dotyczy zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków w następujących wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych:

- mikroskopowe zapalenie jelita (budezonid, mesalazyna)
- uchyłkowa choroba jelit (mesalazyna)
- choroba Leśniowskiego-Crohna – w przypadku gdy terapia konwencjonalnymi tiopurynami jest niemożliwa (tioguanina)
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego – w przypadku gdy terapia konwencjonalnymi tiopurynami jest niemożliwa (tioguanina).

### 2.1. Problem zdrowotny

#### 2.1.1. Mikroskopowe zapalenie jelita

Mikroskopowe zapalenia jelita grubego to choroby o nieznannej etiologii odznaczające się obecnością charakterystycznych zmian mikroskopowych bez zmian makroskopowych (endoskopowych) i radiologicznych. Do mikroskopowych zapaleń jelita grubego należą: zapalenie kolagenowe i zapalenie limfocytowe.

#### Epidemiologia

Nie ma danych polskich. Pod koniec lat 90. XX w. zapadalność na zapalenie kolagenowe i limfocytowe wynosiła w Szwecji po 6/100 000/rok. Wśród chorych z zapaleniem kolagenowym przeważają kobiety w wieku >60 lat. Zapalenie limfocytowe występuje u osób w podobnym wieku i z podobną częstością u obu płci.

#### Obraz kliniczny

Objawy:

- wodnista biegunka – wypróżnienia są obfite, ale rzadko dochodzi do odwodnienia
- kurczowy ból brzucha
- nadmiar gazów jelitowych
- zmniejszenie masy ciała (śr. o ~ 5 kg).

Obu postaciom zapalenia jelita grubego mogą towarzyszyć inne choroby: zapalenie stawów, celiakia, ChLC, WZJG, choroby układowe (reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, twardzina, zespół Sjogrena) oraz łuszczyca zapalenie wątroby i cukrzyca.

#### Rozpoznanie

Podstawą rozpoznania jest obraz histologiczny, gdyż rutynowe badania laboratoryjne oraz badania radiologiczne jelita cienkiego i grubego nie wykazują zmian. Nie stwierdza się także nieprawidłowości w badaniu endoskopowym jelita grubego, chociaż sporadycznie opisywano niewielki obrzęk, obszary przekrwienia i wybroczyny w błonie śluzowej. W czasie kolonoskopii obowiązuje pobranie wycinków z prawej połowy okrężnicy.

W badaniu histologicznym główną cechą kolagenowego zapalenia jelita grubego jest pogrubienie warstwy kolagenu u podstawy komórek nabłonka. Pogrubienie dochodzi do 15–60  $\mu\text{m}$  (norma <10  $\mu\text{m}$ ) i jest dobrze widoczne w preparatach histologicznych barwionych hematoksyliną i eozyną. Mimo to nie jest ono łatwe do wykazania, ponieważ w jelicie występuje ogniskowo (w okrężnicy jest widoczne częściej niż w odbytnicy).

Zapalenie limfocytowe charakteryzuje się przede wszystkim zwiększoną liczbą limfocytów śród nabłonkowych – głównie komórek T CD8+ (norma <20 limfocytów na 100 komórek nabłonkowych). W obu chorobach w blaszce właściwej błony śluzowej występuje umiarkowany naciek limfocytów i plazmacytów.

Rozpoznanie różnicowe:

- IBS – cechami odróżniającymi ten zespół są młodszy wiek chorych i zmienny rytm wypróżnień, a nie tylko wodnista biegunka
- nietolerancja laktozy
- nadużywanie leków przeczyszczających
- skrobiawica
- nowotwory hormonalne czynne
- zaburzenia krążenia kwasów żółciowych

### Leczenie

- kolagenowe zapalenie okrężnicy
- pochodne kwasu 5-aminosalicylowego (sulfasalazyna lub mesalazyna)
- budezonid 9 mg/d *p.o.* przez 6–8 tygodni
- inne GKS (np. prednizon) *p.o.*
- antybiotyki (metronidazol, erytromycyna) oraz preparaty bizmutu są tylko częściowo skuteczne
- cholestyramina – u niektórych chorych działa przeciwbiegunkowo
- loperamid – hamuje biegunkę, jeśli jest podawany w większych dawkach (4 mg jednorazowo)

W cięższych przypadkach, opornych na farmakoterapię, zaleca się leczenie operacyjne, polegające na wyłonieniu jelita krętego.

Limfocytowe zapalenie jelit: Doświadczenie w leczeniu tej choroby jest mniejsze. U większości chorych można uzyskać poprawę, stosując sulfasalazynę i budezonid lub prednizon. Nie stosuje się leczenia operacyjnego.

Źródło: Dąbrowski 2011, Szczeklik 2012

### Liczebność populacji

Tabela 1. Oszacowania populacji wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Stanowisko
Prof. dr hab. Grażyna Rydzewska	Zapadalność: : Brak informacji w otrzymanej opinii eksperckiej Chorobowość: ok. 20 tys. osób Liczba/odsetek osób stosujących mesalazynę: 90% Liczba/odsetek osób stosujących budezonid: 60%

#### 2.1.2. Uchyłkowa choroba jelit

Uchyłki nabyte jelita grubego są drobnymi przepuklinami błony śluzowej przez błonę mięśniową okrężnicy (uchyłki rzekome).

Uchyłki wrodzone, będące uwypukleniami ściany jelita, przypominającymi kieszonki, występują rzadko i mają małe znaczenie praktyczne; są to przeważnie pojedyncze uchyłki kątnicy.

### Epidemiologia

Uchyłki pojawiają się w 5. lub późniejszych dekadach życia i należą do najczęstszych chorób u ludzi – mogą dotyczyć aż 1/3 populacji po 60 r.ż.

Rozpowszechnienie względem wieku:

- Wiek 40 lat: 5%
- Wiek 60 lat: 30%
- Wiek 80: 65%

Rozpowszechnienie względem płci:

- < 50 r.ż.: częstsze u mężczyzn
- 50–70 r.ż.: nieznaczna przewaga kobiet
- 70 r.ż.: częstsze u kobiet

Choroba uchyłkowa jelit jest częstsza u osób starszych, jedynie 2–5% przypadków dotyczy osób poniżej 40 r.ż. W młodszych grupach wiekowych uchyłkowość objawia się częściej u mężczyzn, a otyłość stanowi główny czynnik ryzyka (obecny w 84–96% przypadków). Uchyłki są głównie zlokalizowane w esicy i/lub okrężnicy zstępującej.

### Obraz kliniczny

Uchyłki jelita grubego przebiegają najczęściej bez żadnych objawów i są wykrywane przypadkowo podczas badań diagnostycznych wykonywanych z innego wskazania. Taką bezobjawową postać kliniczną choroby nazywa się chorobą uchyłkowością okrężnicy (*diverticulosis coli*).

Tylko w 20–30% przypadków występują objawy. Do najczęstszych należą ból w lewym dolnym kwadrancie brzucha i zmiana rytmu wypróżnień. Często bólowi brzucha towarzyszą wzdęcie i zaparcie albo zaparcie naprzemienne z biegunką. Zdarzają się też objawy sugerujące niedrożność (przemijające zatrzymanie wypróżnień i gazów). Te wszystkie objawowe postaci choroby nazywa się chorobą uchyłkową okrężnicy.

### Diagnostyka

W wykrywaniu uchyłków jelita grubego **kontrastowy wlew doodbytniczy** jest badaniem o większej czułości niż **kolonoskopia**. Oba badania są przeciwwskazane u chorych z ostrym zapaleniem uchyłków. Najważniejszym badaniem obrazowym w rozpoznawaniu zapalenia uchyłków i jego powikłań jest **TK jamy brzusznej i miednicy mniejszej**. Umożliwia ona uwidocznienie pogrubienia ściany okrężnicy, stwierdzenie nacieku zapalnego w tkance tłuszczowej i wykrycie ropnia. Do identyfikacji zbiorników ropy wykorzystuje się też USG, a do ustalenia źródła krwawienia w okrężnicy – badania naczyniowe lub izotopowe.

### Kryteria rozpoznania

O rozpoznaniu decydują wyniki badań obrazowych – kontrastowy wlew doodbytniczy, TK lub kolonoskopia.

### Rozpoznanie różnicowe:

- Zaburzenia czynnościowe jelit (IBS)
- Rak jelita grubego
- Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC)
- Niedokrwienne zapalenie okrężnicy
- Infekcyjne zapalenie jelit
- Niektóre choroby ginekologiczne (rak jajnika, choroba zapalenia narządów miednicy mniejszej)
- Zapalenie pęcherza moczowego.

### Leczenie

Niepowikłaną chorobę uchyłkową leczy się ambulatoryjnie. Zaleca się zwiększenie spożycia błonnika pokarmowego, np. w postaci otrąb (początkowo 1–2 łyżek stołowych dziennie, co tydzień dawkę można zwiększać o 2 łyżki, dochodząc do 5–6 łyżek dziennie). Dodatkowo okresowe (co miesiąc przez 7 dni) stosowanie niewchłanialnego antybiotyku – rifaksyminy 400 mg 2 x dz. – powoduje poprawę objawową i zmniejszenie częstości powikłań.

Stosuje się też leki rozkurczowe (drotaweryna 40–80 mg 3 x dz.) i przeciwcholinergiczne (bromek oksyfenonium 10 mg 3 x dz.), choć ich skuteczność nie została udokumentowana.

Źródło: Dąbrowski 2011, Szczeklik 2012



## Liczebność populacji

Tabela 2. Oszacowania populacji wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Stanowisko
Prof. dr hab. Grażyna Rydzewska	Zapadalność: – 5% populacji w wieku 40 lat ma stwierdzone uchyłki – 30% populacji w wieku 60 lat ma stwierdzone uchyłki – 50–65% populacji w wieku 80 lat ma stwierdzone uchyłki – 10% z w/w osób ma objawy choroby uchyłkowej Liczba/odsetek osób stosujących mesalazynę: Mniej niż 10% pacjentów z uchyłkami jelita grubego

### 2.1.3. Choroba Leśniowskiego-Crohna

Choroba Leśniowskiego i Crohna (ChLC) jest pełnościennym, przeważnie ziarniniakowym zapaleniem, które może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego od jamy ustnej aż do odbytu. Na świecie używa się nazwy „choroba Crohna” bez względu na lokalizację zmian. W Polsce używamy nazwy „choroba Leśniowskiego i Crohna” przede wszystkim w odniesieniu do zmian w jelicie cienkim.

#### Epidemiologia

ChLC, podobnie jak WZJG, występuje przede wszystkim w wysoko rozwiniętych krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej. Zapadalność w krajach Unii Europejskiej wynosi 5/100 000/rok. Wydaje się, że ChLC występuje rzadziej niż WZJG. Chorują głównie osoby w wieku 15–25 lat, z niewielką przewagą płci żeńskiej.

#### Obraz kliniczny

Choroba cechuje się niecharakterystycznymi objawami takimi jak: stany gorączkowe, brak łaknienia, osłabienie, uczucie wyczerpania. Często obserwuje się utratę masy ciała oraz bóle brzucha, u około 1/3 pacjentów zlokalizowane w prawym dole biodrowym. Do charakterystycznych objawów należą zmiany okołoodbytnicze (przetoki). Choroba może rozpoczynać się w jamie ustnej. Chorobie Leśniowskiego-Crohna mogą towarzyszyć inne choroby o charakterze autoagresyjnym, np. stawowe (*arthritis*), oczne (*uveitis*), skórne (*erythema nodosum*). Rozpoznanie choroby Leśniowskiego-Crohna jest często opóźnione – mylone z *anorexia nervosa*, czy z tzw. kolagenozami.

#### Diagnostyka

Rozpoznanie choroby Leśniowskiego-Crohna jest często opóźnione – mylone z *anorexia nervosa*, czy z tzw. kolagenozami.

Rozpoznanie opiera się na obrazie klinicznym, radiologicznym, endoskopowym i histologicznym. W ocenie przebiegu choroby, efektywności leczenia pomocne są różne skale, np. wg Hyamsa w modyfikacji Ryżki.

Ważne miejsce zajmuje ocena stanu rozwoju dziecka (jego odżywienia), w tym wskaźnik Cole'a.

Z badań laboratoryjnych należy wymienić:

- Ocenę aktywności procesu zapalnego (OB, leukocytoza, CRP, alfa-1-glikoproteiny – seromukoid, wydalanie alfa-1-antytrypsyny w kale i kaloprotektyny).
- Ocenę stanu odżywienia (hemoglobina (Hb), albuminy, prealbuminy, stężenie witamin, pierwiastków śladowych itd.)
- Ocenę czynności jelita krętego (cholesterol, kwasy żółciowe, kwas foliowy, witamina B<sub>12</sub>).

W badaniu radiologicznym stwierdza się zwłaszcza w ileum terminale, zgrubienia błony śluzowej i podśluzowej, głębokie owrzodzenia i szczeliny (tzw. Spicule), przetoki międzypętłowe lub zewnętrzne, obraz brukowania, odcinki usztywnień jelita i przewężień.

Badanie USG pozwala na wykazanie pogrubienia ściany jelita, obecności ropni w jamie brzusznej; jest również pomocne w monitorowaniu leczenia.

Endoskopia wskazuje w 20% zmiany zapalne w tzw. Prostnicy (rektoskopia), obrzęk i granulację błony śluzowej, owrzodzenia z tworzeniem głębokich szczelin. Zmiany mają charakter odcinkowy głównie w okolicy krętniczo-kątniczej. Z czasem dochodzi do wytworzenia polipów rzekomych. Charakterystyczne są zniekształcenie jelit, zwężenia i przetoki. W około 50% stwierdza się histologiczne zmiany zapalne. Charakterystyczne są ziarniniaki z komórkami nabłonkowymi.

## Leczenie

### Leczenie dietetyczne

W okresie remisji, w zależności od stopnia niedożywienia dziecka, podaż energii powinna wynosić od 100 do 150 kcal (419–628 kJ)/kg m.c., a białka 1,5–3,0 g/kg m.c. Przy objawach zapalenia jelita, zespołu złego wchłaniania i niedożywienia dodatkowo rozważa się stosowanie diet polimerycznych, bezresztkowych, a nawet żywienia pozajelitowego. Wykazano skuteczność stosowania probiotyków w zapobieganiu nawrotom choroby oraz w leczeniu stanów zapalnych uchyłków.

### Farmakoterapia

Podstawowym lekiem jest sulfalazyna w dawce 40–60 mg/kg m.c./dobę. W razie jej nietolerancji należy podać mesalazynę. Dodatkowo stosuje się: metronidazol (20 mg/kg mc./dobę), glikokortykosteroidy (1–2 mg/kg mc., 60 mg/dobę). W przypadkach o ciężkim przebiegu stosuje się hydrokortyzon dożylnie 10 mg/kg mc. lub w zapaleniach umiarkowanych we wlewkach doodbytniczych (25–100 mg). Wskazaniami do stosowania kortykosteroidów w chorobie Leśniowskiego-Crohna są: rozległe zajęcie jelita cienkiego, nawroty pooperacyjne, powikłania. Steroidy nowej generacji (budezonid, beklometazon) podawane doodbytniczo mają tylko działanie miejscowe, pozbawione są ujemnych ogólnych działań steroidów. Leki immunosupresyjne (azatioporyna, metotrekstat i cyklosporyna) stosowane są u opornych na steroidy lub z powikłaniami posteroidiowymi.

### Leczenie chirurgiczne

Wskazaniem do leczenia chirurgicznego są: przetoki, ropnie i zwężenia, znaczne niedożywienie.

Źródło: Dąbrowski 2011, Szczeklik 2012, Kubicka 2008

## 2.1.4. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) jest rozpoznawalnym nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w części przypadków do powstania owrzodzeń.

### Epidemiologia

Choroba występuje na całym świecie, jest jednak znacznie częstsza u rasy białej i w rozwiniętych krajach Europy i Ameryki Północnej. Zapadalność wynosi w Europie 10/100 000/rok. Szczyt zachorowalności przypada na wiek 20–40 lat. U 15% choroba nieswoistego zapalenia jelit (do którego włączamy prócz WZJG także chorobę Leśniowskiego-Crohna), charakteryzująca się stanem zapalnym o nierozpoznanej do końca etiopatogenezie, a prowadząca w konsekwencji do niedożywienia, rozpoczyna się w okresie dziecięcym.

### Obraz kliniczny

Zmiany w WZJG mogą być ograniczone do odbytnicy lub szerzą się proksymalnie w sposób ciągły, obejmując część lub całą okrężnicę, a niekiedy nawet dalszy odcinek jelita krętego.

Pierwszymi, a zarazem najczęstszymi objawami są biegunka i domieszka krwi w kale. W aktywnym zapaleniu całej okrężnicy krwawienie jest znaczne, a liczba wypróżnień może sięgać 20 na dobę. Często występuje osłabienie i zmniejszenie masy ciała. U chorych ze zmianami ograniczonymi do odbytnicy rytm wypróżnień może być prawidłowy, a nawet występuje zaparcie. Jedynym objawem choroby jest wówczas krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego.

Stan przedmiotowy większości chorych jest dobry. W cięższych przypadkach mogą być obecne cechy odwodnienia, tachykardia, obrzęki oraz rozlana lub miejscowa bolesność uciskowa jamy brzusznej, a także gorączka. Ponadto badanie przedmiotowe może ujawnić objawy powikłań jelitowych lub pozajelitowych.

WZJG jest chorobą przewlekłą, przebiegającą najczęściej pod postacią ostrych rzutów trwających kilka tygodni do kilku miesięcy, przedzielonych okresami pełnej remisji. Często trudno uchwycić przyczyny nawrotów. Mogą nimi być stres psychiczny, zmiany w sposobie odżywiania, leki przeciwbólowe (zwłaszcza niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSLPZ)), zakażenia jelitowe oraz innych narządów leczone antybiotykami. Największe znaczenie mają zakażenia *Clostridium difficile* i wirusem cytomegalii (CMV). Choroba ma cięższy przebieg u młodszych pacjentów (<40 r.ż.), a także u tych, u których pierwszy rzut był ciężki lub zmiana obejmowała całą okrężnicę.

### Diagnostyka

#### Badania laboratoryjne

Nie istnieją nieprawidłowości swoiste dla WZJG, niemniej jednak w aktywnej fazie choroby można stwierdzić:

- cechy stanu zapalnego (zwiększone stężenie CRP, OB., nadpłytkowość oraz leukocytozę),
- niedokrwistość, hipalbuminemię i zaburzenia elektrolitowe – w cięższym przebiegu,
- autoprzeciwciała przeciwko okołojądrowemu antygenowi granulocytów (pANCA) – obecne u ~ 60% chorych; mogą mieć znaczenie w różnicowaniu z ChLC.

#### RTG przeglądowy jamy brzusznej

W cięższych rzutach choroby może ujawnić się ostre rozdęcie okrężnicy, które należy rozpoznać, gdy średnica okrężnicy poprzecznej w płaszczyźnie pośrodkowej wynosi > 6cm.

#### Kontrastowy wlew doodbytniczy

We wczesnej fazie choroby ujawnia ziarnistość i płytkie owrzodzenia błony śluzowej. W późniejszej fazie obserwuje się polipy rzekome. W przewlekłej postaci choroby występuje zanik haustracji i skrócenie jelita (obraz rury).

U 15–20% chorych z zajęciem całej okrężnicy nieprawidłowy jest również obraz końcowego odcinka jelita krętego. Zastawka krętniczo-kątnicza jest otwarta, światło jelita poszerzone, a błona śluzowa wygładzona.

Przeciwskazaniem do badania jest ciężki rzut choroby, gdyż w takich przypadkach może ono spowodować rozdęcie okrężnicy.

#### Inne badania kontrastowe

Tomografia komputerowa, stosowana w przypadku przeciwskazania do wlewu kontrastowego. Ujawnia pogrubienie ściany jelita oraz zanik haustracji.

#### Endoskopia

W aktywnej fazie choroby błona śluzowa jest zaczerwieniona, ziarnista, obrzęknięta, matowa i krucha. Siatka naczyń krwionośnych jest niewidoczna. W ciężkich postaciach występują owrzodzenia i polipy zapalne, a w świetle jelita obecne są śluz, ropa, krew. W długotrwałej chorobie widoczne jest zwężenie dalszego odcinka jelita grubego. W okresie remisji obraz błony śluzowej może być prawidłowy. Badanie endoskopowe jest przede wszystkim potrzebne do oceny zakresu zmian, różnicowania z ChLC oraz do nadzoru onkologicznego.

#### Badanie histologiczne wycinka błony śluzowej

Obraz histologiczny będzie zależny od fazy choroby. Wyróżnia się obraz w fazie aktywnej, fazie gojenia oraz remisji.

Zwykle rozpoznanie ustala się na podstawie:

- obrazu endoskopowego jelita grubego
- wyniku badania histopatologicznego wycinku błony śluzowej.

Klasyfikacja ciężkości rzutów choroby oparta jest na kryteriach Truelove'a i Wittsa.

Ze względu na klasyfikację i rozległość WZJG dzieli się na:

- zapalenie odbytnicy (nieprzechodzące na okrężnicę esowatą),
- postać lewostronną/dystalną (zajęcie jelita grubego dystalnie od zgięcia śledzionowego okrężnicy),
- postać rozległą (zajęte długie odcinki jelita grubego, w tym proksymalnie od zgięcia śledzionowego, zajęcie całego jelita grubego).

Rozpoznanie WZJG wśród dzieci należy przede wszystkim różnicować z zakażeniami bakteryjnymi, pasożytniczym, z biegunkami po antybiotykach, polipami jelita grubego, zespołem jelit drażliwego oraz chorobami prowadzącymi do zespołu złego wchłaniania.

## Leczenie

### Leczenie dietetyczne

W okresie remisji, w zależności od stopnia niedożywienia dziecka, podaż energii powinna wynosić od 100 do 150 kcal (419–628 kJ)/kg m.c., a białka 1,5–3,0 g/kg m.c. Przy objawach zapalenia jelita, zespołu złego wchłaniania i niedożywienia dodatkowo rozważa się stosowanie diet polimerycznych, bezresztkowych, a nawet żywienia pozajelitowego. Wykazano skuteczność stosowania probiotyków w zapobieganiu nawrotom choroby oraz w leczeniu stanów zapalnych uchyłków.

## Farmakoterapia

Podstawowym lekiem jest sulfalazyna w dawce 40–60 mg/kg m.c./dobę. W razie jej nietolerancji należy podać mesalazynę. Dodatkowo stosuje się: metronidazol, glikokortykosteroidy. W przypadkach o ciężkim przebiegu stosuje się hydrokortyzon dożylnie lub w zapaleniach umiarkowanych we wlewkach doodbytniczych.

## Leczenie chirurgiczne

Wskazania do kolektomii: brak efektów leczenia w ciągu 12 miesięcy, zahamowanie wzrostu i dojrzewania, utrzymywanie się choroby powyżej 10 lat i/lub dysplazja komórkowa w badaniu histopatologicznym. W okresie ostrym choroby kolektomię zaleca się gdy występuje masywny krwotok, perforacja jelita lub przebieg jest piorunujący (brak efektu leczniczego w ciągu 5 dni).

Źródło: Dąbrowski 2011, Szczeklik 2012, Kubicka 2008

## 2.2. Interwencje wnioskowane i komparatory

### 2.2.1. Interwencja wnioskowana

#### Mesalazyna

Antiphlogisticum nonsteroidum, (ATC: A 07 EC; Kwas 5-amino-2-hydroksybenzoesowy, 5-ASA, MAS, CAS: 89-57-6)

Synonimy: 5-Aminosalicylic acid, Aridum metaminosalicylicum, Rsalamine, Mesalamine, Mesalazinum

#### Działanie

Mesalazyna jest pochodną kwasu salicylowego z grupą aminową w położeniu 5, w odróżnieniu od kwasu p-aminosalicylowego (PAS), który ma grupę aminową w położeniu 4 i jest stosowany w gruźlicy. Mechanizm działania mesalazyny nie został dokładnie poznany, wydaje się jednak, że polega na hamowaniu syntezy prostaglandyny PGE<sub>2</sub>, prostacykliny PGI<sub>2</sub> i tromboksanu A<sub>2</sub> w błonie śluzowej jelita grubego. Doustne preparaty mesalazyny przeznaczone dla chorych na wrzodziejąco-krwotoczne zapalenie jelit są przygotowywane w taki sposób, że mesalazyna uwalnia się dopiero w końcowym odcinku jelita cienkiego i w okrężnicy, gdzie tylko w niewielkim stopniu jest wchłaniana do krążenia ogólnego. Stężenie leku w surowicy jest małe. Mesalazyna działa miejscowo i jest wydalana głównie z kałem. Zarówno po podaniu doustnym, jak i doodbytniczym (w postaci wlewu) najwyżej 10–30% dawki dobowej znajduje się w moczu zbieranym przez 24 h. Acetylacja, która nie podlega kontroli genetycznej i jest nieodwracalna, zachodzi w ścianie jelita, podczas wchłaniania leku do krwi, oraz w wątrobie. Metabolity są wydalane gł. z moczem. Okres półtrwania mesalazyny wynosi 1 h, a okres połowicznej eliminacji 0,5–1,5 h. Mesalazyna w 40% wiąże się z białkami krwi. Okres półtrwania metabolitów wynosi 5–10 h i w 80% wiążą się one z białkami krwi

#### Dawkowanie

Dawka początkowa zwykle wynosi 2,4 g na 24 h w dawkach podzielonych. W leczeniu podtrzymującym stosuje się 1,2–2,4 g na 24 h. Tabletki powinny się przyjmować na godzinę przed jedzeniem. Mesalazyna może być podawana w postaci czopków w dawce 0,75–1,5 g na 24 h w dawkach podzielonych, oraz we wlewkach doodbytniczych 1–4 g przed snem.

**Tabela 3. Wykaz produktów leczniczych zawierających mesalazynę, dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (opracowanie własne na podstawie Załącznika do obwieszczenia Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 21 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2014 r., poz. 45))**

Nazwa produktu leczniczego	Skład	Postać farmaceutyczna	Dawka	Wielkość opakowania	Kat. dost.	Wytwórca
Asamax 250	Mesalazinum	tabletki dojelitowe	250 mg	100 tabl.	Rp	Astellas Pharma Sp. Z o.o.
Asamax 500		tabletki dojelitowe	500 mg	100 tabl.	Rp	Astellas Pharma Sp. Z o.o.
Pentasa		tabletki o przedłużonym uwalnianiu	500 mg	100 tabl. w blisterach, 100 tabl. w fiolce	Rp	Ferring GmbH
Pentasa		granulat o przedłużonym uwalnianiu	1 g	50 sasz.	Rp	Ferring GmbH
Salofalk 250		tabletki dojelitowe	250 mg	50 tabl., 100 tabl.	Rp	Dr. Fa k Pharma GmbH

Nazwa produktu leczniczego	Skład	Postać farmaceutyczna	Dawka	Wielkość opakowania	Kat. dost.	Wytwórca
Salofalk 500		tabletki dojelitowe	500 mg	50 tabl., 100 tabl.	Rp	Dr. Fa k Pharma GmbH

Kat. dost. – kategoria dostarczenia, Rp – na receptę, tabl. – tabletki, sasz. – saszetka, g – gram, mg – miligram

### Budezonid

Antiallergicum, Antiasthmaticum, Antiphlogisticum steroidum, Hormonum sii/e analogum; (ATC: A 07 EA, D 07 AC, R 01 AD, R 03 BA; (11  $\beta$ , 16 $\alpha$ )-16,17-[Butylideno-bis(oksy)]-11,21-dihydroksypregna-1,4-dieno-3,20-dion; S 1320, CAS: 51333-22-3 (11  $\beta$ ,16  $\alpha$ ), CAS: 51372-28-2 (11  $\beta$ ,16  $\alpha$ (S)), CAS: 51372-29-3 (11  $\beta$ ,16  $\alpha$ (R)))

Synonimy: Budesonidum, Budesónida

### Działanie

Niehalogenowy glikokortykosteroid o silnym działaniu glikokortykoidowym i niewielkim mineralokortykoidowym. W badaniach na zwierzętach wykazano, że w porównaniu do kortyzolu posiada około 200-krotnie większe powinowactwo do receptora glikokortykoidowego i około 1000-krotnie silniejsze miejscowe działanie przeciwzapalne. Budezonid jest mieszaniną dwóch diastereoizomerów: 22R i 22S. Budezonid 22R ma dwukrotnie silniejsze działanie przeciwzapalne, dwukrotnie większą objętość dystrybucji i dwukrotnie większy klirens osoczowy, co prawdopodobnie jest spowodowane jego większą lipofilnością. Całkowitą biodostępność budezonidu ocenia się na około 6%, w 85–90% wiąże się z białkami osocza. Po przeniknięciu do krążenia układowego mw. w 85–95% jest metabolizowany do nieczynnych pochodnych podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Czas półtrwania oceniany jest na 2–4 h. Pierwsze efekty leczenia mogą być widoczne już po 2–8 dniach, ale niekiedy pełne działanie kliniczne rozwija się w ciągu 4–6 tygodniach regularnego stosowania.

### Dawkowanie

W chorobie Crohna dorosłym doustnie zwykle 9 mg (3 kaps.) 1 raz na dobę, rano przed śniadaniem przez okres do 8 tygodni, następnie 6 mg (2 kaps.) na dobę. Kapsułki połykać w całości, popijając wodą.

**Tabela 4. Wykaz produktów leczniczych zawierających budezonid, dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (opracowanie własne na podstawie Załącznika do obwieszczenia Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 21 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2014 r., poz. 45))**

Nazwa produktu leczniczego	Skład	Postać farmaceutyczna	Dawka	Wielkość opakowania	Kat. dost.	Wytwórca
Entocort	Budesonidum	kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde	3 mg	100 kaps.	Rp	AstraZeneca AB

Kat. dost. – kategoria dostarczenia, Rp – na receptę, kaps. – kapsułka, mg – miligram

### Tioguanina

Antileucaemicum, Cytostaticum; (ATC: L 01 BB, 2-Amino-1,7-dihydro-6H-puryno-6-tion, 2-A minopuryno-6-tiol; 6-TG, NSC 752, WR1141, CAS: 154-42-7, CAS: 5580-O3-0 (półwodzian))

Synonimy: Thioguanine, Tioguanina, Tioguaninum

### Działanie

Cytostatyk o działaniu antymetabolicznym. Działa głównie w fazie S cyklu komórkowego. Blokuje powstawanie 5-fosforybozylaminy, hamując w ten sposób syntezę puryn na bardzo wczesnym etapie. Hamuje także jeden z końcowych etapów syntezy DNA i RNA – przemianę kwasu inozynowego w AMP i GMP poprzez zablokowanie dehydrogenaz monofosforanu inozyny. W wątrobie ulega konwersji do czynnej postaci – kwasu 6-tioguanylowego. Niecałkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego (w 30–50%). Po podaniu doustnym maksimum stężenie we krwi uzyskuje po 6–8 h. Eliminacja tioguaniny z organizmu przebiega dwufazowo; okres półtrwania I fazy wynosi 0,5–3 h, II fazy – 6–29 h. W ciągu 24 h jest wydalane z moczem ok. 40–75% podanej dawki, głównie w postaci nieczynnych metabolitów.

### Wskazania

Tioguanina jest stosowana w chemioterapii ostrej białaczki szpikowej, ostrej białaczki limfoblastycznej.

## Dawkowanie

Doustnie. Początkowo: dorośli – zazwyczaj 100–200 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę w 1–2 dawkach przez 5–20 dni; dzieci – dawki są zbliżone do dawek stosowanych u dorosłych, jednak w niektórych schematach leczenia stosowano mniejsze dawki (60–75 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę). Leczenie podtrzymujące: dorośli i dzieci – 60–200 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę. Lek można podawać w sposób ciągły lub z okresowymi przerwami. W przypadku zaburzeń czynności wątroby i nerek konieczne jest zmniejszenie dawki leku. Podczas leczenia kontrolować obraz morfologiczny krwi oraz czynność wątroby i nerek.

Tabela 5. Wykaz produktów leczniczych zawierających tioguaninę, dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (opracowanie własne na podstawie Załącznika do obwieszczenia Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 21 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2014 r., poz. 45))

Nazwa produktu leczniczego	Skład	Postać farmaceutyczna	Dawka	Wielkość opakowania	Kat. dost.	Wytwórca
Lanvis	Tioguaninum	tabletki	40 mg	25 tabl.	Rp	Excella GmbH GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.

Kat. dost. – kategoria dostarczenia, Rp – na receptę, tabl. – tabletki, mg – miligram

## 2.2.2. Wskazania zarejestrowane

## Mesalazyna

- wrzodząco-krwotoczne zapalenie jelita grubego (w leczeniu ostrych rzutów oraz w podtrzymaniu remisji)
- choroba Leśniowskiego-Crohna (w leczeniu ostrych rzutów)

## Budezonid

- astma przewlekła u dorosłych i dzieci
- ciężka postać przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) z częstymi zaostrzeniami
- alergiczny nieżyt nosa
- choroba Crohna o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu obejmującej jelito kręte lub okrężnicę wstępującą

## Tioguanina

- nowotwory złośliwe

Źródło: Chwalibogowska-Podlowska 2009

## 2.2.3. Komparatory

Tabela 6. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Ekspert	Stanowisko
Prof. dr hab. Grażyna Rydzewska	<p><b>Mikroskopowe zapalenie jelita</b>            Mesalazyna– Brak innej możliwości leczenia, zalecane dawkowanie: 2 x 1,5 – 2 g            Budezonid– Brak innej możliwości leczenia, zalecane dawkowanie: 9 mg przez 2 miesiące, następnie 6 mg przez 2 miesiące, następnie 3 mg przez 2 miesiące, po całkowitym ustąpieniu objawów należy odstawić</p> <p><b>Choroba uchyłkowa jelit</b>            Mesalazyna – Brak innej możliwości leczenia przewlekłego, zalecane dawkowanie: 2 x 1g, ewentualnie 2 x 1,5 – 2 g</p>

Opinia eksperta różni się od odnalezionych przez analityków AOTM informacji na podstawie przeglądu literatury, analitycy opracowali w formie tabeli obecnie stosowane alternatywne świadczenia w omawianych wskazaniach.

Tabela 7. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu – opracowanie analityków AOTM

Jednostka chorobowa	Leczenie dietetyczne	Farmakoterapia	Leczenie chirurgiczne
Wrzodzące zapalenie jelita	W okresie remisji, w zależności od stopnia niedożywienia dziecka, podaż energii powinna wynosić od	Sulfasalazyna (w dawce 40–60 mg/kg m.c./dobę). Mesalazyna (w razie nietolerancji sulfasalazyny)	Wskazania do kolektomii: brak efektów leczenia w

Jednostka chorobowa	Leczenie dietetyczne	Farmakoterapia	Leczenie chirurgiczne
grubego	100 do 150 kcal (419–628 kJ)/kg m.c., a białka 1,5–3,0 g/kg m.c. Przy objawach zapalenia jelita, zespołu złego wchłaniania Uchyłki jelita grubego i niedożywienia dodatkowo rozważa się stosowanie diet polimerycznych, bezreszkowych, a nawet żywienia pozajelitowego. Wykazano skuteczność stosowania probiotyków w zapobieganiu nawrotom choroby oraz w leczeniu stanów zapalnych uchyłków.	Metronidazol GI kokortykosteroidy Hydrokortyzon dożylnie lub w zapaleniach umiarkowanych we wlewkach doodbytniczych (w przypadkach o ciężkim przebiegu)	ciągu 12 miesięcy, zahamowanie wzrostu i dojrzewania, utrzymywanie się choroby powyżej 10 lat i/lub dysplazja komórkowa w badaniu histopatologicznym. W okresie ostrym choroby kolektomię zaleca się, gdy występuje masywny krwotok, perforacja jelita lub przebieg jest piorunujący (brak efektu leczniczego w ciągu 5 dni).
Choroba Crohna	W okresie remisji, w zależności od stopnia niedożywienia dziecka, podaż energii powinna wynosić od 100 do 150 kcal (419–628 kJ)/kg m.c., a białka 1,5–3,0 g/kg m.c. Przy objawach zapalenia jelita, zespołu złego wchłaniania i niedożywienia dodatkowo rozważa się stosowanie diet polimerycznych, bezreszkowych, a nawet żywienia pozajelitowego.	Sulfasalazyna (w dawce 40–60 mg/kg m.c./dobę) Mesalazyna (w razie nietolerancji sulfasalazyny) Metronidazol (20 mg/kg mc./dobę), GI kokortykosteroidy (1–2 mg/kg mc., 60 mg/dobę). Hydrokortyzon dożylnie 10 mg/kg mc. lub w zapaleniach umiarkowanych we wlewkach doodbytniczych (25–100 mg) (w przypadkach o ciężkim przebiegu) Budezonid, beklometazon (steroidy nowej generacji) podawane doodbytniczo mają tylko działanie miejscowe, pozbawione są ujemnych ogólnych działań steroidów. Azatiopryna, metotreksat i cyklosporyna (leki immunosupresyjne) stosowane są u opornych na steroidy lub z powikłaniami posteroïdowymi.	Wskazaniem do leczenia chirurgicznego są: przetoki, ropnie i zwężenia, znaczne niedożywienie.
Uchyłki jelita grubego	Niepowikłaną chorobę uchyłkową leczy się ambulatoryjnie. Zaleca się zwiększenie spożycia błonnika pokarmowego, np. w postaci otrąb (początkowo 1–2 łyżek stołowych dziennie, co tydzień dawkę można zwiększać o 2 łyżki, dochodząc do 5–6 łyżek dziennie). Dodatkowo okresowe (co miesiąc przez 7 dni) stosowanie niewchłanialnego antybiotyku – rifaksyminy 400 mg 2xdz. – powoduje poprawę objawową i zmniejszenie częstości powikłań.	Stosuje się leki rozkurczowe (drotaweryna 40–80 mg 3 x dz.) i przeciwcholinergiczne (bromek oksyfenonium 10 mg 3 x dz.), choć ich skuteczność nie została udokumentowana.	
Uchyłki jelita cienkiego: Przypadkowo stwierdzony, bezobjawowy uchyłek Meckla Objawowy uchyłek Meckla	Nie ma ustalonych zasad postępowania.	Nie ma ustalonych zasad postępowania.	Nie ma ustalonych zasad postępowania.  Leczenie operacyjne.
Mikroskopowe zapalenie jelita: kolagenowe zapalenie jelita	-	Pochodne kwasu 5-ASA (sulfasalazyna lub mesalazyna) Budezonid 9 mg/d p.o. przez 6–8 tygodni Inne GKS (np. prednizon) p.o. Antybiotyki (metronidazol, erytromycyna) oraz preparaty bizmutu są tylko częściowo skuteczne Cholestyramina – u niektórych chorych działa przeciwbiegunkowo Loperamid – hamuje biegunkę, jeśli jest podawany w większych dawkach (4 mg jednorazowo)	W cięższych przypadkach, opornych na farmakoterapię, zaleca się leczenie operacyjne, polegające na wyłonieniu jelita krętego.
Mikroskopowe zapalenie jelita: limfocytowe	-	U większości chorych można uzyskać poprawę, stosując sulfasalazynę i budezonid lub prednizon.	Nie stosuje się leczenia operacyjnego.

Jednostka chorobowa	Leczenie dietetyczne	Farmakoterapia	Leczenie chirurgiczne
zapalenie jelita			

Źródło: opracowanie własne na podstawie Szczeklik 2012

#### 2.2.4. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

Tabela 8. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

Ekspert	Stanowisko
Prof. dr hab. Grażyna Rydzewska	<b>Mikroskopowe zapalenie jelita</b> Mesalazyna – Brak innej możliwości leczenia Budezonid – Brak innej możliwości leczenia <b>Choroba uchyłkowa jelit</b> Mesalazyna – Brak innej możliwości leczenia przewlekłego

#### 2.2.5. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tabela 9. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Ekspert	Stanowisko
Prof. dr hab. Grażyna Rydzewska	<b>Mikroskopowe zapalenie jelita</b> Mesalazyna – Brak innej możliwości leczenia Budezonid – Brak innej możliwości leczenia <b>Choroba uchyłkowa jelit</b> Mesalazyna – Brak innej możliwości leczenia przewlekłego

#### 2.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Zestawienie dotychczasowych stanowisk i uchwał Rady Przejrzystości dla tematów, które merytorycznie wiążą się z dokonywaną oceną przedstawia poniższa tabela.

Tabela 10. Uchwały i stanowiska Rady Konsultacyjnej, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Uchwała / Stanowisko Rady Przejrzystości	Treść
Opinia Rady Przejrzystości nr 285/2013 z dnia 21 października 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: budezonid, sulfasalazyna, tioguanina we wskazaniach: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	Rada uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną sulfasalazyna we wskazaniu wrzodziejące zapalenie jelita grubego, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Jednocześnie Rada uważa za niezasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: sulfasalazyna we wskazaniu: choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci, oraz budezonid we wskazaniu: choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci do 8 roku życia, tioguanina we wskazaniach: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. <b>Uzasadnienie:</b> Istnieje tylko jedno randomizowane badanie podwójnie zaślepienie, o wysokiej jakości, badające efektywność kliniczną sulfasalazyny w chorobie WZJG u dzieci. Sulfasalazyna, choć efektywna w leczeniu WZJG, wykazała minimalną efektywność w utrzymaniu remisji choroby Crohna. Obecnie nie istnieją przekonujące dowody naukowe, które w sposób jednoznaczny popierają stosowanie kwasów aminosalicylowych u dzieci w chorobie Crohna. Rada nie znalazła wiarygodnych dowodów naukowych, uzasadniających finansowanie budezonidu i tioguaniny we wskazaniach odmiennych niż określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Substancje te nie są również zalecane w tych wskazaniach przez międzynarodowe towarzystwa naukowe.
Opinia Rady Przejrzystości nr 280/2013 z dnia 30 września 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje:	Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje: mesalazyna i budezonid, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w charakterystyce produktu leczniczego tj.: stosowanie mesalazyny w zapaleniu jelita grubego u dzieci do 6 r.ż. (ograniczonym jedynie do choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego), w m kroskopowym zapaleniu jelita; stosowanie budezonidu w m kroskopowym zapaleniu jelita. Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje: mesalazyna i sulfasalazyna, w zakresie wskazań do stosowania lub



Uchwała / Stanowisko Rady Przejrzystości	Treść
mesalazyna, sulfasalazyna, budezonid w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	<p>dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w charakterystyce produktu leczniczego tj.: stosowanie mesalazyny w chorobie uchyłkowej jelit; stosowanie sulfasalazyny w mikroskopowym zapaleniu jelita, chorobie uchyłkowej jelit.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Skuteczność mesalazyny w indukcji remisji w nieswoistym zapaleniu jelita grubego u dzieci (chorobie Crohna i wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego) potwierdzono w randomizowanym badaniu klinicznym. Podawanie mesalazyny jest rekomendowane m.in. przez National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Europejską Organizację ds. Choroby Crohna i Zapalenia Jelita oraz Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii Dziecięcej, Hepatologii i Żywienia.</p> <p>Skuteczność mesalazyny w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelita wykazano w badaniu klinicznym i badaniach retrospektywnych. Mesalazyna może stanowić alternatywę terapeutyczną, gdy inne metody leczenia okażą się niewystarczająco skuteczne. Jest interwencją rekomendowaną w wytycznych postępowania klinicznego w Polsce.</p> <p>Skuteczność mesalazyny w leczeniu i utrzymaniu remisji choroby uchyłkowej jelit potwierdzono w kilkunastu badaniach klinicznych i kilku badaniach prospektywnych. Jest interwencją rekomendowaną w wytycznych postępowania klinicznego w Polsce.</p> <p>Stosowanie budezonidu w mikroskopowym zapaleniu jelita jest terapią z wyboru. Jest jedyną metodą leczenia tej choroby, która została dokładnie przebadana w randomizowanych badaniach kontrolowanych. Jest interwencją rekomendowaną w wytycznych postępowania klinicznego w Polsce i przez konsultantów duńskich.</p> <p>Nie odnaleziono żadnych badań wtórnych, które dotyczyłyby stosowania sulfasalazyny w chorobie uchyłkowej jelit.</p> <p>Efektywność kliniczna sulfasalazyny w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelit opiera się na badaniach retrospektywnych o słabej jakości. W badaniach udowodniono skuteczność sulfasalazyny u części pacjentów.</p> <p>Stosowaniu sulfasalazyny często towarzyszą działania niepożądane.</p>

### 3. Opinie ekspertów

Tabela 11. Opinie polskich ekspertów, własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych.

Ekspert	Stanowisko
Prof. dr hab. Grażyna Rydzewska	<p><b>Mikroskopowe zapalenie jelita</b></p> <p>Mesalazyna: Leczenie mesalazyną mikroskopowego zapalenia jelit POWINNO być refundowane, leczenie trwa wiele miesięcy i brak refundacji sprawia, iż pacjenci ci nie są w stanie aktywnie uczestniczyć w normalnym życiu.</p> <p>Budezonid: Popieram finansowanie leczenia budezonidem w grupie chorych z potwierdzonym mikroskopowym zapaleniem jelit.</p> <p>Nie ma innych alternatyw dotyczących takiego postępowania, brak refundacji pozostawi tą grupę chorych bez możliwości leczenia.</p>
	<p><b>Choroba uchyłkowa jelit</b></p> <p>Mesalazyna: Uważam za zasadne stosowanie (i refundację) mesalazyny w przewlekłym leczeniu objawowej choroby uchyłkowej</p>

Tabela 12. Opinie polskich ekspertów, argumenty za finansowaniem ocenianych technologii ze środków publicznych.

Ekspert	Stanowisko
Prof. dr hab. Grażyna Rydzewska	<p><b>Mikroskopowe zapalenie jelita</b></p> <p>Mesalazyna: Jest to trzecia, niedawno wyodrębniona postać nieswoistych zapaleń jelit, z konkretnie określonymi kryteriami w badaniu mikroskopowym oraz objawami pod postacią wodnistej biegunki, utraty masy ciała, bólów brzucha. Podobnie jak w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz choroby Leśniowskiego-Crohna w leczeniu stosuje się mesalazynę. Podstawowym argumentem logicznym poza badaniami jest też fakt iż zapalenie mikroskopowe jest jednostką chorobową, która często „przechodzi” w inne postaci NZJ tak więc etiopatogeneza i leczenie jest takie samo. Poza tym poza budezonidem, który jest przedmiotem tej samej opinii brak jest innego leczenia w tej chorobie..</p> <p>Budezonid: Budezonid zgodnie z wytycznymi jest podstawowym wyborem w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelit, podobnie jak w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Standardem jest leczenie do 6 miesięcy.</p> <p>Poza mesalazyną nie ma innego alternatywnego leczenia.</p>
	<p><b>Choroba uchyłkowa jelit</b></p> <p>Mesalazyna: jw.</p>

Tabela 13. Opinie polskich ekspertów, argumenty przeciw finansowaniu ocenianych technologii ze środków publicznych.

Ekspert	Stanowisko
Prof. dr hab. Grażyna Rydzewska	<p><b>Mikroskopowe zapalenie jelita</b></p> <p>Mesalazyna: Brak argumentów – leczenie mesalazyną od lat jest leczeniem podstawowym, stosowanym przewlekle w czasie około i powyżej 6 miesięcy.</p> <p>Budezonid: Wszystkie standardy dotyczące leczenia zapaleń mikroskopowych jelit stawiają ten lek na pierwszym</p>

Ekspert	Stanowisko
	<p>miejsu, nie widzę argumentów przeciw finansowaniu takiego leczenia.</p> <p><b>Choroba uchyłkowa jelit</b>            Mesalazyna: Brak argumentów – leczenie mesalazyną od lat jest leczeniem podstawowym, stosowanym przewlekłe w czasie około i powyżej 6 miesięcy</p>

## 4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

### 4.1. Rekomendacje kliniczne – podsumowanie

W dniu 30 grudnia 2014 roku przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach internetowych następujących organizacji międzynarodowych zajmujących się ochroną zdrowia:

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

Przeszukano strony internetowe następujących polskich i zagranicznych organizacji zajmujących się tematyką gastroenterologiczną:

- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii,
- Association of National European and Mediterranean Societies of Gastroenterology
- European Associate for Gastroenterology and Endoscopy
- The European Association for the Study of the Liver
- European Pancreatic Club
- The European Society of Gastrointestinal Endoscopy
- European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
- International Society of Digestive Surgery
- European Society of Clinical Pharmacy
- European Crohn's and Colitis Organization
- European Helicobacter Study Group
- European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology
- European Society of Neurogastroenterology and Motility
- European Society for Primary Care Gastroenterology
- American Gastroenterological Association

#### 4.1.1. Mikroskopowe zapalenie jelita

Odnaleziono jedną rekomendację kliniczną dotyczącą leczenia mikroskopowego zapalenia jelita, w której odniesiono się do stosowania budezonidu.

##### Opinia European Microscopic Colitis Group (Munch 2012)

Publikacja stanowi przegląd literaturowy i przedstawia stanowisko Europejskiej Grupy Mikroskopowego Zapalenia Jelita.

Autorzy wskazują, że przy wyborze metody leczenia mikroskopowego zapalenia jelit powinno brać się pod uwagę stopień zaawansowania choroby, wpływ na jakość życia pacjenta i dostępność dowodów z randomizowanych badań klinicznych.

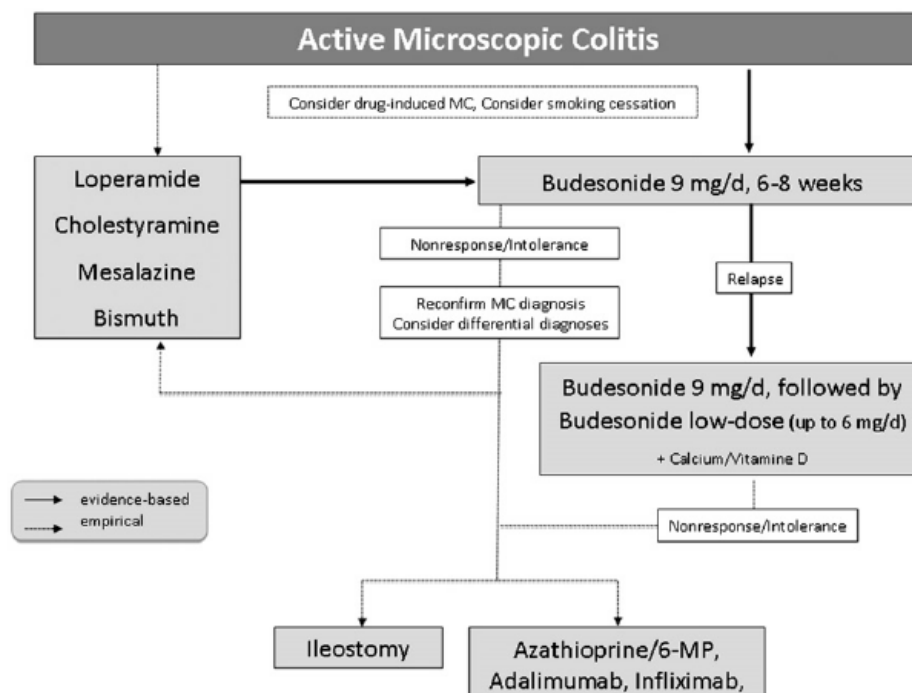
Budezonid jest wskazany jako jedyny lek, którego skuteczność udowodniono w randomizowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną. Większość pacjentów odpowiedziała na terapię budezonidem i wykazała poprawę z zakresie jakości życia.

W przypadku nawrotu choroby budezonid może być zastosowany ponownie w ramach terapii pulsacyjnej lub niskodawkowej terapii ciągłej.

U pacjentów, którzy nie reagują na budezonid, leki alternatywne, takie jak cholestyramina, mesalazyna, aminosalicylany lub bizmut mogą być stosowane, jeśli objawy są łagodne.

Obecnie nie ma dowodów naukowych potwierdzających skuteczność, azatiopryny/6-merkaptopuryny lub przeciwciał anti-TNF- $\alpha$ . Opisy przypadków sugerują, że AZA/6-MP lub TNF- $\alpha$ -blokery mogą być rozpatrywane w poszczególnych przypadkach. Leczenie chirurgiczne powinno być traktowane jako ostateczność u pacjentów opornych na istniejące terapie lekowe.

Rysunek 1. Schemat leczenia mikroskopowego zapalenia jelita



##### Dania, Stanowisko konsultantów krajowych w dziedzinie gastroenterologii 2008

Przedstawione praktyczne wytyczne zostały określone na podstawie przeglądu literatury, z określoną strategią wyszukiwania.

Stosowanie budezonidu uznane jest za skuteczne, jeśli kontynuowane przez minimalny czas 8 tygodni. Leki przeciwzapalne, jak np. salicylany, są obecnie stosowane w praktyce.

#### 4.1.2. Choroba uchyłkowa jelit

##### **Danish Surgical Society 2013 (Christian Andersen 2013)**

Odnaleziona rekomendacja nie uwzględnia stosowania mesalazyny w uchyłkowym zapaleniu jelit.

##### **National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2013**

Nie rekomenduje się stosowania aminosalicylanów, np. mesalazyny w leczeniu objawów choroby uchyłkowej jelit ze względu na brak wystarczającej ilości dowodów naukowych. Podstawy tej rekomendacji opierają się na wskazanym dowodzie naukowym: Humes, D., Simpson, J. and Spiller, R. (2007) Colonic diverticular disease. Clinical Evidence. BMJ Publishing Group Limited. [www.clinicalevidence.com](http://www.clinicalevidence.com)

##### **National Diverticulitis Study Group Position Paper 2008 (NDSG 2008)**

Stanowisko eksperckie dotyczy m.in. stosowania mesalazyny w chorobie uchyłkowej jelit.

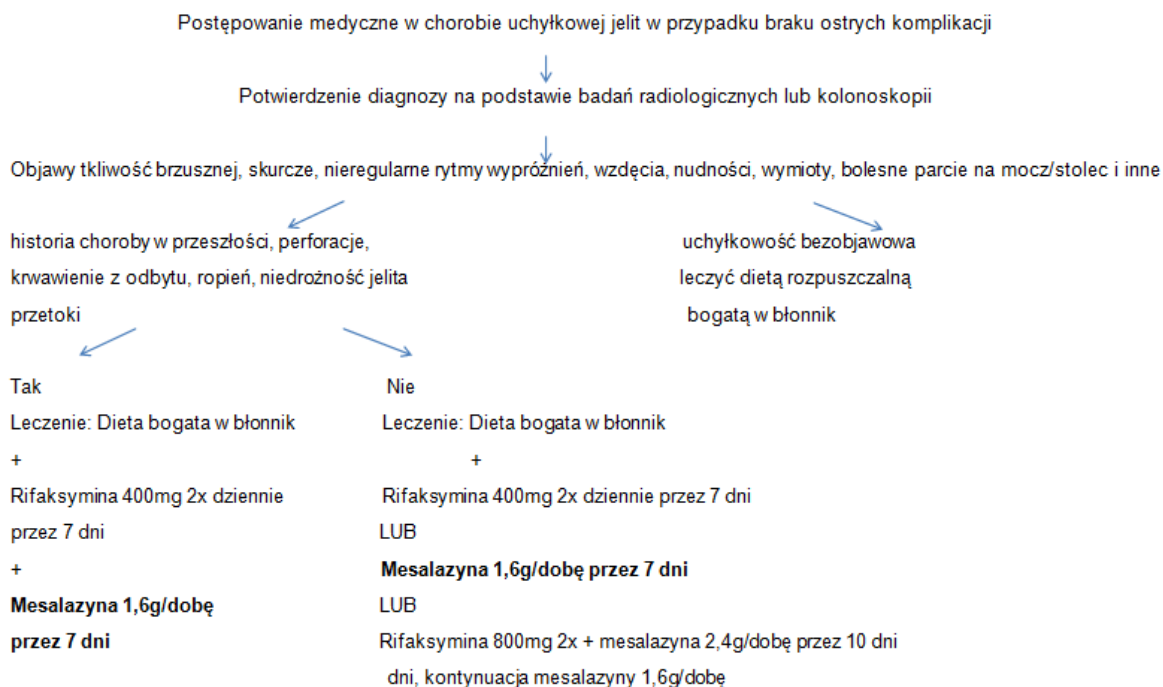
Stanowisko eksperckie zostało przyjęte na podstawie odnalezionych przez autorów dowodów naukowych. Ustalono pięciostopniową skalę dowodów oraz określono typy/rodzaje dowodów naukowych (1 stopień obejmował przeglądy systematyczne randomizowanych badań kontrolnych lub indywidualne RCT, 2 stopień obejmował przeglądy systematyczne badań kohortowych lub pierwotne badania kohortowe lub wyniki badań, 3 stopień obejmował przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub pierwotne badania kliniczno-kontrolne, 4 stopień obejmował odnalezione opisy przypadków, natomiast ostatni 5 stopień obejmował swoim zakresem odnalezione opinie eksperckie).

Odnaleziono 6 badań, które dotyczyły stosowania mesalazyny w chorobie uchyłkowej jelit. Badanie opisane przez Trespi 1997 pokazało, że pacjenci leczeni przez kolejnych 8 tygodni ampicylina, rifaksymina i mesalazyna łatwiej pozostawali bezobjawowi i rzadziej doświadczali mikrokrwawień podczas 4-letniej obserwacji. W badaniu Tursi 2007 wykazano, że ciężkość przebiegu objawów choroby, rytm wypróżnień i nawrót choroby uchyłkowej jelit u pacjentów stosujących mesalazynę z rifaksymina znacznie się poprawił w stosunku do pacjentów stosujących wyłącznie rifaksyminę. Ci sami autorzy w innym badaniu otwartym potwierdzili efektywność terapii mesalazyną i rifaksymina w łagodzeniu objawów w niepowikłanej chorobie uchyłkowej jelit. W innym odnalezionym badaniu Di Maro 2003 oceniono przydatność samej mesalazyny w objawowej chorobie uchyłkowej jelit i wywnioskowano, że terapia samą mesalazyną okazała się bardzo efektywna w utrzymywaniu remisji i zapobieganiu chorobie uchyłkowej i lepsza od rifaksyminy w polepszeniu wyników globalnych. Wnioski te, zostały powtórzone w odnalezionym badaniu Comparato 2007. W kolejnym opublikowanym badaniu Tursi 2007 wykazano, że codzienne stosowanie mesalazyny jest bardziej efektywne niż stosowanie cykliczne w utrzymywaniu remisji choroby w nawracającej, niepowikłanej uchyłkowatości jelit.

Na tej podstawie autorzy wystosowali dwie rekomendacje dotyczące stosowania mesalazyny oraz zaprezentowali podparty naukowo algorytm leczenia choroby uchyłkowej jelit.

Rekomendacja 1 stopnia: Na podstawie odnalezionych dowodów badań na łącznej grupie ponad 600 pacjentów wnioskuje się, że łączona terapia mesalazyną oraz rifaksymina przewyższa terapię wyłącznie rifaksymina w poprawie ciężkości przebiegu objawów, rytmów wypróżnień i w zapobieganiu nawrotów choroby u pacjentów z powikłaną chorobą uchyłkową jelit.

Rekomendacja 2 stopnia: Na podstawie odnalezionych dowodów stwierdza się, że mesalazyna może być równie efektywna jak rifaksymina w poprawie objawów choroby i zapobieganiu powikłaniom u pacjentów z objawową, niepowikłaną uchyłkowatością jelit. Codzienne zażywanie mesalazyny wydaje się przewyższać terapię cykliczną w kontroli objawów i utrzymaniu remisji w niepowikłanej, objawowej chorobie uchyłkowej jelit. Dane dotyczące stosowania wyłącznie samej mesalazyny nie są wystarczające.

**Rysunek 2. Rekomendowany przez ekspertów algorytm postępowania****Dania, Stanowisko konsultantów krajowych w dziedzinie gastroenterologii 2008 (Nielsen 2008)**

Przedstawione praktyczne wytyczne zostały określone na podstawie przeglądu literatury, z określoną strategią wyszukiwania.

Dotychczas nie było randomizowanych badań kontrolnych leków stosowanych w leczeniu choroby uchyłkowej jelit, ale odpowiedź pacjentów na doustne stosowanie mesalazyny wydaje się wystarczająca. Miejscowe glikokortykosteroidy było dotychczas stosowane z pewnym sukcesem. Sugeruje się użyteczność diety bogatej w błonnik. Chirurgiczne usunięcie uchyłków daje ulgę wszystkim pacjentom objawowym.

Wymagane jest przeprowadzenie dalszych badań, ponieważ obecne rekomendacje dotyczące leczenia powyższych chorób nie są oparte na kontrolowanych badaniach randomizowanych o wysokiej jakości.

**World Gastroenterology Organization (WGO) 2007**

Odnaleziona rekomendacja nie uwzględnia stosowania mesalazyny w uchyłkowym zapaleniu jelit.

**American College of Gastroenterology, 1999 (AGA 1999)**

Odnaleziona rekomendacja nie uwzględnia stosowania mesalazyny w uchyłkowym zapaleniu jelit.

**Prescrire International, 1997 (Prescrire 1997)**

W praktyce klinicznej zaleca się aby pamiętać, że mesalazyna stosowana w chorobach zapalnych jelit wywołuje hematologiczne działania niepożądane. Objawy takie jak ból gardła, gorączka, krwawienie są wskazaniem do natychmiastowego zbadania poziomu krwinek.

**Prescrire International, 1994 (Prescrire 1994)**

W chorobach zapalnych jelita grubego sulfasalazyna z uwagi na niebezpieczne działania niepożądane powinna zostać zastąpiona przez mesalazynę, która wydaje się bezpieczniejsza.

**Prescrire International, 1993 (Prescrire 1993)**

Pacjenci z chorobą uchyłkową jelit są szczególnie narażeni na powikłania po stosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Odnalezione badania kliniczno-kontrolne pokazały, że 48–50% pacjentów stosujących te leki doznało poważnych powikłań choroby uchyłkowej jelit (w tym owrzodzenia, perforacje i krwawienie), w porównaniu z 18–20% pacjentów z grupy kontrolnej. Obie populacje składały się z 50 pacjentów.

**Rekomendacja:** U pacjentów z niewyjaśnionymi objawami żołądkowo-jelitowymi należy podejrzewać działanie niepożądane niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Należy się strzec stosowania niesteroidowych leków zapalnych u pacjentów z chorobą uchyłkową jelit lub zapaleniem jelita grubego.

#### 4.1.3. Wrzodzące zapalenie jelita grubego i choroba Leśniowskiego-Crohna

##### **National Institute for Health and Clinical Excellence, 2013 (NICE 2013a)**

Rekomendacja została oparta na zasadach Evidence Based Medicine (EBM) i dotyczy osób w każdym wieku ze diagnozowanym wrzodzącym zapaleniem jelit. W rekomendacji osoby dorosłe są definiowane jako osoby w wieku 18 lat oraz starsze, dzieci jako osoby w wieku 11 lat oraz młodsze, młodzież jako osoby w wieku między 12-17 r.ż.

Odnalezione rekomendacje nie uwzględniają stosowania tioguaniny w chorobie Leśniowskiego-Crohna.

##### **National Institute for Health and Clinical Excellence, 2013 (NICE 2013b)**

Rekomendacja została oparta na zasadach EBM i dotyczy osób w każdym wieku ze diagnozowaną chorobą wrzodzącego zapalenia jelit. W rekomendacji osoby dorosłe są definiowane jako osoby w wieku 18 lat oraz starsze, dzieci jako osoby w wieku 11 lat oraz młodsze, młodzież jako osoby w wieku między 12-17 r.ż.

Odnalezione rekomendacje nie uwzględniają stosowania tioguaniny we wrzodzącym zapaleniu jelita grubego (WZJG).

##### **British Society of Gastroenterology, 2010 (Mowat 2013)**

Tiopuryny uznane zostały za skuteczne w leczeniu nieswoistego zapalenia jelit (IBD – inflammatory bowel disease) u dorosłych, ale nie tioguanina. Tioguanina była dotychczas stosowana w nieswoistym zapaleniu jelit u osób dorosłych, ale zalecana jest ostrożność w jej stosowaniu, ze względu na hepatotoksyczność leku.

##### **American College of Gastroenterology, 2010 (Kornbluth 2010, Lichtenstein 2009)**

Tiopuryny zostały wymienione w rekomendacji jako leki zalecane u osób dorosłych w celu utrzymania remisji wrzodzącego zapalenia jelita grubego w części dystalnej, a także w aktywnej chorobie o przebiegu łagodnym do średniego, ale nie uwzględniono tioguaniny. Rekomendacje dotyczą azatiopiny i 6-merkaptopuryny.

##### **The Asia Pacific Association of Gastroenterology (APAGE) Working Group on Inflammatory Bowel Disease, 2010 (WGO 2007)**

Nie uwzględnia się stosowania 6-tioguaniny w leczeniu nieswoistego zapalenia jelit u osób dorosłych.

##### **VU University Medical Centre, Department of Gastroenterology and Hepatology, Amsterdam, The Netherlands, 2010 (Seinen 2010)**

6-tioguanina może być uznana za lek ratujący (rescue drug) w nieswoitych zapaleniach jelit (IBD) u pacjentów, u których stwierdzono nietolerancję lub oporność na terapię konwencjonalnymi tiopurynami (azatiopryna i merkaptopuryna) i/lub metotreksatem. Istnieje ryzyko wystąpienia guzkowego przerostu regeneracyjnego wątroby w trakcie stosowania tej terapii, ale podobne ryzyko może być także związane z terapią konwencjonalnymi tiopurynami, a także z samą chorobą IBD. Niemniej jednak, rygorystyczne monitorowanie funkcjonowania wątroby, w tym biopsja wątroby, jest zalecane. Zalecana dawka nie powinna przekraczać 25 mg na dzień.

##### **World Gastroenterology Organisation (WGO), 2009 (Dignass 2009)**

Rekomenduje się stosowanie tiopuryn, ale nie uwzględnia się stosowania tioguaniny.

##### **European Crohn's and Colitis Organization (ECCO), 2009 (Lichtenstein 2009a)**

Nie rekomenduje się stosowania tioguaniny w chorobie Crohna ze względu na brak badań kontrolowanych potwierdzających jej skuteczność.

##### **American College of Gastroenterology and its Practice Parameters Committee, 2009 (Ooi 2010)**

W obecnej chwili, z powodu braku wystarczających danych oraz badań dotyczących możliwości zapobiegania hepatotoksycznemu działaniu 6-tioguaniny, nie zaleca się stosowania tego leku w chorobie Crohna.

##### **Hanauer B.S, Rubin T.D, Sandborn J.W, 2008, Konsensus ekspercki (Hanauer 2008)**

Obecnie, z powodu braku wystarczających danych i badań naukowych, nie rekomenduje się rutynowego stosowania testów na metabolity tiopuryn w chorobie wrzodzącego zapalenia jelita grubego. W rekomendacji nie uwzględnia się stosowania 6-tioguaniny.

**European 6-TG Working Party, 2006, Konsensus ekspercki (Boer 2006)**

Zaleca się dalsze stosowanie 6-tioguaniny (6-TG) jako leku ratującego (rescue drug) wyłącznie w przypadku ściśle określonych, rygorystycznych wskazań w nieswoistym zapaleniu jelita (IBD), z ograniczeniem do badań klinicznych. Potencjalnym wskazaniem do stosowania tego leku jest konieczność utrzymania terapii, jak również nietolerancja lub/i oporność na leczenie aminosalicylanami, azatiopryną, merkaptopuryną, metotreksatem czy infliksymabem, oraz gdy nie ma możliwości leczenia operacyjnego (tj. wysokie ryzyko komplikacji, zespół krótkiego jelita). Standardowa dawka 6-TG nie powinna przekraczać 25 mg na dzień. Rutynowe badania laboratoryjne są wymagane u pacjentów stosujących ten lek. Biopsja wątroby powinna być wykonana po 6-12 miesiącach, a następnie 3 latach od rozpoczęcia terapii. W trzecim roku terapii dodatkowo zaleca się wykonanie gastroduoendoskopii w celu ewentualnego wykrycia hepatotoksyczności leku, włączając guzkowy przerost regeneracyjny wątroby i chorobę żylną-okluzyjną wątroby. Leczenie przy pomocy tego leku powinno zostać natychmiast przerwane w przypadku objawowej lub potwierdzonej histologicznie hepatotoksyczności.

**IBD Section of the British Society of Gastroenterology, 2004 (Carter 2004)**

Zaleca się stosowanie tiopuryn w leczeniu nieswoistego zapalenia jelit u pacjentów, którzy wymagają dwóch lub więcej cykli leczenia kortykosteroidami w ciągu jednego roku kalendarzowego; u których nastąpił nawrót choroby, gdy dawka steroidów została zmniejszona do 15 mg lub w czasie 6 tygodni od odstawienia steroidu; jako pooperacyjną profilaktykę uogólnionej choroby Crohna. Uważa się, że 6-tioguanina była dotychczas stosowana w leczeniu tej choroby, ale ze względu na jej hepatotoksyczność w rekomendacjach wymienia się azatioprynę i merkaptopurynę.

**4.2. Podsumowanie rekomendacji klinicznych**

Poniżej przedstawiono wnioski z odnalezionych rekomendacji klinicznych (patrz Tabela 14. Rekomendacje kliniczne dotyczące omawianych substancji czynnych – podsumowanie).

**Tabela 14. Rekomendacje kliniczne dotyczące omawianych substancji czynnych – podsumowanie**

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
		Pozytywna	z ograniczeniami	Negatywna	
<b>MESALAZYNA</b>					
<b>Mikroskopowe zapalenie jelita</b>					
Europa	European Microscopic Colitis Group 2012	+			W II linii leczenia, u pacjentów, którzy nie reagują na budezonid
<b>Choroba uchyłkowa jelit*</b>					
Dania	Danish Surgical Society 2013				Rekomendacja nie uwzględnia mesalazyny
UK	NICE 2013			-	Brak wystarczającej ilości badań do wydania pozytywnej rekomendacji.
USA	WGO 2007				Rekomendacja nie uwzględnia mesalazyny
USA	American College of Gastroenterology 1999				Rekomendacja nie uwzględnia mesalazyny
<b>Ogólnie choroby zapalne jelit u os. dorosłych</b>					
Francja	Prescrire International 1997, 1993		+/-		Substancja powoduje działania niepożądane, zaleca się ostrożność w stosowaniu.
<b>BUDEZONID</b>					
<b>Mikroskopowe zapalenia jelita, uchyłkowe zapalenie jelit</b>					
Europa	European Microscopic Colitis Group 2012	+			Jedynie leczenie o udowodnionej skuteczności.
Dania	Stanowisko konsultantów krajowych 2008	+			Należy stosować budezonid przez co najmniej 8 tygodni.
<b>TIOGUANINA</b>					
<b>Choroba Leśniowskiego-Crohna w przypadku gdy terapia konwencjonalnymi tiopurynami jest niemożliwa</b>					
UK	NICE 2013				Rekomendacja nie uwzględnia tioguaniny

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
		Pozytywna	z ograniczeniami	Negatywna	
USA	American College of Gastroenterology, 2009			-	
<b>Wrzodzące zapalenie jelita grubego w przypadku gdy terapia konwencjonalnymi tiopurynami jest niemożliwa</b>					
UK	NICE 2013				Rekomendacja nie uwzględnia tioguaniny
USA	American College of Gastroenterology, 2010			-	Uwzględnia się stosowanie tiopuryn innych niż tioguanina
Europa	ECCO 2009			-	Wskazano na hepatotoksyczność tioguaniny
UK	BSPGHN 2008			-	Ew. tiopuryny, inne niż tioguanina
USA	Konsensus ekspercki 2008				Rekomendacja nie uwzględnia tioguaniny
<b>IBD (nieswoiste zapalenia jelit, do którego wliczamy chorobę Leśniowskiego-Crohna i wrzodzące zapalenie jelita grubego) w przypadku gdy terapia konwencjonalnymi tiopurynami jest niemożliwa</b>					
UK	British Society of Gastroenterology, 2010			-	Wskazano na hepatotoksyczność tioguaniny
Holandia	Konsensus ekspercki, 2010	+			Tylko jeśli terapia konwencjonalnymi tiopurynami (AZA i 6-MP) okazała się niemożliwa bądź nieskuteczna.
Azja	Asia Pacific Working Group 2010				Nie uwzględnia się tego leku w rekomendacji.
USA	WGO, 2009			-	Rekomenduje się tiopuryny, inne niż tioguanina
Europa	6-TG Working Party, 2006	+			Tylko jeśli nietolerancja lub/i oporność na leczenie aminosalicylanami, azatiopryną, merkaptopuryną, metotreksatem czy infliksimabem; brak możliwości leczenia chirurgicznego; konieczność biopsji wątroby w 6-12 miesiącu i 3 roku trwania terapii.
UK	IBD Section of the British Society of Gastroenterology, 2004			-	Wskazano na hepatotoksyczność tioguaniny. Zaleca się stosowanie innych tiopuryn (AZA i 6-MP) jeśli terapia kortykosteroidami jest nieskuteczna.

\* Należy mieć na uwadze, że wszystkie rekomendacje dotyczące leczenia choroby uchyłkowej jelit zostały wydane przed opublikowaniem 5 badań randomizowanych z użyciem mesalazyny. Tym samym nie obejmują one najnowszych danych klinicznych.

Odnaleziono jedną pozytywną rekomendację dla stosowania mesalazyny, oraz dwie pozytywne rekomendacje dla stosowania budezonidu w mikroskopowym zapaleniu jelit. Mesalazyna zalecana była w drugiej linii leczenia u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na terapię budezonidem.

Odnaleziono łącznie cztery rekomendacje dotyczące leczenia choroby uchyłkowej jelit. Trzy z nich nie wspominają o stosowaniu mesalazyny, a jedna nie rekomenduje stosowania mesalazyny z uwagi na brak danych klinicznych dotyczących jej skuteczności. Należy mieć na uwadze, że rekomendacje te zostały wydane przed opublikowaniem 5 badań randomizowanych z użyciem mesalazyny. Tym samym nie obejmują one najnowszych danych klinicznych.

Odnaleziono łącznie dwie rekomendacje dotyczące leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna oraz 5 rekomendacji dotyczących leczenia wrzodzącego zapalenia jelita grubego. Większość rekomendacji była negatywna z uwagi na profil działań niepożądanych tioguaniny. Odnaleziono również 6 rekomendacji leczenia nieswoistych zapaleń jelit, do których zaliczane są choroba Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodzące zapalenie jelita grubego. Dwie z nich dopuszczają zastosowanie tioguaniny u pacjentów, u których terapia niekonwencjonalnymi tiopurynami okazała się niemożliwa lub nieskuteczna.

## 5. Analiza kliniczna

### 5.1. Metodologia analizy klinicznej

Zgodnie z wytycznymi AOTM systematyczne wyszukiwanie pierwotnie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Jeśli zidentyfikowane przeglądy systematyczne oceniono, jako wiarygodne, aktualne, zawierające dane na temat bezpieczeństwa w długim okresie obserwacji, stanowiły one podstawę do oceny skuteczności interwencji. Dodatkowo w trakcie przeprowadzanej selekcji badań pierwotnych wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania



we włączonych przeglądach systematycznych. Jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne oraz RCT, włączone zostaną do analizy badania obserwacyjne, badania typu *case series* (niekomparatywne), oceniające analizowaną interwencję zostaną włączone do analizy).

Celem wyszukiwania było również zidentyfikowanie analiz ekonomicznych opartych na przeglądzie systematycznym oraz rekomendacji finansowych oraz rekomendacji klinicznych.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości.

W celu identyfikacji badań przeszukano następujące bazy medyczne: MEDLINE (przez *PubMed*), *Cochrane Library*, CRD. Sprawdzone zostały również doniesienia ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji, publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony zostanie w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań z analizy.

**Tabela 15. Kryteria włączenia oraz wykluczenia**

Opis	Komentarz
<u>Populacja (interwencja):</u> – mikroskopowe zapalenie jelita (budezonid, mesalazyna) – uchyłkowa choroba jelit (mesalazyna) – choroba Leśniowskiego-Crohna w przypadku gdy terapia konwencjonalnymi tiopurynami jest niemożliwa (tioguanina) – wrzodziejące zapalenie jelita grubego – w przypadku gdy terapia konwencjonalnymi tiopurynami jest niemożliwa (tioguanina)	-
<u>Komparator:</u> dowolny	Jeśli w wyniku wyszukiwania badania bezpośrednio porównujące karboplatynę z komparatorem nie zostaną zidentyfikowane, badania bez grupy kontrolnej zostaną włączone do analizy.
<u>Rodzaj badania:</u> opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, analizy ekonomiczne oparte na przeglądzie systematycznym), rekomendacje finansowe, badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli wiarygodne i aktualne przeglądy systematyczne nie zostaną zidentyfikowane, lub zidentyfikowane zostaną badania pierwotne niewłączone do przeglądu systematycznego. Do analizy włączano badania pełnotekstowe.	Do przeglądu włączane zostaną dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Jeśli badania RCT z wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie nie zostaną zidentyfikowane, badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej zostaną włączone do analizy. W pierwszej kolejności zostaną włączone badania obejmujące populację powyżej 50 pacjentów. Jeśli nie zostaną odnalezione badania obejmujące powyżej 50 pacjentów, pozostałe badania obserwacyjne zostaną włączone. Jeśli badania obserwacyjne nie zostaną znalezione, opisy serii przypadków zostaną włączone.
<u>Filtry:</u> język angielski oraz polski	-
<u>Punkty końcowe:</u> Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: odpowiedź na leczenie, jakość życia, działania niepożądane.	-

Niniejszy raport stanowi aktualizację raportów:

- Mesalazyna, Sulfasalazyna, Budezonid we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego: zapalenie jelita grubego u dzieci do 6 r.ż., mikroskopowe zapalenie jelit, choroba uchyłkowa jelit. Opracowanie dla Rady Przejrzystości, Raport Nr: AOTM-OT-434-5/2013. Warszawa, 27 września 2013 r.
- Sulfasalazyna, Budezonid i Tioguanina we wskazaniach: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, Raport Nr: AOTM-OT-434-6/2013. Warszawa, październik 2013 r.

W ramach prac nad niniejszym raportem wykonano aktualizację przeglądu systematycznego poprzez powtórzenie strategii wyszukiwania wraz z odcięciem od roku 2013 włącznie. Data ostatniego wyszukiwania 19.12.2014. Następnie przeprowadzono analizę tytułów i abstraktów odnalezionych publikacji, włączając do raportu te spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. W raporcie przedstawiono zarówno dane zaczerpnięte z raportów źródłowych oraz dane stanowiące ich aktualizację.

### 5.1.1. Mikroskopowe zapalenie jelita (budezonid)

W wyniku zastosowania strategii opisanej powyżej odnaleziono 7 przeglądów systematycznych i metaanaliz, które zostały omówione przez analityka w kolejności roku publikacji. Podczas przeszukiwania odnaleziono przegląd kliniczny (Wall G.C., Schirmer L.L., Page M.J. 2007 *Pharmacotherapy for microscopic colitis Pharmacotherapy* 27 (3) 425–433), który nie został włączony do raportu, gdyż informacje w nim zawarte pokrywają się z danymi przedstawionymi w późniejszych omawianych publikacjach. Wskazano jedynie na możliwość wywołania działań niepożądanych charakterystycznych dla kortykosteroidów.

W wyniku aktualizacji przeszukiwania o publikacje wydane w roku 2013 i później, nie odnaleziono żadnych dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

**Wnioski z przeprowadzonej analizy:** Obecnie budezonid jest stosowany jako terapia z wyboru w mikroskopowym zapaleniu jelita. Jest to jedyna metoda leczenia, która została dokładnie przebadana w randomizowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną. Wykazano skuteczność budezonidu w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelit szczególnie w przypadku długo utrzymujących się lub ciężkich objawów choroby. Odnalezione badania wskazują, iż po zaprzestaniu terapii obserwuje się nawrót choroby. Niemniej jednak, w celu określenia optymalnego czasu trwania terapii budezonidem wskazane jest przeprowadzenie dalszych badań.

Rasmussen 2012

Celem przeglądu systematycznego było opisanie podtypów mikroskopowego zapalenia jelita: kolagenowego i limfocytowego zapalenia jelita. Piśmiennictwo przeglądu zawiera 77 publikacji. Przeszukano bazę Medline. Odnaleziono oryginalne badania, przeglądy obserwacyjne i kliniczne za pomocą słownika MeSH: „colitis, microscopic”, „colitis, collagenous”, „colitis, lymphocytic”. Dodatkowe badania odnaleziono na podstawie piśmiennictwa wybranych publikacji. Wykluczono badania z grupą pacjentów poniżej 20 osób. Przeszukiwanie zakończono 19 grudnia 2011 i powtórzono 1 kwietnia 2012 r. Przeszukano abstrakty ze spotkań Digestive Disease Week i United European Gastroenterology Week od 2010 do 2011 roku.

Obecnie budezonid jest stosowany jako terapia z wyboru w mikroskopowym zapaleniu jelita. Jest to jedyna metoda leczenia, która została dokładnie przebadana w randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą i próbą kontrolną (placebo). Kolagenowe i limfocytowe zapalenie jelita były badane niezależnie.

W metaanalizie *Cochrane 2009* oceniono złożony wpływ leczenia budezonidem w 3 badaniach dotyczących kolagenowego zapalenia jelit i w 1 badaniu dotyczącym limfocytowego zapalenia jelit. U 81% pacjentów z 94-osobowej grupy z kolagenowym zapaleniem jelita uzyskano odpowiedź kliniczną po podaniu budezonidu, a w grupie kontrolnej – u 17% (p=0.001; OR 12,32, NNT 2). Spośród 41 pacjentów z limfocytowym zapaleniem jelita u 86% uzyskano odpowiedź kliniczną po podaniu budezonidu, a w grupie kontrolnej – u 48% (p=0.001; OR 9, NNT 3). W przypadku kolagenowego zapalenia jelita definicja odpowiedzi klinicznej w obu badaniach różniła się nieznacznie. Definicja odpowiedzi histologicznej różniła się w trzech badaniach, nie uzyskano wyników u wszystkich pacjentów. Nie włączono danych do analizy. We wszystkich trzech badaniach dotyczących kolagenowego zapalenia jelit zauważono znaczące zmniejszenie stanu zapalnego blaszki właściwej po leczeniu budezonidem w porównaniu do placebo, a w przypadku blaszki kolagenowej – w jednym badaniu. W badaniu dotyczącym limfocytowego zapalenia jelit indeks limfocytów śród nabłonkowy (IEL) wyraźnie uległ zmniejszeniu po leczeniu budezonidem w porównaniu do placebo. Stan zapalny blaszki właściwej nie wystąpił. Po zatrzymaniu leczenia budezonidem u 61% pacjentów zaobserwowano nawrót kolagenowego zapalenia jelit, a u 46% – limfocytowego zapalenia jelit. Średni czas nawrotu choroby wynosił 2 tygodnie u pacjentów z kolagenowym zapaleniem jelita w ciągu 16-miesięcznej obserwacji i 8 tygodni u pacjentów z limfocytowym zapaleniem jelita w ciągu 14-miesięcznej obserwacji. Podkreślono, że ze względu na niewielką liczbę badań zalecane jest przeprowadzenie dodatkowych badań

Munch 2012

Publikacja stanowi przegląd literaturowy i przedstawia stanowisko Europejskiej Grupy Mikroskopowego Zapalenia Jelita. Stanowisko w sprawie zastosowania budezonidu w mikroskopowym zapaleniu jelita oparto na badaniach (Miehlke 2002, Baert 2002, Bonderup 2003, Cochrane 2009), które były również opisywane w pozostałych przeglądach.

Autorzy wskazują, że przy wyborze metody leczenia mikroskopowego zapalenia jelit powinno brać się pod uwagę stopień zaawansowania choroby, wpływ na jakość życia pacjenta i dostępność dowodów z randomizowanych badań klinicznych. Budezonid jest wskazany jako jedyny lek, którego skuteczność udowodniono w randomizowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną. Trzy randomizowane badania z grupą kontrolną (Miehlke 2002, Baert 2002, Bonderup 2003) wykazały skuteczność budezonidu w dawce 9 mg/dzień w indukcji klinicznej remisji choroby. U większości pacjentów w krótkim okresie czasu uzyskano odpowiedź kliniczną i wystąpił znaczący wzrost jakości życia. Powołano się na metaanalizę (Cochrane

2009), w której stwierdzono wystąpienie odpowiedzi u 81% pacjentów i NNT=2. Po zatrzymaniu leczenia budezonidem u 60–80% pacjentów, u których uzyskano odpowiedź, może nastąpić nawrót choroby. Dwa randomizowane badania kliniczne wykazały, że u większości pacjentów remisja choroby i odpowiedź histologiczna może zostać utrzymana po podaniu budezonidu w dawce 6 mg/dzień przez 6 miesięcy. Wskazano konieczność wykonania badań z użyciem mniejszej dawki budezonidu. Wydaje się, że wskazana dawka może być zbyt wysoka w przypadku długofalowego leczenia pacjentów w wieku starszym.

Podobnie w dwóch randomizowanych badaniach kontrolnych dla limfocytowego zapalenia jelita uzyskano wysoką skuteczność budezonidu w dawce 9 mg/dzień. W metaanalizie Cochrane 2009 uzyskano OR=9, NNT=3.

Stewart 2011

Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy było określenie krótko- i długofalowej skuteczności kortykosteroidów w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelit. Piśmiennictwo zawiera 34 publikacje. Przeprowadzono przeszukiwanie baz: Medline, Embase i Cochrane Central Register of Controlled Trials oraz przeszukano dane przedstawiane podczas ważnych gastroenterologicznych konferencjach. Przeszukiwanie oparto dodatkowo na podstawie piśmiennictwa badań i artykułów przeglądowych, autorzy przedstawili strategię wyszukiwania.

Odnaleziono 8 randomizowanych badań kontrolnych wysokiej jakości, w których oceniano zastosowanie kortykosteroidów w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelit. Większość badań oceniała zastosowanie budezonidu w kolagenowym lub limfocytowym zapaleniu jelita. Całkowita liczba pacjentów uczestnicząca w badaniach wynosiła 236. W prezentowanej metaanalizie potwierdzono dobrą tolerancję i wysoką skuteczność budezonidu w krótko- i długofalowym leczeniu mikroskopowego zapalenia jelita. Ponadto, wykazano, że efekt terapeutyczny krótkofalowego stosowania budezonidu w limfocytowym zapaleniu jelita jest podobny do efektu terapeutycznego uzyskanego w kolagenowym zapaleniu jelita. U 80% pacjentów uzyskano odpowiedź kliniczną po 6–8 tygodniowym leczeniu budezonidem, a u 26% pacjentów – z grupy kontrolnej (placebo). Tym samym wykazano 3 razy większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi klinicznej u pacjentów leczonych budezonidem w porównaniu do grupy placebo. Uzyskane wyniki są wysoce istotne statystycznie. Główną zaletą budezonidu w porównaniu do stosowanych konwencjonalnie kortykosteroidów jest ograniczona wchłanialność ogólnoustrojowa, co prowadzi do zwiększenia długofalowej tolerancji. Nie zaobserwowano różnic w działaniach niepożądanych pomiędzy grupą placebo a grupą poddaną leczeniu budezonidem. Nie zanotowano żadnego odstąpienia od badania wywołanego działaniami niepożądanymi. Badania nad długofalową skutecznością budezonidu przeprowadzono na pacjentach z kolagenowym zapaleniem jelita. Po zaprzestaniu terapii obserwuje się nawrót choroby. W celu określenia optymalnego czasu trwania terapii budezonidem wskazane jest przeprowadzenie dalszych badań

Podanie budezonidu w dawce 9 mg/dzień przez 6–8 tygodni wywołuje odpowiedź objawową oraz znacznie zmniejsza stan zapalny. Efekt terapeutyczny utrzymuje się po podaniu budezonidu w dawce 6 mg/dzień przez 6 miesięcy.

Chande 2009

Celem przeglądu systematycznego było określenie skuteczności terapii u pacjentów z kolagenowym i limfocytowym zapaleniem jelita. Przegląd oparto o wcześniej opublikowane przeglądy systematyczne *Cochrane* i aktualne dane dotyczące leczenia kolagenowego zapalenia jelit. Przeszukano bazy Medline, PubMed i Embase pod kątem istotnych prac udostępnionych między 1970 a grudniem 2007 r. używając kryteriów wyszukiwania: „microscopic colitis”, „lymphocytic colitis”, „treatment”, „therapy”, „management”. Przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie na podstawie piśmiennictwa odpowiednich publikacji. Przeszukano abstrakty z głównych gastroenterologicznych konferencji w celu identyfikacji badań przedstawionych tylko w formie abstraktów. W celu identyfikacji zarejestrowanych, ale nieopublikowanych badań przeszukano bazę: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe dane kliniczne dla budezonidu w mikroskopowym zapaleniu jelita.

**Tabela 16. Efektywność kliniczna budezonidu w mikroskopowym zapaleniu jelit wg przeglądu systematycznego Chande 2009.**

Budezonid w mikroskopowym zapaleniu jelita	
Kolagenowe zapalenie jelita ( <i>Baert 2002, Miehlike 2002, Bonderup 2003</i> )	
Odpowiedź kliniczna	Całkowita liczba pacjentów uczestnicząca w 3 przeprowadzonych badaniach wyniosła 94 osób. Po 6–8 tygodniach leczenia u 38 z 47 pacjentów (81%, 95% CI 67–90%) leczonych budezonidem uzyskano odpowiedź kliniczną, a w grupie placebo – u 8 na 47 pacjentów (17%, 95% CI 9–30% p<0.00001), NNT =2. Całkowity iloraz szans wyniósł 12,32 (95% CI 5,53–27,46%).

Budezonid w mikroskopowym zapaleniu jelita	
Odpowiedź histologiczna	Ze względu na różnice w definicji odpowiedzi histologicznej, danych nie uwzględniono w analizie. Po 8 tygodniach u 10 z 11 (91%, 95% CI 60–100%) pacjentów leczonych budezonidem i u 4 z 12 (33%, 95% CI 14–61%) pacjentów z grupy placebo uzyskano odpowiedź histologiczną (P=0.01) (Baert 2002). Po 6 tygodniach u 14 z 26 (54%, 95% CI 35–71%) pacjentów leczonych budezonidem i u 1 z 25 (4%, 95% CI 0–21%) pacjentów z grupy placebo uzyskano odpowiedź histologiczną (P=0.002) (Miehlke 2002). U 10 (100%, 95% CI 68–100%) pacjentów leczonych budezonidem i u 3 z 10 (30%, 95% CI 10–61%) pacjentów z grupy placebo uzyskano odpowiedź histologiczną (P=0.02) (Bonderup 2003).
Jakość życia (QOL)	Przedstawiono dane QOL dla 29 uczestników badań. Średni wskaźnik GIQLI. W ciągu 6 tygodni wartość wskaźnika QOL w grupie placebo nie zmieniła się, a w grupie pacjentów leczonych budezonidem zwiększyła się z 67 do 92 po zakończeniu leczenia (p<0,001) (Miehlke 2002).
Działania niepożądane	Zgłoszono niewiele działań niepożądanych w obu grupach (Baert 2002). Częściej zgłaszano działania niepożądane u pacjentów leczonych budezonidem (39%) niż z grupy placebo (12%). Dwóch (8%) pacjentów w grupie leczonej budezonidem (nudności, ból głowy, wzrost masy ciała, zaburzenia snu) i jeden (4%) pacjent z grupy placebo (artralgia) odstąpił z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych (Miehlke 2002). Nie wskazano żadnych działań niepożądanych. (Bonderup 2003)
Limfocytowe zapalenie jelita (Miehlke 2007)	
Odpowiedź kliniczna	Po 6 tygodniach u 18 z 21 (86%, 95% CI 65–96%) pacjentów leczonych budezonidem i u 8 z 20 (40%, 95% CI 22–61%) pacjentów z grupy placebo uzyskano odpowiedź histologiczną (OR 9.00; 95% CI 1.98–40.93%, P=0.004), NNT=3.
Odpowiedź histologiczna	11 z 15 pacjentów (73%; 95% CI 48%–90%) leczonych budezonidem poddano po 6 miesiącach kolonoskopii i uzyskano odpowiedź histologiczną, a w grupie kontrolnej – 4 (33% ; 95% CI 14–61%) z 12 pacjentów (OR 5.50; 95% CI 1.05–28.88%, P=0.04), NNT=3.
Jakość życia (QOL)	Wskaźnik QOL sfery fizycznej wzrósł w obu grupach (w grupie leczonej budezonidem z 42.0 do 49.7, a w grupie placebo z 44.1 do 48.0. Natomiast wskaźnik QOL sfery psychicznej pozostał bez zmian (w grupie leczonej budezonidem: z 46.5 do 46.9, w grupie placebo: z 49.0 do 49.1).
Działania niepożądane	U 3 (14%) z 21 pacjentów z grupy leczonej budezonidem zgłoszono wystąpienie 5 działań niepożądanych (w tym jedno odstąpienie z badania w powodu nudności i bólu głowy), a w grupie placebo u 3 (15%) z 8 pacjentów. Nie zgłoszono poważnych działań niepożądanych.

#### Temmerman 2009

W przedstawionym przeglądzie systematycznym nie podano strategii wyszukiwania. Piśmiennictwo składa się z 84 publikacji. Dane dotyczące zastosowania budezonidu w mikroskopowym zapaleniu jelita pochodzą z 7 randomizowanych badań (Bartam 2002, Baert 2002, Bonderup 2003, Cochrane 2008, Miehlke 2008, Miehlke 2009, Bonderup 2009). Wykazano skuteczność budezonidu w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelit szczególnie w przypadku długo utrzymujących się lub ciężkich objawów choroby. Należy rozważyć podanie budezonidu w mniejszej dawce w długofalowej terapii, jeżeli po zakończeniu leczenia objawy powracają.

#### Nyhlin 2006

W przedstawionym przeglądzie systematycznym dotyczącym zapalenia mikroskopowego jelit przeszukano bazę PubMed używając słownika MeSH. Dodatkowe publikacje odnaleziono na podstawie piśmiennictwa odpowiednich artykułów. Przegląd opierał się również na innych publikacjach i na abstraktach prezentowanych na międzynarodowych konferencjach gastroenterologicznych.

Przegląd systematyczny został przeprowadzony na podstawie publikacji (Chande 2005, Madisch 2005, Miehlke 2005, Bonderup 2003, Baert 2002, Miehlke 2002, Bohr 1999), które zostały uwzględnione we włączonych do raportu artykułach naukowych.

Rekomendacje dotyczące leczenia mikroskopowego zapalenia jelit opierały się głównie na badaniach retrospektywnych i badaniach klinicznych bez próby kontrolnej. Z tego względu stosowana strategia leczenia opiera się na metodzie „step-up”. Odnaleziono 7 randomizowanych badań kontrolnych dotyczących zastosowania budezonidu w kolagenowym zapaleniu jelita. Wskazano, że budezonid jest najlepiej udokumentowanym sposobem leczenia kolagenowego zapalenia jelit i znacząco poprawia stan zdrowia i jakość życia. Całkowita liczba pacjentów uczestnicząca w trzech krótkofalowych badaniach, w których podawano 9 mg budezonidu/dzień w ciągu 6–8 tygodni wyniosła 93 osoby. We wszystkich badaniach wykazano znaczącą skuteczność budezonidu w stosunku do placebo.

#### Feyen 2004

Celem metaanalizy było określenie efektu stosowania budezonidu w leczeniu kolagenowego zapalenia jelit na podstawie opublikowanych badań klinicznych. Przeszukano bazy Medline i Embase oraz International Pharmaceuticals Abstracts. Dodatkowe publikacje odnaleziono na podstawie piśmiennictwa wybranych artykułów. W metaanalizie wykazano istotną statystycznie i klinicznie skuteczność budezonidu w dawce 9

mg/dzień w leczeniu kolagenowego zapalenia jelit. U pacjentów poddanych leczeniu budezonidem częściej utrzymywał się stan remisji w porównaniu do grupy placebo.

### 5.1.2. Mikroskopowe zapalenie jelita (mesalazyna)

W wyniku przeglądu literatury odnaleziono 4 przeglądy systematyczne. W wyniku aktualizacji raportu o publikacje wydane w roku 2013 lub później nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Publikacje zostały omówione przez analityka zgodnie z rokiem ich publikacji.

**Wnioski z przeprowadzonej analizy:** Na podstawie odnalezionych badań wtórnych nie można jednoznacznie ocenić efektywności mesalazyny w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelita. Wydaje się, że zastosowanie samej mesalazyny lub w połączeniu z lekami obniżającymi poziom cholesterolu może wykazywać skuteczność w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelit. Niemniej jednak, w omawianych przez autorów badaniach retrospektywnych mesalazyna wykazywała skuteczność u maksymalnie 50% pacjentów z omawianą chorobą. Sugeruje się również, aby mesalazynę stosować jako terapię trzeciego rzutu, gdy inne metody leczenia okażą się niewystarczająco skuteczne.

Chande 2009

Celem przeglądu systematycznego było określenie skuteczności terapii u pacjentów z kolagenowym i limfocytowym zapaleniem jelita. Przegląd oparto o wcześniej opublikowane przeglądy systematyczne Cochrane i aktualne dane dotyczące leczenia kolagenowego zapalenia jelit. Piśmiennictwo składa się z 28 publikacji. Przeszukano bazy Medline, PubMed i Embase pod kątem istotnych prac udostępnionych między 1970 a grudniem 2007 r. używając kryteriów wyszukiwania: „microscopic colitis”, „lymphocytic colitis”, „treatment”, „therapy”, „management”. Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie na podstawie piśmiennictwa odpowiednich publikacji. Przeszukano abstrakty z głównych gastroenterologicznych konferencji w celu identyfikacji badań przedstawionych tylko w formie abstraktów. W celu identyfikacji zarejestrowanych, ale nieopublikowanych badań przeszukano bazę [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

Dane zawarte w przeglądzie dotyczące zastosowania mesalazyny w mikroskopowym zapaleniu jelita pochodzą z jednego badania (*Calabrese 2007*). Badanie to było randomizowane, ale bez zaślepienia i próby z placebo. Część uzyskanych rezultatów w obu grupach mogła wynikać z samoistnej remisji choroby. Wydaje się, że zastosowanie samej mesalazyny lub w połączeniu z cholestyraminą wykazuje skuteczność w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelit. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki uzyskane w badaniu.

Tabela 17. Wyniki odnalezionego przeglądu systematycznego *Calabrese 2007*

Mesalazyna versus mesalazyna + cholestyramina	
Kolagenowe zapalenie jelita	
Odpowiedź kliniczna	W badaniu u 8 z 11 pacjentów (73%, 95% CI 43–91%) leczonych mesalazyną uzyskano odpowiedź kliniczną, a u 12 na 12 (100%, 95% CI 72–100%, P=0,14) pacjentów leczonych mesalazyną i cholestyraminą.
Odpowiedź histologiczna	U 18 z 20 pacjentów (90%, 95% CI 69–98%) w ciągu 6 miesięcy uzyskano odpowiedź histologiczną.
Działania niepożądane	Nie zgłoszono działań niepożądanych.
Limfocytowe zapalenie jelita	
Odpowiedź kliniczna	Po 6 miesiącach leczenia mesalazyną u 17 z 20 pacjentów (85%, 95% CI 63%–96%) uzyskano odpowiedź kliniczną, a u 18 z 21 pacjentów (86%, 95% CI 65%–96%) – leczonych mesalazyną i cholestyraminą (OR 0,94; 95% CI 0,17–5,34; P=0,95).
Odpowiedź histologiczna	U 18 z 20 pacjentów (90%; 95%CI 69%–98%) leczonych mesalazyną i mesalazyną z cholestyraminą poddanych po 6 miesiącach kolonoskopii uzyskano odpowiedź histologiczną.
Działania niepożądane	U 2 z 21 pacjentów (10%) leczonych mesalazyną i cholestyraminą wystąpiły nudności. Badanie nie zostało przerwane, gdyż objawy te uznano za łagodne. Nie zgłoszono działań niepożądanych w grupie poddanej leczeniu mesalazyną.

Nyhlin 2006

W przedstawionym przeglądzie systematycznym dotyczącym zapalenia mikroskopowego jelit przeszukano bazę PubMed używając słownika MeSH. Dodatkowe publikacje odnaleziono na podstawie piśmiennictwa odpowiednich artykułów. Przegląd opierał się również na innych publikacjach i na abstraktach prezentowanych na międzynarodowych konferencjach gastroenterologicznych.

Rekomendacje dotyczące leczenia mikroskopowego zapalenia jelit opierały się głównie na badaniach retrospektywnych i badaniach klinicznych bez próby kontrolnej. Z tego względu stosowana strategia leczenia opiera się na metodzie „step-up”. Wśród leków wykorzystywanych w leczeniu farmakoterapii wymieniono m.in. mesalazynę. Wskazano, że mesalazyna jest powszechnie stosowana w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelit, ale nigdy nie została przebadana w randomizowanym kontrolowanym badaniu. W badaniach retrospektywnych mesalazyna wykazywała skuteczność u 21–50% pacjentów z zapaleniem kolagenowym i z zapaleniem limfocytowym.

Abdo 2003

Celem przeglądu systematycznego było przedstawienie aktualnego sposobu diagnozowania i postępowania terapeutycznego w mikroskopowym zapaleniu jelit. Przeszukano bazę Medline na okres styczeń 1996 – sierpień 2002. Nie znaleziono badań prospektywnych ani badań randomizowanych dotyczących mesalazyny. Odnaleziono dwa badania retrospektywne (Bohr 1996, Zins 1995). Wydaje się, że mesalazynę należy stosować jako terapię trzeciego rzutu, gdy leczenie bizmutem lub budezonidem okaże się niewystarczająco skuteczne. Oczekiwana odpowiedź kliniczna przy stosowaniu mesalazyny w dawce 2–4g dziennie została kolejno wykazana u 54% (n=31) oraz 92% (n=13). Siła dowodów (strength of evidence): III.

### 5.1.3. Uchyłkowa choroba jelit (mesalazyna)

W wyniku zastosowanej strategii odnaleziono łącznie 8 przeglądów (w tym przeglądów systematycznych, metaanaliz).

W wyniku aktualizacji przeglądu literatury o publikacje wydane w roku 2013 i później odnaleziono dodatkowo 5 publikacji stanowiących opisy badań randomizowanych, które nie zostały uwzględnione w żadnym z odnalezionych przeglądów systematycznych.

**Wnioski z przeprowadzonej analizy:** Jakkolwiek leczenie choroby uchyłkowej jelit przy użyciu mesalazyny wydaje się obiecujące, to w chwili obecnej farmakoterapia polegająca na stosowaniu mesalazyny nie może być wskazana jako preferowana, ze względu na brak bezpośrednich badań porównawczych z interwencją inną niż placebo. Codzienne regularne stosowanie mesalazyny wydaje się przynosić lepsze efekty terapeutyczne niż stosowanie cykliczne. Ponadto, mesalazyna stosowana w terapii łączonej z antybiotykami lub probiotykami wydaje się skuteczniejsza w łagodzeniu objawów oraz zapobieganiu nawrotowi choroby uchyłkowej jelit w porównaniu z mesalazyną stosowaną w monoterapii.

Omawiane przez analityka badania kliniczne oraz przeglądy systematyczne literatury zostały przedstawione zgodnie z rokiem ich publikacji. W rozdziale znajduje się również tabela, która podsumowuje wszystkie badania pierwotne, na których opierają się opisane poniżej przeglądy badań wtórnych.

Tabela 18. Charakterystyka i wyniki badania Kruis 2013

Kruis 2013	
Typ badania: badanie kliniczne z randomizacją, zaślepienie – podwójne	
<b>Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania</b>	
Kryteria włączenia: – Pacjenci z diagnozą SUDD – Wiek 45–80 lat – Ból podbrzusza o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, przez co najmniej 4 z ostatnich 7 dni przed włączeniem do badania – Co najmniej 4 uchyłki widoczne w obrazie endoskopowym – Co najmniej 4 z 8 wymienionych objawów w ciągu ostatnich 2 dni przed włączeniem i nadal obecny w momencie włączenia badania (ból brzucha zlokalizowany głównie w dolnej lewej części brzucha, wzmożony po posiłkach ból brzucha, obniżenie bólu brzucha po defekacji, wzdęcia, zaparcia zdefiniowane, jako co najmniej 2 defekacje / tydzień; biegunki, zdefiniowana, jako więcej niż 3 luźne stolce dziennie, uczucie niepełnego wypróżnienia po defekacji oraz ból w lewym dolnym obszarze brzucha przy badaniu palpacyjnym)	Kryteria wykluczenia: – Choroba Leśniowskiego-Crohna – Wrzodziejące zapalenie jelita – Gorączka powyżej 38°C lub inne symptomy kompl kacji choroby – Ciężka choroba nerek w wywiadzie – Nadwrażliwość na substancję czynną lub konieczność stosowania innych niedozwolonych leków
<b>Metodyka badania</b>	
liczba osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	25
Miejsce badania	Niemcy
Okres obserwacji	6 tygodni
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	Badanie w całości finansowane ze środków Dr Fa k Pharma GmbH
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)	Pierwszorzędowy: zmiana nasilenia bólu w dolnej części brzucha w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia w skali SPID <sub>1-28</sub>

Kruis 2013	
	Drugorzędowe: Liczba pacjentów, u których zaobserwowano całkowitą ulgę w bólu Mediana dni do osiągnięcia całkowitej ulgi w bólu Liczba pacjentów, u których konieczne było stosowanie leków spazmolitycznych i znieczulających Skuteczność leczenia w ocenie pacjenta i lekarza
<b>Charakterystyka populacji</b>	
Liczba osób	123 pacjentów: mesalazyna (61 pacjentów), placebo (62 pacjentów)
Wiek (w latach) – średnia (mediana) [zakres]	Mesalazyna: 62,8 (8,6), placebo 61,9 (8,6)
Wcześniejsze/aktualne leczenie	Brak
<b>Charakterystyka procedur / schemat leczenia</b>	
Interwencja	Mesalazyna 1000 mg 3 x dziennie
Komparator	Placebo 1000 mg 3 x dziennie
<b>Wyniki</b>	
Mediany zmiany w nasileniu bólu w dole brzucha dla porównania mesalazyna vs placebo wyniosły odpowiednio -37 vs -33 [p=0,005; 95%CI: (-19,7; -3,5), analiza PP], [p=0,111; 95%CI: (-15,4; 1,6), analiza ITT). Leki analgetyczne i spazmolityczne podawane były częściej w grupie placebo (34,4% vs 21,4% mesalazyna). Nie wykazano różnic w profilu bezpieczeństwa między interwencjami.	
<b>Wnioski</b>	
Dzienna dawka 3,0 g mesalazyny może złagodzić ból podczas zaostrzeń objawów niepowikłanej DD. W tym kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą, w ostrym niepowikłanym DD, mesalazyna wykazały obiecującą skuteczność terapeutyczną.	

Tabela 19. Charakterystyka i wyniki badania Parente 2013

Parente 2013	
Typ badania: badanie kliniczne z randomizacją, zaślepienie – podwójne	
<b>Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania</b>	
Kryteria włączenia: – wiek między 18 a 85 lat – choroba uchyłkowa jelit potwierdzona endoskopowo lub radiologicznie – udokumentowany epizod nieskomplikowanej choroby uchyłkowej w ciągu ostatnich 12 miesięcy – udział w badaniu był możliwy dopiero po całkowitej remisji klinicznych uchyłków i przy obecności objawów przypisywanych uchyłkowej chorobie jelita grubego, takich jak: ból brzucha / dyskomfort, wzdęcia, bolesne parcie na mocz, biegunka, tkliwość brzucha, nudności, wymioty, gorączka, trudności w oddawaniu moczu i krwawienie.	Kryteria wykluczenia: – choroba uchyłkowa przebiegająca z komplikacjami (przetoki, zwężenia, ropnie i / lub krwawienia), – poprzednia chirurgia okrężnicy, – stwierdzona nadwrażliwość na salicylany, – wszelkie poważne choroby koegzystujące, które mogłyby przeszkadzać w leczeniu lub ocenie stanu pacjenta (niewydolność nerek lub wątroby, przelyku, wrzód żołądka lub dwunastnicy) w ciągu 30 dni przed randomizacją – historia choroby nowotworowej (pacjenci z nowotworami w historii, które zostały chirurgicznie usunięte, a którzy nie mieli dowodów nawrotu przez co najmniej 5 lat przed włączeniem do badania byli kwalifikowani), – leczenie dowolnym z badanych leków w ciągu 30 dni przed badaniem, – leczenie z użyciem laktulozy lub jakiegokolwiek innego związku powodującego obniżenie pH w okrężnicy, – podejrzenie o nadużywanie a alkoholu lub narkotyków, – kobiety z ustalonej ciąży
<b>Metodyka badania</b>	
liczba osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	16
Miejsce badania	Włochy
Okres obserwacji	24 miesiące
Źródła finansowania badania / konfl kt interesów	Badanie w całości finansowane ze środków Sofar S.p.A.
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)	Pierwszorzędowe: skuteczność mesalazyny w długoterminowej prewencji nawrotów uchyłkowej choroby jelit Drugorzędowe: Czas do nawrotu Wpływ leczenia profilaktycznego na kondycję pacjenta i jakość jego życia Zmniejszenie stosowania innych leków Tolerancja terapii

Parente 2013	
<b>Charakterystyka populacji</b>	
Liczba osób	95 pacjentów
Wiek (w latach) – średnia (mediana) [zakres]	61,9 (35–80) mesalazyna; 61,1 (23–84) placebo
Wcześniejsze/aktualne leczenie	Brak
<b>Charakterystyka procedur / schemat leczenia</b>	
Interwencja	Mesalazyna 800 mg 2 x dziennie przez 10 dni w miesiącu
Komparator	placebo
<b>Wyniki</b>	
<p>Nawroty choroby uchyłkowej w grupie mesalazyny raportowano u 11% pacjentów (5/45) w 12 miesiącu obserwacji i u 13% pacjentów (6/45) w 24 miesiącu obserwacji; w grupie placebo nawrót choroby zaobserwowano u 13% pacjentów (6/47) i 28% pacjentów (13/47). Wyniki kwestionariusza TIQ (Therapy Impact Questionnaire) w 24 miesiącu obserwacji były korzystniejsze w grupie mesalazyny (<math>p=0,02</math>).</p> <p>Zużycie dodatkowych leków (znieczulające, spazmolityczne) było istotnie niższe w grupie mesalazyny (-20,4%, <math>p&lt;0,03</math>) w porównaniu z grupą placebo.</p>	
<b>Wnioski</b>	
Stosowanie mesalazyny nie było związane z istotnym statystycznie obniżeniem częstości występowania nawrotów choroby w porównaniu z placebo. Stosowanie mesalazyny było związane z istotnym statystycznie obniżeniem konieczności podawania innych leków pacjentom oraz poprawą kondycji pacjentów wyrażoną w skali TIQ w porównaniu z placebo.	

Tabela 20. Charakterystyka i wyniki badania Stollman 2013

Stollman 2013	
Typ badania: badanie kliniczne z randomizacją, zaślepienie – podwójne	
<b>Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania</b>	
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek między 35 a 85 lat</li> <li>Pacjenci musieli mieć wyn k globalnej oceny objawów (GSS), równy co najmniej 12 pkt na początku badania, w tym wyn k oceny bólu brzuszego &gt; 2 w skali GSS. Pacjenci zostali poproszeni o ocenę w skali od 0 (brak) do 6 (ciężka), nasilenia 10 następujących objawów w ciągu kolejnych 3 dni poprzedzających ocenę: ból brzucha, tkliwość brzucha, nudności / wymioty, wzdęcia, ból / trudności w oddawaniu moczu, śluz w kale, zaparcia, biegunka, pilności / bolesne oddawanie moczu. Minimalna i maksymalna możliwa wartość w skali GSS wynosiła 0 i 60 pkt wyższy wynik wskazuje bardziej poważne objawy.</li> <li>Kobiety musiały być w wieku pomenopauzalnym, chirurgicznej sterylizacji lub mieć negatywny wyn k testu ciążowego i praktykować antykoncepcję.</li> </ul>	<p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pow kłania uchyłków (ropień, przetoka); zespół jelita drażliwego, aktywny wrzód trawienny lub niedawna poważna operacja w obrębie brzucha lub układu pokarmowego</li> <li>Warunki powodujące zaburzenia wchłaniania, przewlekłe bóle brzucha, zaburzenie motoryki przewodu pokarmowego, lub zespół krótkiego jelita;</li> <li>Pozytywny wynik dla <i>Clostridium difficile</i>, patogenów bakteryjnych lub komórek jajowych i pasożytów w badaniu kału</li> <li>Inne poważne choroby</li> <li>Nadużywanie narkotyków lub alkoholu;</li> <li>Endometrioza lub bolesne miesiączkowanie;</li> <li>Stosowanie w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia badania jakiegokolwiek produktu zawierającego mesalazynę lub jogurt probiotyczny (bez), lub produktu, w którym metabolizowana jest mesalazyna;</li> <li>Alergia na jak kolwiek składnik tabletki mesalazynę lub <i>Bifidobacterium Infantis</i> 35624 do <i>B. infantis</i> 35624</li> </ul>
<b>Metodyka badania</b>	
liczba osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	29
Miejsce badania	USA
Okres obserwacji	52 tygodnie
Źródła finansowania badania / konfl kt interesów	Nie podano
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)	<p>Pierwszorzędowy: skuteczność terapii wyrażona w skali GSS (Global Symptom Score)</p> <p>Drugorzędowe:</p> <p>Wpływ suplementacji probiotycznej na przebieg leczenia mesalazyną</p> <p>Liczba pacjentów, u których konieczne było przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego pomimo leczenia</p> <p>Nawroty choroby</p>
<b>Charakterystyka populacji</b>	
Liczba osób	117 pacjentów
Wiek (w latach) – średnia (mediana) [zakres]	56,1 (11,1) placebo; 57,7 (12,8) mesalazyna; 59,1 (10,1) mesalazyna + probiotyk
Wcześniejsze/aktualne leczenie	Brak



Stollman 2013	
<b>Charakterystyka procedur / schemat leczenia</b>	
Interwencja	Mesalazyna (40 pacjentów) (2,4 g / dzień) Mesalazyna (2,4 g / dzień) + probiotyk (36 pacjentów)
Komparator	Placebo (41 pacjentów)
<b>Wyniki</b>	
<p>Wynik w skali GSS w stosunku do stanu początkowego obniżył się we wszystkich ocenianych grupach. Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w wartości wyniku w skali GSS pomiędzy ocenianymi grupami, niemniej jednak zaobserwowano korzystniejsze wyniki w grupach, w których podawano mesalazynę.</p> <p>Odszetek uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie (GSS=0) był istotnie statystycznie wyższy w grupach mesalazyny niż w grupie placebo w tygodniu 6 i 52 obserwacji (p&lt;0,05).</p> <p>Nawroty choroby były rzadkie i porównywalne we wszystkich grupach.</p> <p>Zastosowanie probiotyku nie wpłynęło na wyniki leczenia.</p>	
<b>Wnioski</b>	
Mesalazyna wykazała działanie w kierunku zmniejszenia objawów choroby. Zastosowanie probiotyku w połączeniu z mesalazyną nie wpłynęło na poprawę skuteczności leczenia.	

Tabela 21. Charakterystyka i wyniki badania Tursi 2013

Tursi 2013	
Typ badania: badanie kliniczne z randomizacją, zaślepienie – podwójne	
<b>Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania</b>	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– mężczyźni i kobiety w wieku &gt; 18 lat,</li> <li>– uchyłkowatości potwierdzone za pomocą kolonoskopii nie więcej niż 6 miesięcy przed włączeniem do badania;</li> <li>– objawowa nieskomplikowana choroba uchyłkowa nie więcej niż 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania;</li> <li>– wolna i świadoma zgoda pacjenta na udział w badaniu.</li> </ul>	<p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ostre zapalenie uchyłków (zarówno skomplikowane i nieskomplikowane);</li> <li>– choroba uchyłkowa okrężnicy;</li> <li>– czynnej lub niedawno wyleczony wrzód trawienny;</li> <li>– przewlekła niewydolność nerek;</li> <li>– alergia na salicylany;</li> <li>– pacjentki z podejrzeniem lub stwierdzoną ciążą, oraz w okresie laktacji;</li> <li>– kobiety w wieku rozrodczym nieużywające środków antykoncepcyjnych;</li> </ul>
<b>Metodyka badania</b>	
liczba osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	Nie sprecyzowano
Miejsce badania	Włochy (14 ośrodków)
Okres obserwacji	12 miesięcy
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	Publiczne, lek dostarczony był przez Sofar S.p.A. Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	<p>Pierwszorzędowy: nawrót SUDD</p> <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>utrzymanie remisji uchyłkowatości;</li> <li>wpływ nasilenia uchyłkowatości na utrzymanie remisji;</li> <li>wpływ typu leków używanych do uzyskania remisji na utrzymanie remisji;</li> <li>wpływ chorób współistniejących w skali względnej Charlsona na utrzymanie remisji;</li> <li>wpływ spożycia kwasu acetylosalicylowego na utrzymanie remisji;</li> <li>wpływ chorób współistniejących na utrzymanie remisji;</li> <li>wpływ jednocześnie stosowanych leków na utrzymanie remisji;</li> <li>zapobieganie ostremu zapaleniu uchyłków jelita grubego</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>
<b>Charakterystyka populacji</b>	
Liczba osób	210 pacjentów
Wiek (w latach) – średnia (mediana) [zakres]	Grupa M: 60 (57–66); Grupa L: 64 (62–65); Grupa LM: 64 (60-65); Grupa P: 62 (59–65)
Wcześniejsze/aktualne leczenie	Brak
<b>Charakterystyka procedur / schemat leczenia</b>	
Interwencja (10 dni w miesiącu przez 12 miesięcy)	<p>Grupa M: mesalazyna 1,6 g/dzień + placebo</p> <p>Grupa LM: mesalazyna 1,6 g/dzień + Lactobacillus casei 24 x 10<sup>9</sup> / dzień</p> <p>Grupa L: placebo + Lactobacillus casei 24 x 10<sup>9</sup> / dzień</p>

Tursi 2013	
Komparator (10 dni w miesiącu przez 12 miesięcy)	Grupa P: placebo + placebo
<b>Wyniki</b>	
Nawrót SUDD wystąpił u 0% pacjentów w grupie LM, 13,7% pacjentów (7) w grupie M, 14,5% pacjentów (8) w grupie L i 46,0% pacjentów (23) w grupie P (LM vs M: p=0,015; LM vs L: p=0,011; LM vs P: p=0,000; M vs P: p=0,000; L vs P: p=0,000) Ostry napad choroby wystąpił u 6 pacjentów z grupy P i u jednego pacjenta z grupy L.	
<b>Wnioski</b>	
Mesalazyna podawana w kombinacji z Lactobacillus casei wykazała wyższą skuteczność niż placebo w kontroli SUDD.	

Tabela 22. Charakterystyka i wyniki badania Tursi 2013a

Tursi 2013a	
Typ badania: badanie kliniczne z randomizacją, zaślepienie – brak danych	
<b>Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania</b>	
Kryteria włączenia: – ostra nieskomplikowana choroba uchyłkowa jelit (acute uncomplicated diverticulitis)	Kryteria wykluczenia: – brak informacji / wyglądu do danych klinicznych i / lub historii naturalnej i / lub leczenie choroby; – pojedyncze uchyłki jelita grubego; – poprzednia operacja okrężnicy; – raka okrężnicy lub przekraczający obręb okrężnicy; – choroby zapalne jelit, IBD, SCA – konieczność cyklicznego leczenia antybiotykami w szpitalu – przewlekłe choroby hematologiczne lub wątroby lub nerek; – upośledzeniem odporności; – ciąża lub karmienie piersią; – udowodniona nietolerancja na mesalazynę
<b>Metodyka badania</b>	
liczba osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	Nie podano
Miejsce badania	Włochy
Okres obserwacji	3 lata (12–72 miesiące)
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	Pierwszorzędowy: częstość wystąpienia komplikacji choroby Drugorzędowe: Częstość występowania ostrych napadów choroby Konieczność wykonania zabiegu chirurgicznego Śmiertelność
<b>Charakterystyka populacji</b>	
Liczba osób	311 pacjentów
Wiek (w latach) – średnia (mediana) [zakres]	Grupa A: 63 (47–74); grupa B: 65 (50–72)
Wcześniejsze/aktualne leczenie (przez 7 dni)	3,2 g mesalazyny /dzień 800 mg rifaksyminy / dzień 1 g metotreksatu / dzień
<b>Charakterystyka procedur / schemat leczenia</b>	
Interwencja	Grupa A: Mesalazyna 1,6 g / dzień (10 dni w miesiącu)
Komparator	Grupa B: Mesalazyna 1,6 g / dzień (przez cały miesiąc)
<b>Wyniki</b>	
Całkowita liczba komplikacji była wyższa w grupie A w porównaniu z grupą B (p=0,030). Ostre napady choroby wystąpiły u 17 (8,2%) pacjentów w grupie A i u 3 (2,9%) pacjentów w grupie B. Krwawienie z uchyłków zaobserwowano u 4 (1,9%) pacjentów grupy A i u 1 (0,96%) pacjenta grupy B. Zabieg chirurgiczny był konieczny do wykonania u 3 (1,4%) pacjentów z grupy A i nie był konieczny u żadnego pacjenta w grupie B.	
<b>Wnioski</b>	
Badanie wykazało wyższą skuteczność terapii mesalazyną podawaną codziennie w porównaniu z mesalazyną podawaną przez 10 dni w miesiącu w ograniczeniu częstości nawrotów choroby oraz częstości występowania ostrych ataków choroby.	

Jafri 2013 (publikacja dostępna wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego)

Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy była ocena skuteczności mesalazyny wśród pacjentów chorych na symptomatyczną, niepowikłaną chorobę uchyłkową jelit (SUDD – symptomatic uncomplicated diverticular disease). Autorzy przeszukali określone bazy danych (Medline, Pubmed, Embase) pod kątem artykułów opublikowanych w latach 1992–2012 opisujących terapeutyczną efektywność mesalazyny w leczeniu SUDD. Artykuły miały mieć postać badań prospektywnych oraz randomizowanych badań kontrolnych, w których jednym ramieniem leczenia była terapia mesalazyną (schemat podawania leku, a także metody terapeutyczne, z którymi Mesalazyna była porównywana nie stanowiły kryterium wyłączenia). Pacjenci włączeni do badań byli diagnozowani na podstawie badań radiologicznych i/lub endoskopowych. Kryteria wyłączenia: język artykułu inny niż angielski, populacja mniejsza niż 10 osób, opisy przypadku. Model efektów losowych został wybrany do analizy odnalezionych badań. Dane dotyczące usunięcia bólu zostały następnie wyodrębnione, zintegrowane i przeanalizowane. Spośród 52 odnalezionych badań, 43 zostały wykluczone. Ostatecznie do analizy włączono 9 artykułów spełniających wyjściowe kryteria (w tym 5 randomizowanych badań kontrolnych oraz 4 badania prospektywne). Łącznie w badaniach wzięło udział 876 pacjentów, z tego 575 osób należało do grupy eksperymentalnej, a 301 do kontrolnej. Nawrót choroby uchyłkowej jelit w grupie poddanej leczeniu Mesalazyną był niższy niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 7% vs 15%, iloraz szans 0.54 (95% CI, 0.34–0.86,  $p=0,0095$ ), z medianą czasu obserwacji wynoszącą 12 miesięcy. Ustąpienie bólu było wyższe w grupie eksperymentalnej w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio 79% vs 58%) oraz uznane za istotne statystycznie ( $p<0,0001$ ). Test zgodności chi-kwadrat, użyty do analizy danych, okazał się również istotny statystycznie ( $p=0,0034$ ). Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego i metaanalizy autorzy stwierdzili, że Mesalazyna jest skutecznym środkiem przeciwzapalnym stosowanym w leczeniu SUDD. Pacjenci leczeni Mesalazyną nie tylko prezentowali mniej objawów choroby, ale również mniejszą ilość nawrotów choroby. Niemniej jednak, większe i prawidłowo zaprojektowane badania są potrzebne w celu potwierdzenia zaprezentowanych wyników.

#### Unlu 2012

Celem przeglądu była ocena terapii lekowej oraz żywieniowej w zapobieganiu nawrotu uchyłkowatości jelit po pierwszym epizodzie ostrego zapalenia uchyłków. Na podstawie dokładnej opisanej strategii wyszukiwania, do przeglądu włączono wszystkie badania pierwotne (kohortowe, prospektywne, retrospektywne, kliniczno-kontrolne), które oceniały medyczne prewencje nawrotów uchyłkowatości jelit wśród populacji powyżej 18 r.ż., zdiagnozowanej na podstawie badania radiologicznego lub kolonoskopii lub danych klinicznych. Do przeglądu nie włączono literatury w języku innym niż angielski, badań z brakiem grupy kontrolnej oraz takich, które włączały do analizy pacjentów operowanych z powodu epizodu powikłanego zapalenia uchyłków.

Spośród 84 odnalezionych badań, jedynie 3 zostały włączone do dalszej analizy. W odnalezionym z 2002 r. (Tursi 2002) badaniu 218 pacjentów (131 mężczyzn, 87 kobiet, średnia wieku 64,3 lata) z nawrotem choroby uchyłkowej jelit stwierdzono znacząco mniejszą nawrotowość choroby i mniej objawów po zastosowaniu jednocześnie mesalazyny oraz rifaksyminy w grupie eksperymentalnej, aniżeli po zastosowaniu samej rifaksyminy w grupie kontrolnej (kolejno 2,7% vs 18,0% ( $p<0,01$ ) oraz 85,6% vs 44,4% ( $p<0,0001$ )). W badaniu nie omówiono procesu włączenia i rejestrowania pacjentów, a także nie podano metody oszacowania wielkości próby. Pozostałe dwa badania odnosiły się do substancji innych niż mesalazyna (zawiesina polybacterial lysate vs. grupa kontrolna; balsalazide i VSL#3 VS VSL#3). Autorzy zgodnie twierdzą, że jakkolwiek leczenie przy użyciu 5-ASA wydaje się obiecujące, obecnie żadna z terapii medycznych polegających na stosowaniu mesalazyny, probiotyków czy antybiotyków nie może być wskazana jako preferowana, ze względu na słabą jakość przeprowadzonych dotychczas badań.

#### Giovanni 2011

Autorzy przeprowadzili przegląd systematyczny, używając do tego bazy MEDLINE oraz Embase, ograniczając się do artykułów opublikowanych w latach 1966–2010. Do analizy włączono ostatecznie 24 prospektywne badania kliniczne dotyczące niepowikłanej choroby uchyłkowej jelit. W oparciu o odnalezione dowody stwierdzono, że mesalazyna jest bardziej efektywna u pacjentów z zapaleniem okrężnicy oraz historią ostrego zapalenia uchyłkowego jelit. 3 z odnalezionych badań porównujących stosowanie rifaksyminy z mesalazyną wykazały, że stosowanie wysokich dawek mesalazyny jest znacznie bardziej efektywne niż stosowanie samej rifaksyminy, w łagodzeniu objawów ocenionych w 3, 6 i 12 miesiącu obserwacji (Di Maro 2003, Comparato 2007, Comparato G., Aragona 2007). W kolejnym odnalezionym badaniu, do którego włączono pacjentów z przynajmniej dwoma atakami ostrego zapalenia uchyłków, stwierdzono, że łączona terapia rifaksyminą i mesalazyną znacznie bardziej łagodzi objawy choroby oraz zwiększa liczbę pacjentów wolnych od jakichkolwiek symptomów (Tursi 2002). Kolejne cztery odnalezione badania (Tursi 2006, 2007, 2008) udowadniają, że stosowanie mesalazyny łącznie z probiotykami eliminuje objawy choroby w 12 miesiącu obserwacji (kolejno 90,5% w terapii łączonej, 84,9% w terapii mesalazyną, 75% w terapii probiotykami).

## Tursi 2011

Autorzy dokonali przeglądu literatury dotyczącego stosowania mesalazyny w leczeniu uchyłkowego zapalenia jelit. Przegląd literatury został wykonany przy użyciu bazy PubMed, jednakże w publikacji nie przedstawiono strategii przeszukiwania literatury. Do analizy włączyli 14 badań, z tego trzy badania są na etapie realizacji. W odnalezionych badaniach mesalazyna była stosowana jako samodzielna terapia w utrzymaniu remisji choroby, w połączeniu z rifaksyminą oraz probiotykami. Autorzy przeglądu na podstawie badań wnioskują, że kluczową rolę w patogenezie choroby uchyłkowej jelit pełni rozwijający się proces zapalny. W związku z tym, mesalazyna może mieć pozytywny efekt terapeutyczny jako lek wspomagający. Istnieją pewne dowody sugerujące, że mesalazyna poprawia postępowanie terapeutyczne, jeśli stosowana jest łącznie z antybiotykami o szerokim spektrum np. rifaksyminą. Połączenie tych dwóch leków powoduje zarówno zahamowanie procesu zapalnego jak również zmian w mikroflorze jelita. Stosowanie mesalazyny wraz z probiotykami może być użyteczne w zapobieganiu nawrotowi choroby. Jednakże dalsze prawidłowo zaprojektowane badania są potrzebne w celu potwierdzenia powyższych założeń. Lista badań włączonych do oceny została przedstawiona w Tabeli 23.

## Gatta 2010

Celem przeprowadzonego przez autorów przeglądu systematycznego była ocena efektywności terapeutycznej kwasu 5-aminosalicylowego u pacjentów z chorobą uchyłkową jelit. W tym celu autorzy przeszukali następujące bazy danych: Cochrane Trial Register, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, Experta Medica Database, a także wszystkie abstrakty pochodzące z najważniejszych konferencji gastroenterologicznych na świecie. Do przeglądu włączono wszystkie kontrolowane badania randomizowane (RCT) lub kontrolowane badania kliniczne, w których stosowanie 5-ASA było jedną z interwencji. Na tej podstawie odnaleziono 6 badań, w których łącznie wzięło udział 818 pacjentów (Trespi 1997, Tursi 2002, 2006, 2007, Comparato 2007). 3 z tych badań były przeprowadzone na pacjentach z niepowikłaną chorobą uchyłkową jelit, a pozostałe na pacjentach z objawową postacią choroby. Wyniki tych badań pokazały, że pacjenci leczeni za pomocą 5-ASA osiągnęli znacznie lepsze wyniki leczenia, a także że codzienne stosowanie mesalazyny jest lepsze od cyklicznego w zapobieganiu nawrotom choroby. Niemniej jednak, część tych badań nie uwzględniła przeprowadzenia kolonoskopii u pacjentów z nawrotem choroby. Na podstawie przeglądu autorzy wywnioskowali, że 5-ASA wydaje się pełnić rolę w chorobie uchyłkowej jelit, ale nadal potrzebne są dobrze zaprojektowane randomizowane badania kliniczne o wysokiej jakości. Lista badań włączonych do oceny została przedstawiona w Tabeli 23.

**Tabela 23. Badania włączone do odnalezionych przeglądów systematycznych. Opracowanie własne. Poniższa Tabela została opracowana na podstawie przeglądu systematycznego Tursi 2011, Gatta 2010**

Badanie	Interwencja	Komentarz
Trespi 1997 Randomizowane badanie otwarte Liczba pacjentów: 166	1. Sulbactam-Ampicylina 1,5g 2x dz. + rifaksymina 400 mg 2x dz. przez 7 dni, a następnie mesalazyna 400 mg przez 8 tyg. 2. Sulbactam-Ampicylina 1,5g 2x dz. + rifaksymina 400 mg 2x dz. przez 7 dni, bez kontynuacji	Pacjenci leczeni mesalazyną prezentowali mniejszą nawrotowość objawów oraz mikrokrwotoków. Okres obserwacji: 48 miesięcy
Brandimarte 2004 Prospektywne badanie kohortowe	Rifaksymina 800 mg/dz. i mesalazyna 2.4 g/dz. przez 10 dni, a następnie mesalazyna 1,6 g/dz. przez 8 tyg.	Znacząca redukcja w globalnym wyniku oceny symptomów
Di Mario 2005 Randomizowane badanie otwarte	Pacjenci losowo otrzymujący: rifaksyminę 200 mg 2x dz. rifaksyminę 400 mg 2x dz. mesalazynę 400 mg 2x dz. mesalazynę 800 mg 2x dz.	Pacjenci, którzy otrzymali mesalazynę w dawce 800 mg 2x dz. najrzadziej ze wszystkich zgłaszali odnotowywane objawy
Comparato 2007 Randomizowane badanie otwarte Liczba pacjentów: 268	Pacjenci losowo otrzymujący rifaksyminę 200 mg 2x dz., rifaksyminę 400 mg 2x dz., mesalazynę 400 mg 2x dz., mesalazynę 800 mg 2x dz.	Znacząca redukcja w globalnym wyniku oceny symptomów w porównaniu z pacjentami otrzymującymi rifaksyminę w dawce 400 mg, 2x dz. Okres obserwacji: 12 miesięcy
Comparato 2007a Badanie dot. jakości życia (quality of life survey)	Pacjenci losowo otrzymujący: rifaksyminę 200 mg 2x dz. rifaksyminę 400 mg 2x dz. mesalazynę 400 mg 2x dz. mesalazynę 800 mg 2x dz.	Grupa stosująca mesalazynę częściej zgłaszała poprawę w jakości życia niż grupa stosująca rifaksyminę
Tursi 2006/7 Randomizowane badanie otwarte Liczba pacjentów: 40	1. Mesalazyna 1,6 g/dz. 2. Mesalazyna 1,6 g/10 dni w miesiącu	Stosowanie mesalazyny w sposób ciągły przyczynia się do mniejszej ilości występujących objawów niż cykliczne Okres obserwacji: 24 miesiące

Badanie	Interwencja	Komentarz
Kruis 2007 Randomizowane badanie podwójnie zaślepiione, placebo-kontrolne	Mesalazyna 1 g 3x dz. lub placebo przez 6 tygodni	Pacjenci otrzymujący mesalazynę zgłaszali mniejszą ilość objawów oraz większą satysfakcję w porównaniu z grupą placebo
Kruis 2013 Randomizowane badanie podwójnie zaślepiione, placebo-kontrolne, równoległe	Mesalazyna 3 g/dz. lub placebo przez 48 tygodni	W trakcie
Kamm 2013 III faza badań klinicznych	Mesalazyna 1,2; 2,4 lub 4,8 g/dz. przez 104 tygodnie	W trakcie
Raskin 2012 III faza badań klinicznych	Mesalazyna 1,2; 2,4 lub 4,8 g/dz. przez 104 tygodnie	W trakcie
Tursi 2002 Randomizowane badanie otwarte Liczba pacjentów: 218	1. Rifaksymina 400 mg 2x dz. i mesalazyna 800 mg 3x dz. przez 7 dni, następnie kontynuowana rifaksymina w dawce 400 mg 2x dz. i mesalazyna w dawce 800 mg 2x/dz. przez 7 dni w miesiącu 2. Rifaksymina 400 mg 2x dz. przez 7 dni, a następnie kontynuacja rifaksyminy w dawce 400 mg 2x dz. przez 7 dni w miesiącu przez 12 miesięcy	Łączona terapia mesalazyną oraz rifaksyminą okazała się znacznie bardziej skuteczna w łagodzeniu objawów oraz zapobieganiu nawrotowi choroby w porównaniu z terapią samą rifaksyminą Czas obserwacji: 12 miesięcy
Tursi 2006 Randomizowane badanie otwarte Liczba pacjentów: 90	1. Mesalazyna 1,6 g/dz. podawana codziennie przez 12 miesięcy 2. L. casei DG 16x10 <sup>9</sup> /dz. przez 15 dni/miesiąc przez 12 miesięcy 3. Mesalazyna 1,6g/dz. + L. casei DG 16x10 <sup>9</sup> /dz stosowane przez 12 miesięcy	Oba leki okazały się skuteczne w utrzymywaniu remisji choroby. Niemniej jednak, kombinacja obu leków okazała się terapią bardziej skuteczną w utrzymywaniu remisji choroby. Okres obserwacji: 12 miesięcy
Tursi 2008 Prospektywne badanie otwarte	Mesalazyna 800 mg/dz. codziennie; mesalazyna 1,6g/dz. przez 10 dni w miesiącu; mesalazyna 800 mg/dz+ L.casei DG 16x10 <sup>9</sup> /dz. przez 10 dni w miesiącu; mesalazyna 1,6g/dz.+ L.casei DG 16x10 <sup>9</sup> /dz. przez 10 dni w miesiącu; L.casei DG 16x10 <sup>9</sup> /dz., 10 dni w miesiącu, sama, podawana przez 2 lata	Więcej pacjentów stosujących terapię łączone pozostawało wolnymi od symptomów choroby w okresie obserwacji 2 lat, ale nie odnotowano znaczących różnic w efekcie leczenia między grupami.
Tursi 2007 Randomizowane badania pilotażowe Liczba pacjentów: 30	1. Balsalazide 2,25g/dz. + rifaksymina 800 mg dz. przez 10 dni, a następnie kontynuacja balsalazidem 2,25g/dz. przez 10 dni + VSL#3 przez 12 miesięcy 2. Balsalazide 2,25g/dz. + rifaksymina 800 mg dz. przez 10 dni, a następnie kontynuacja VSL#3 przez 12 miesięcy	Remisja choroby w 12 miesiącu obserwacji częstsza u pacjentów stosujących terapię łączone, brak znaczących różnic w efekcie leczenia między grupami. Czas obserwacji: 12 miesięcy

#### Rocco 2009

Celem przeglądu była weryfikacja obecnych dowodów naukowych nt. zalecanych metod leczenia niepowikłanej choroby uchyłkowej jelit. W tym celu autorzy dokonali przeglądu baz Medline oraz Science Citation Index przy użyciu słów kluczowych między innymi takich jak: 5-ASA oraz choroba uchyłkowa jelit. Do przeglądu włączone zostały jedynie badania z randomizacją, opublikowane w języku angielskim, w latach 1966–2009. Badania dotyczące pacjentów z epizodem ostrego zapalenia uchyłkowego jelit zostały odrzucone. Wnioski z przeprowadzonej oceny są następujące: na podstawie hipotezy mówiącej, że choroba uchyłkowa jelit może być powodowana przez chroniczne zapalenie błony śluzowej okrężnicy, mesalazyna w ostatnim czasie była/jest proponowana jako alternatywne leczenie tej jednostki chorobowej. Pierwsze dane nt. stosowania mesalazyny w niepowikłanej chorobie uchyłkowej jelit zostały opisane w pracy Brandimarte 2004, w której oceniona została ciężkość przebiegu pięciu 5 objawów choroby (zatwardzenie, biegunka, ból brzucha, krwawienie z odbytnicy, śluz w kale) wśród 90 kolejnych pacjentów leczonych jednocześnie rifaksyminą (800 mg/dobę) i mesalazyną (2,4g/dobę) przez 10 dni, a następnie kontynuując leczenie samą mesalazyną (1,6 g/dobę) przez kolejnych 8 tygodni. Po zakończeniu leczenia u 81% pacjentów nie stwierdzono żadnych objawów, wnioskując tym samym, że stosowanie mesalazyny jest wysoce efektywne w uzyskaniu i podtrzymaniu remisji objawów w niepowikłanej chorobie uchyłkowej jelit. W innym randomizowanym badaniu, Di Mario 2005, porównano efektywność rifaksyminy (200 mg lub 400 mg dwa razy w ciągu doby) z mesalazyną (400 mg lub 800 mg dwa razy w ciągu doby), stosowanych przez 10 dni w ciągu miesiąca, w stosunku do występowania oraz ciężkości przebiegu 11 objawów choroby (górnym/dolnym bólem brzucha/dyskomfort, wzdęcie, tkliwość brzucha, gorączka, ogólna choroba, nudności, wymioty, bolesne/trudne oddawanie moczu) wśród 170 pacjentów z niepowikłaną chorobą uchyłkową jelit. Autorzy wykazali, że efektywność mesalazyny była podobna do rifaksyminy w stosunku do ilości punktów uzyskanych w globalnej skali objawów, nawet gdy pacjenci leczeni mesalazyną mieli najniższą liczbę punktów w 3 miesiącu po zakończeniu leczenia. Wyniki te zostały potwierdzone przez innych autorów prowadzących badania na większej grupie pacjentów i dłuższym okresie ich obserwacji. Codzienne

stosowanie mesalazyny wykazało większą efektywność niż stosowanie cykliczne w utrzymywaniu remisji choroby w nawracającej, niepowikłanej uchyłkowatości jelit. Obecnie nie odnajduje się jednak danych dotyczących długotrwałego okresu obserwacji.

Tursi 2009

Celem przeglądu była ocena obecnego stanu leczenia chorób uchyłkowych jelit, w tym stosowania mesalazyny. Autorzy dokonali przeglądu literatury przy użyciu bazy PubMed oraz dostępnych abstraktów konferencyjnych. Dane z odnalezionych badań sugerują, że mesalazyna, podawana zarówno w sposób ciągły jak i cykliczny, może być efektywna w łagodzeniu objawów choroby (włączając w nie ból brzucha, objawy żołądkowo-jelitowe oraz krwawienie z odbytu) oraz w polepszeniu jakości życia związanej ze zdrowiem wśród pacjentów chorujących na objawową, niepowikłaną chorobę uchyłkową jelit. Ponadto, podtrzymywanie leczenia przy użyciu mesalazyny, może również pomóc utrzymać chorobę w stanie utajonym (Trespi 1999). Odnaleziono również dowody sugerujące, że połączenie mesalazyny z antybiotykiem o szerokim spektrum może powodować efekt synergistyczny oraz wzajemnego uzupełniania się. W rzeczy samej, połączenie terapii mesalazyną z rifaksyminą okazało się znacząco bardziej efektywne w zapobieganiu nawrotom choroby u pacjentów z objawową, niepowikłaną chorobą uchyłkową jelit, niż wyłączone stosowanie rifaksyminy (Tursi 2002). Warto zauważyć, że w celu utrzymania choroby w stadium remisji u pacjentów cierpiących na nawracające objawy uchyłkowości, ciągle stosowanie mesalazyny wydaje się bardziej efektywne niż cykliczne (Tursi 2007). Niemniej jednak, dalsze prawidłowo zaprojektowane badania są konieczne w celu ustalenia dokładnej roli kwasu 5-aminosalicylowego w chorobie uchyłkowej jelit.

Humes 2007

Celem przeglądu systematycznego była ocena stosowanych terapii medycznych w leczeniu choroby uchyłkowej jelit. W tym celu autorzy dokonali przeglądu trzech baz medycznych: Medline, Embase, The Cochrane Library. W wyniku przeglądu odnaleziono 13 przeglądów systematycznych, randomizowanych badań kontrolowanych oraz badań obserwacyjnych. Dodatkowo autorzy przeprowadzili ewaluacje jakości dowodów interwencji medycznych. Odnaleziono jedno randomizowane badanie kontrolne odnoszące się do łagodzenia objawów choroby, porównujące efekt terapeutyczny rifaksyminy z mesalazyną, stosowanych w następującym schemacie: rifaksymina 200 mg 2x dziennie, rifaksymina 400 mg 2x dziennie, mesalazyna 400 mg 2x dziennie, mesalazyna 800 mg 2x dziennie (Di Mario 2005). Autorzy nie potrafili jednoznacznie stwierdzić czy mesalazyna może być bardziej efektywna od rifaksyminy w łagodzeniu objawów u pacjentów z niepowikłaną chorobą uchyłkową jelit, w 3 miesiące od jej stosowania. Według autorów przeglądu dowody zawarte w badaniu były bardzo słabej jakości, badanie zawierało błędy metodologiczne (m.in. brak grupy kontrolnej, brak protokołu randomizacji, itp.). Ponadto, odnaleziono jedno badanie RCT odnoszące się do zapobiegania nawrotom objawów choroby uchyłkowej jelit, gdzie porównano stosowanie mesalazyny (400 mg 2x dziennie) z brakiem leczenia (Trespi 1999). Przed randomizacją pacjenci włączeni do badania otrzymywali ampicylinę i rifaksyminę (kolejne dawki: 1,5g 2x dziennie, 400 mg 2x dziennie przez 7 dni). Z przeprowadzonego badania wynikało, że mesalazyna może być bardziej efektywna w zmniejszeniu nawrotów choroby po 4 latach od stosowania, w porównaniu z brakiem leczenia, u pacjentów leczonych wcześniej z powodu epizodu ostrego zapalenia uchyłkowego jelit. Badanie to zostało jednak przez autorów przeglądu ocenione jako badanie o bardzo niskiej jakości. W celu potwierdzenia powyższych badań, potrzebne są kolejne badania randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną.

#### 5.1.4. Choroba Leśniowskiego-Crohna – w przypadku, gdy terapia konwencjonalnymi tiopurynami jest niemożliwa i wrzodziejące zapalenie jelita grubego – w przypadku, gdy terapia konwencjonalnymi tiopurynami jest niemożliwa (tioguanina)

W wyniku opisanej powyżej strategii wyszukiwania nie odnaleziono żadnych metaanaliz, które badałyby efektywność tioguaniny w leczeniu bądź choroby Crohna, bądź wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Odnaleziono 6 przeglądów literaturowych, które zostały przedstawione i szczegółowo omówione poniżej.

W wyniku aktualizacji przeszukiwania o publikacje wydane w roku 2013 i później odnaleziono 1 dodatkowy przegląd systematyczny Musumba 2013 dotyczący bezpieczeństwa stosowania tioguaniny.

Odnalezione przeglądy przedstawiono zgodnie z rokiem ich publikacji.

**Wnioski z przeprowadzonej analizy:** Pomimo iż dotychczasowe badania sugerują obiecujący wpływ 6-tioguaniny na leczenie chorób zapalnych jelit z szczególnym uwzględnieniem choroby Crohna i WZJG, to pacjenci poddani tej terapii nie powinni być leczeni poza ścisłym protokołem badań klinicznych, zatwierdzonym przez komisję etyczną. Z uwagi na profil bezpieczeństwa tioguaniny leczenie to jest dopuszczone **wyłącznie** w przypadku gdy terapia konwencjonalnymi tiopurynami (azatiopryna i

merkaptopuryna) jest niemożliwa ze względu na nietolerancję leku lub nie przyniosła oczekiwanych efektów. Podstawowe monitorowanie czynności wątroby i wskaźników hematologicznych podczas leczenia tioguaniną jest niewystarczające do wykluczenia powstających zmian strukturalnych w wątrobie.

#### Musumba 2013

Celem odnalezionego przeglądu systematycznego literatury była ocena bezpieczeństwa stosowania tioguaniny w zakresie występowania guzkowego przerostu regeneracyjnego wątroby (NRH), w leczeniu pacjentów z chorobą nieswoistego zapalenia jelit (IBD). Autorzy dokonali systematycznego przeglądu literatury w bazach PubMed i MEDLINE, nie wprowadzono dodatkowych kryteriów wyłączenia/wykluczenia ze względu na jakość badania oraz rok wydania publikacji. Ostatecznie do przeglądu włączono 29 publikacji opisujących od 5 do 433 pacjentów.

Skumulowany odsetek wystąpienia NRH u pacjentów z IBD leczonych azatiopryną wyniósł odpowiednio 0,6% w piątym roku obserwacji i 1,25% w 10 roku obserwacji. W przypadku pacjentów leczonych tioguaniną w dawce powyżej 40 mg/dzień współczynnik wystąpienia NRH wyniósł 62% i był wyższy u pacjentów z podwyższonym poziomem enzymów wątrobowych i/lub trombocytopenią w porównaniu z pacjentami, u których nie zaobserwowano tych nieprawidłowości (76% vs 33%). W przypadku pacjentów, u których stosowano niskie dawki tioguaniny, tj. poniżej 20 mg/dzień, nie obserwowano przypadków wystąpienia NRH. Częstość występowania NRH u pacjentów uprzednio nieleczonych tiopurynami wyniosła 6%.

Do czynników ryzyka związanych z wystąpieniem NRH zaliczono: płeć męską, podeszły wiek, zwężenia jelita, resekcja jelita cienkiego.

Autorzy przeglądu podkreślają, iż lekarze powinni zachować szczególną ostrożność w diagnozowaniu NRH u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka, leczonych tiopurynami, nawet, jeśli ogólne wyniki badań pacjentów nie wykazują nieprawidłowości. Podstawowe monitorowanie chemicznych funkcji wątroby i wskaźników hematologicznych podczas leczenia tioguaniną jest niewystarczające do wykluczenia powstających zmian strukturalnych w wątrobie.

#### Ng 2011

Celem odnalezionego przeglądu była ocena efektywności terapii medycznych, w leczeniu pacjentów z chorobą nieswoistego zapalenia jelit (IBD), opornych na leczenie kortykosteroidami lub konwencjonalnymi tiopurynami. W tym celu autorzy dokonali przeglądu publikacji naukowych w bazie Pubmed, opublikowanych przed rokiem 2010. Autorzy odnaleźli jedynie dwa badania pierwotne badające skuteczność tioguaniny w uzyskaniu poprawy stanu klinicznego pacjentów chorych na IBD. W odnalezionym badaniu Qasim 2007 przeprowadzonym na 40 (w tym 10 pacjentów z WZJG) pacjentach z nietolerancją na azatioprynę (AZA) i merkaptopurynę (MP), zastosowano terapię tioguaniną przez 34 tygodnie. Remisja choroby została osiągnięta u 44%, 73%, 89% pacjentów w kolejno 3, 6 i 12 miesiącu leczenia. W badaniu Bonaz 2003 oceniono skuteczność i bezpieczeństwo tioguaniny u 49 pacjentów z aktywną chorobą Crohna, z nietolerancją lub opornością na AZA lub MP. Prawdopodobieństwo uzyskania klinicznej remisji choroby bez stosowania kortykosteroidów lub infliksimabu wyniosło w 6 i 12 miesiącu obserwacji kolejno 46% i 79%. Autorzy przeglądu zgodnie twierdzą, iż obecnie potrzebną są większe badania kontrolowane, które oceniłyby zarówno krótkotrwałe jak i długotrwałe bezpieczeństwo tego leku, a także jego skuteczność wśród pacjentów o szerokim spektrum choroby IBD. Autorzy odnaleźli rekomendację europejskiej grupy badawczej al. tioguaniny, która stwierdza, że lek ten może być stosowany wyłącznie u osób, u których konwencjonalne tiopuryny i inne terapie immunosupresyjne nie mogą być stosowane lub nie wykazały efektu, w maksymalnej dawce dziennej 25 mg. Odnaleziono została również rekomendacja amerykańska (Lichtenstein 2009), która nie dopuszcza stosowania tioguaniny ze względu na brak wystarczających dowodów omawiających możliwości zapobiegania wywołanej przez lek hepatotoksyczności. W kolejnych czterech odnalezionych badaniach skupiających się na farmakologii leku (Ferlitsch 2007, Dubinsky 2003, de BN 2008, de Boer 2007) wykazano związek tioguaniny z powstaniem guzkowego przerostu regeneracyjnego wątroby, a także stwierdzono, że stosowanie tioguaniny wymaga w związku z tym kontrolnych biopsji wątroby w 6 i 12 miesiącu, a także w 3 lata po rozpoczęciu leczenia.

#### Hoentjen 2011

Autorzy dokonali przeglądu opublikowanych w ostatnim czasie kontrolowanych badań klinicznych zajmujących się aktualnymi strategiami w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Metodologia przeglądu nie została przedstawiona. Ponieważ jest to najbardziej aktualny przegląd, który uwzględnia leczenie WZJG za pomocą tiopuryn, a bibliografia publikacji składa się z ponad stu pozycji, analitycy AOTM, postanowili włączyć go do niniejszego raportu.

Stosowanie tiopuryn jest dopuszczone w leczeniu WZJG jako terapia podtrzymująca u pacjentów, u których wystąpiła nietolerancja na konwencjonalne tiopuryny (azatiopryna i merkaptopuryna). Dwa z trzech

odnalezionych przez autorów badań pierwotnych wskazały na możliwość wystąpienia działań niepożądanych pod postacią guzkowego przerostu regeneracyjnego wątroby u pacjentów stosujących tioguaninę (Dubinsky 2003, de Boer 2008). W trzeciej odnalezionej publikacji Asseldonk 2011, do badania włączono 46 pacjentów z chorobą WZJG. U pacjentów tych nie uzyskano poprawy stanu klinicznego po stosowaniu konwencjonalnych tiopuryn. W związku z tym, zastosowano leczenie tioguaniną przez średni okres 22 miesięcy. 9 pacjentów przerwało terapię tioguaniną z powodu nietolerancji leku (n=6) lub nawrotu choroby (n=3). Pozostałe 37 osób kontynuowało terapię. Jednoczesne stosowanie mesalazyny chroniło pacjentów przed niepowodzeniem leczenia tioguaniną w związku z wystąpieniem działań niepożądanych. Wyniki testów funkcji wątroby nie zmieniły się w sposób znaczący podczas leczenia, ale 12 pacjentom wykonano biopsję wątroby. Żadna z wykonanych biopsji nie wskazała na guzkowy przerost regeneracyjny wątroby, ale potwierdziła jej stłuszczenie (n=1), zwłóknienie (n=1), sinusoidalne rozszerzenie (n=2), niespecyficzną regenerację (n=4). 4 z przeprowadzonych biopsji nie wykazały żadnych zmian. Wyniki te wskazują na pomocną rolę tioguaniny w utrzymaniu remisji WZJG u osób, u których poprzednie terapie zawiodły, jednak wymagają one potwierdzenia w większych badaniach kontrolnych, o dłuższych okresach obserwacji w celu oceny potencjalnych długoterminowych uszkodzeń wątroby.

#### Ng 2009

Odnaleziony przegląd literatury miał na celu opisanie efektywności nowych terapii, w tym stosowania tiopuryn, w chorobie wrzodziejącego zapalenia jelit. W tym celu autorzy dokonali przeglądu wszystkich badań związanych z leczeniem WZJG, a opublikowanych w ciągu ostatnich 10 lat, w bazie Medline, a także na podstawie abstraktów pochodzących z znaczących spotkań międzynarodowych i krajowych dotyczących przedmiotowego problemu. Tioguanina została opisana przy okazji omawiania terapii immunomodulacyjnej drugiego rzutu w chorobie WZJG. Dwa z odnalezionych badań wskazywały na możliwy wpływ tioguaniny na powstanie guzkowego przerostu regeneracyjnego wątroby (Dubinsky 2003, Ferlitsch 2007), natomiast odnalezione badanie Gilissen 2007 już tego nie stwierdziło. W kolejnym odnalezionym badaniu Quasim 2007 40 pacjentów (z tego 10 pacjentów z chorobą WZJG) z nietolerancją lub brakiem odpowiedzi na stosowanie konwencjonalnych tiopuryn, leczono tioguaniną w dawce 40 mg przez średni okres 34 tygodni. Remisję choroby uzyskano u 44%, 73% i 89% w kolejno 3, 6, 12 miesiącu obserwacji. Markery procesu zapalnego, a także użycie stosowanie steroidów zostały znacznie zmniejszone podczas stosowania tioguanina w porównaniu z okresem przed zastosowaniem terapii. Badanie to zostało jednak przerwane z powodu trombocytopenii i objawów uszkodzeń wątroby. Nowsze badania de Boer 2007 i 2008, sugerują, że występowanie guzkowego przerostu regeneracyjnego wątroby podczas stosowania tioguaniny może być zależne od dawki tego leku lub od poziomu 6-TGN w organizmie. Niska dawka tioguaniny w terapii podtrzymującej w chorobie zapalnej jelit może przyczyniać się do mniejszej ilości komplikacji. Kolejne badanie Vernier-Massouille 2007 sugeruje, że występowanie guzkowego przerostu regeneracyjnego wątroby jest może także występować u pacjentów leczonych azatiopryną (AZA), z ryzykiem kumulatywnym 0,5% w 5 roku obserwacji (95%CI=0,11–1,89) i 1,25% w 10 roku obserwacji (95%CI=0,29–2,21).

Tioguanina może zatem okazać się skuteczna u osób z nietolerancją lub u których nie uzyskano efektu leczenia po zastosowanych terapiach immunosupresyjnych. Wymaga to jednak stosowania niskich dawek oraz monitorowania poziomów metabolitów i testów na prawidłowe funkcjonowanie wątroby.

#### Wilhelm 2006

Celem przeglądu literatury była ocena za pomocą odnalezionych w bazie Pubmed badań opublikowanych w latach 1966–2006 efektywności nowych terapii, w tym tioguaniny, w leczeniu choroby Crohna. Dodatkowo autorzy przeszukali bibliografię odnalezionych artykułów i abstraktów. Do przeglądu włączono badania wyłącznie w języku angielskim, których populacja była większa od 5 pacjentów. Do analizy nie włączono badań z populacją dzieci. Odnaleziono pięć badań dotyczących przedmiotowej sprawy. Badania te zostały przedstawione w formie tabeli. Tioguanina wydaje się być skuteczna w leczeniu choroby Crohna u pacjentów, którzy nie tolerują lub są oporni na leczenie konwencjonalnymi tiopurynami, tj. azatiopryną i merkaptopuryną. Niemniej jednak, dalsze podwójnie zaślepienie badania z próbą placebo, prowadzone na homogenicznych populacjach pacjentów są konieczne w celu potwierdzenia powyższych wniosków.

**Tabela 24. Tioguanina w leczeniu choroby Crohna. Opracowanie własne na podstawie Wilhelm 2006.**

Nazwa, rok	Populacja	Rodzaj badania, kryteria włączenia	Interwencja/ Dawka	Punkty końcowe/ Efekty	Komentarz
Dubinsky 2001	10	Otwarte, pacjenci mieli preferowaną produkcję 6-MMPR	6-TG: 40 mg/dzień przez 16 tyg.	– CDAI <150 (remisja) lub obniżone CDAI o min. 70 pkt (odpowiedź) u 70% w 16 tyg.	Brak działań niepożądanych, a widoczne przy stosowaniu 6-MP
Dubinsky 2003	21	Otwarte, pacjenci z udokumentowaną	6-TG:10–40 mg/dzień	– nadwrażliwość na TG u 19% (4/21) po 9 dniach	-



Nazwa, rok	Populacja	Rodzaj badania, kryteria włączenia	Interwencja/ Dawka	Punkty końcowe/ Efekty	Komentarz
		nadwrażliwością na AZA lub 6-MP		– poprawa stanu klinicznego u 82% w okresie 9 miesięcy (określona na podstawie opinii własnej lekarza)	
Bonaz 2003	49	Otwarte, wszyscy pacjenci z nadwrażliwością na AZA lub 6-MP	6-TG: 20 mg/dzień przez 12 m	– 87% tolerancja na lek w 8 tyg. – remisja u 46% w 6 m – remisja u 79% w 12 m	-
Derijks 2003	32	Otwarte, wszyscy pacjenci z nadwrażliwością na AZA lub 6-MP	6-TG: 20 mg/dzień lub 40 mg/dzień przez 8 tyg.	– 81% tolerancja na lek w 8 tyg.	-
Herrlinger 2003	37	Badanie prospektywne, otwarte	6-TG: 40 mg/dzień przez 24 tyg.	– nietolerancja u 16% (6/37) – CDAI <150 u 35% (remisja)	12/16 pacjentów nietolerujących azatiopryny tolerowało 6-TG

### Drijks 2006

Celem odnalezionego przeglądu była ocena efektywności tiopuryn w leczeniu pacjentów z chorobą nieswoistego zapalenia jelit (IBD). W tym celu, autorzy dokonali przeglądu publikacji naukowych w bazie Pubmed, opublikowanych w latach 1966–2006. Stosowanie tioguaniny jest obecnie traktowane jako terapia zastępcza dla tiopuryn konwencjonalnych, takich jak: azatiopryna (AZA) i merkaptopuryna (6-MP), w celu uniknięcia możliwie występujących działań niepożądanych związanych z tymi lekami lub w celu uwydatnienia efektywności tej grupy leków. W odnalezionym niewielkim badaniu pilotażowym Dubinsky 2001, tioguanina została podana 10 pacjentom z zdiagnozowaną chorobą IBD, u których wcześniej stwierdzono nadprodukcję 6-MMPR po stosowaniu AZA oraz 6-MP. Pacjenci ci wykazywali suboptymalny poziom 6-TGN, a 70% z nich doświadczyło toksyczności leku związanej z przyjmowaną dawką. Po wdrożeniu terapii tioguaniną, u 7 z 10 pacjentów uzyskano odpowiedź na leczenie lub osiągnięto stan remisji choroby w okresie 1–4 miesięcy. Jakkolwiek poziom 6-TGN u tych pacjentów okazał się dziewięciokrotnie wyższy niż gdy stosowali 6-MP, to u żadnego z pacjentów nie stwierdzono nawrotu wątrobowej czy hematologicznej toksyczności. Poziom 6-MMPR pozostał niewykrywalny przez cały okres trwania badania. Autorzy badania wywnioskowali, iż tioguanina jest tiopuryn bezpieczniejszą i bardziej skuteczną do stosowania u pacjentów z IBD, opornych na leczenie merkaptopuryną. W badaniu Derijks 2003, oceniającym krótkotrwałe bezpieczeństwo tioguaniny u 32 pacjentów z IBD, u których stwierdzono nietolerancję AZA lub MP, 81% pacjentów tolerowało tioguaninę w pierwszych 8 miesiącach terapii. Podobne wyniki uzyskano w badaniu Dubinsky 2003, w którym 82% pacjentów z grupy 21 chorych na IBD, reagujących alergicznie na AZA lub MP, tolerowało tioguaninę. W badaniu Bonaz 2003 na 49 pacjentach z IBD, nie tolerujących terapii konwencjonalnymi tiopurynami, jedynie 10% zostało zmuszonych do zaprzestania leczenia tioguaniną z powodu wystąpienia działań niepożądanych. We wszystkich odnalezionych badaniach, koncentracja 6-TGN była znacznie wyższa podczas stosowania przez pacjentów tioguaniny w porównaniu z AZA czy MP. Pomimo wyższego poziomu 6-TGN, nie stwierdzono wystąpienia toksyczności hematologicznej.

Skuteczność tioguaniny została wykazana w 24 tygodniu prospektywnego badania Herrlinger 2003, przeprowadzonego na 37 pacjentach z aktywną chorobą Crohna: u 35% pacjentów stwierdzono stan remisji choroby (CDAI <150), a u 57% uzyskano odpowiedź na leczenie (zmniejszenia punktów CDAI o >70). W dalszej obserwacji, prowadzonej przez tego samego autora, stwierdzono, że stan remisji został utrzymany przez 1 rok u 88% pacjentów stosujących tioguaninę.

Niemniej jednak w wielu odnalezionych badaniach (Dubinsky 2003, Shastri 2004, Geller 2004) stwierdzono guzkowy przerost regeneracyjny wątroby u znacznej liczby pacjentów z IBD stosujących tioguaninę. Obecnie stosowanie tego leku jest silnie odradzane, do czasu udostępnienia większej ilości badań na ten temat.

Pomimo iż dotychczasowe badania sugerują obiecujący wpływ 6-tioguaniny na leczenie chorób zapalnych jelit, to pacjenci poddani tej terapii nie powinni być leczeni poza ścisłym protokołem badań klinicznych, zatwierdzonym przez komisję etyczną. Podstawowe monitorowanie chemicznych funkcji wątroby i wskaźników hematologicznych jest niewystarczające do wykluczenia zmian strukturalnych w wątrobie.

## 5.2. Bezpieczeństwo – informacje dodatkowe

W celu uzupełnienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania wskazanych substancji czynnych, poniżej przedstawiono informacje zgodne z charakterystyką produktu leczniczego na podstawie Podlewski 2009:

## Mesalazyna

### Interakcje

Mesalazyna większa działanie hipoglikemiczne pochodnych sulfonilomocznika oraz niekorzystne działanie kortykosteroidów na błonę śluzową żołądka. Preparaty złożone zawierające mesalazynę, która powinna zostać uwolniona w okrężnicy, nie mogą być podawane z laktulozą lub innymi lekami obniżającymi pH w świetle jelit, np. inhibitory pompy protonowej. Mesalazyna zwiększa ryzyko wystąpienia krwawienia po lekach przeciwzakrzepowych. Nasila toksyczne działanie metotreksatu i niesteroidowych leków przeciwzakrzepowych. Zmniejsza działanie sulfinpirazonu, spironolaktonu i furosemidu

### Przeciwwskazania i ostrzeżenia specjalne

Mesalazyny nie należy stosować przy współistniejącej niewydolności wątroby lub nerek, owrzodzeniu błony śluzowej żołądka i dwunastnicy, nadwrażliwości na salicylany, skłonności do krwawień. Ostrożnie stosuje się u chorych w podeszłym wieku.

Podczas ciąży stosować ją należy jedynie w wypadku zdecydowanej konieczności oraz nie należy jej stosować przy karmieniu piersią.

### Działania niepożądane

Bóle głowy, nudności, biegunka, bóle brzucha. Niekiedy mogą wystąpić niezależne od dawki objawy nadwrażliwości (zmiany skórne, gorączka, skurcz oskrzeli, zespół toczniopodobny), zapalenie trzustki, śródmiąższowe zapalenie nerek, zapalenie osierdzia, methemoglobinemia.

Mesalazyna może zaostrzyć objawy zapalenia okrężnicy u tych chorych, którzy uprzednio źle tolerowali sulfasalazynę. Inne objawy niepożądane występujące podczas stosowania sulfasalazyny nie występują u chorych przyjmujących mesalazynę.

## Budezonid

### Interakcje

Jednoczesne stosowanie leków/substancji hamujących aktywność CYP3A4 (m.in. acetazolamid, amiodaron, niektóre antybiotyki makrolidowe i fluorochinolony, niektóre leki przeciwgrzybiczne, izoniazyd, metronidazol, cymetydyna, fluoksetyna, chinidyna, loratydyna, zafirlukast, zileuton, sok grejpfrutowy) i budezonidu może zahamować jego metabolizm i zwiększyć ogólnoustrojową ekspozycję na budezonid.

### Przeciwwskazania i ostrzeżenia specjalne

Nie należy stosować budezonidu gdy w przeszłości wystąpiła wrażliwość na lek lub jego składniki. W przypadku ciąży należy stosować jedynie, gdy korzyść dla matki jest większa niż potencjalne zagrożenie dla płodu. Nie zaleca się stosowania podczas karmienia piersią, gdyż nie wiadomo, czy przenika do mleka matki.

### Działania niepożądane

Podczas leczenia mogą wystąpić zaburzenia gospodarki wodnoelektrolitowej (zatrzymanie Na, utrata K, zatrzymanie płynów, zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze), zaburzenia metaboliczne (ujemny bilans azotowy), zmniejszenie odporności organizmu, osłabienie siły mięśniowej, miopatia posteroidea, zmniejszenie masy mięśniowej, osteoporoza, złamania kompresyjne kręgow, złamania kości długich, zmniejszenie wydzielania endogennych hormonów steroidowych, zaburzenia miesiączkowania, zahamowanie wzrostu u dzieci, zmniejszenie tolerancji węglowodanów, u cukrzyków zwiększenie zapotrzebowania na insulinę lub doustne leki hipoglikemizujące, zaburzenia ze strony o.u.n. (drgawki, zawroty lub bóle głowy, zwiększenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego, zaburzenia psychiczne), zmiany skórne (utrudnienie gojenia ran, zmiany zanikowe skóry, nasilenie potliwości, wybroczyny i wylewy podskórne), uszkodzenia przewodu pokarmowego (owrzodzenia z ryzykiem wystąpienia perforacji i krwotoku, zapalenie trzustki, wrzodzące zapalenie przełyku), reakcje nadwrażliwości.

## Tioguanina

### Przeciwwskazania i ostrzeżenia specjalne

Nadwrażliwość na tioguaninę: u osób z niedoborem metylotransferazy tiopuryny możliwa jest zwiększona wrażliwość na lek, prowadząca do szybko występującej mielosupresji. Chorzy z niedoborem transferazy fosforybozylohipok-santynoguaninowej (zespół Lescha-Nyhana) wykazują oporność na działanie tioguaniny. Zachować ostrożność w przypadku upośledzenia czynności wątroby i nerek. Cięża, karmienie piersią: nie stosować. Zalecić stosowanie antykoncepcji w przypadku przyjmowania leku przez któregokolwiek z partnerów.

## Działania niepożądane

Mielotoksyczność: leukopenia, trombocytopenia. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe: nudności, wymioty, biegunka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. Hepatotoksyczność: zwiększenie stężenia bilirubiny oraz aktywności aminotransferaz (alaninowej i asparaginianowej) i fosfatazy zasadowej w surowicy, żółtaczk mechaniczna

### 5.3. Podsumowanie analizy klinicznej

**Wnioski z przeprowadzonej analizy efektywności budezonidu w mikroskopowym zapaleniu jelit:** Obecnie budezonid jest stosowany jako terapia z wyboru w mikroskopowym zapaleniu jelita. Jest to jedyna metoda leczenia, która została dokładnie przebadana w randomizowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną. Wykazano skuteczność budezonidu w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelit szczególnie w przypadku długo utrzymujących się lub ciężkich objawów choroby. Odnalezione badania wskazują, iż po zaprzestaniu terapii obserwuje się nawrót choroby. Niemniej jednak, w celu określenia optymalnego czasu trwania terapii budezonidem wskazane jest przeprowadzenie dalszych badań.

**Wnioski z przeprowadzonej analizy efektywności mesalazyny w mikroskopowym zapaleniu jelit:** Na podstawie odnalezionych badań wtórnych nie można jednoznacznie ocenić efektywności mesalazyny w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelita. Wydaje się, że zastosowanie samej mesalazyny lub w połączeniu z lekami obniżającymi poziom cholesterolu może wykazywać skuteczność w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelit. Niemniej jednak, w omawianych przez autorów badaniach retrospektywnych mesalazyna wykazywała skuteczność u maksymalnie 50% pacjentów z omawianą chorobą. Sugeruje się również, aby mesalazynę stosować jako terapię trzeciego rzutu, gdy inne metody leczenia okażą się niewystarczająco skuteczne.

**Wnioski z przeprowadzonej analizy efektywności mesalazyny w chorobie uchyłkowej jelit:** Jakkolwiek leczenie choroby uchyłkowej jelit przy użyciu pochodnych kwasu 5-aminosalicylowego wydaje się obiecujące, to w chwili obecnej farmakoterapia polegająca na stosowaniu mesalazyny nie może być wskazana jako preferowana, ze względu na słabą jakość przeprowadzonych dotychczas badań. Niemniej jednak, codzienne regularne stosowanie mesalazyny wydaje się przynosić lepsze efekty terapeutyczne niż stosowanie cykliczne. Ponadto, mesalazyna stosowana w terapii łączonej z antybiotykami lub probiotykami wydaje się skuteczniejsza w łagodzeniu objawów oraz zapobieganiu nawrotowi choroby uchyłkowej jelit niż mesalazyna stosowana w monoterapii.

**Wnioski z przeprowadzonej analizy efektywności tioguaniny w chorobie Leśniowskiego-Crohna i we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego:** Pomimo iż dotychczasowe badania sugerują obiecujący wpływ 6-tioguaniny na leczenie chorób zapalnych jelit z szczególnym uwzględnieniem choroby Crohna i WZJG, to pacjenci poddani tej terapii nie powinni być leczeni poza ścisłym protokołem badań klinicznych, zatwierdzonym przez komisję etyczną. Z uwagi na profil bezpieczeństwa tioguaniny leczenie to jest dopuszczone **wyłącznie** w przypadku gdy terapia konwencjonalnymi tiopurynami (azatiopryna i merkaptopuryna) jest niemożliwa ze względu na nietolerancję leku lub nie przyniosła oczekiwanych efektów. Podstawowe monitorowanie czynności wątroby i wskaźników hematologicznych podczas leczenia tioguaniną jest niewystarczające do wykluczenia powstających zmian strukturalnych w wątrobie. W związku z powyższymi zasadami wydaje się ograniczenie populacji chorych zgodnie z wnioskowym wskazaniem tj. do chorych, u których terapia konwencjonalnymi tiopurynami jest niemożliwa.

## 6. Analiza ekonomiczna

W związku z faktem, iż nie odnaleziono porównawczych badań randomizowanych z aktywnym komparatorem (wszystkie badania kontrolowane były placebo) oraz w związku z wysoką heterogenicznością populacji badań włączonych do analizy klinicznej, odstąpiono od wykonania analizy ekonomicznej. Zestawienie kosztów stosowania ocenianych substancji lekowych przedstawiono w ramach analizy wpływu na budżet.

W wyniku strategii przeprowadzonej dla analizy klinicznej analityk AOTM odnalazł jedną analizę kosztów choroby Crohna i WZJG, a także ich leczenia (w tym salicylanów, steroidów i tiopuryn) w Stanach Zjednoczonych. Przedstawiona poniżej analiza może mieć jedynie charakter orientacyjny i nie należy jej w sposób jednoznaczny odnosić do sytuacji w Polsce.

Kappelman 2009

Celem odnalezionej analizy było:

- określenie kosztów bezpośrednich choroby Crohna oraz WZJG u dzieci oraz osób dorosłych w USA
- opisanie dystrybucji kosztów pomiędzy opieką/usługą szpitalną, ambulatoryjną i farmaceutyczną
- zidentyfikowanie czynników socjo-demograficznych mających wpływ na ww. koszty.

W tym celu autorzy analizy wyodrębnili medyczne oraz farmaceutyczne rekordy pochodzące z bazy danych zawierającej deklaracje ubezpieczeniowe z 87 planów zdrowotnych w 33 różnych stanach, w latach 2003–2004. Choroby Crohna oraz WZJG zostały zidentyfikowane na podstawie definicji administracyjnych. Dla każdego przypadku choroby zostały wybrane jako kontrola 3 osoby nie mające tej choroby. Deklaracje zostały sklasyfikowane jako szpitalne, ambulatoryjne lub farmaceutyczne na podstawie aktualnej terminologii proceduralnej (Current Procedural Terminology) lub krajowego kodu leków (National Drug Codes). Koszty były określone na podstawie informacji w deklaracji o wysokości wpłaconej kwoty. Koszty przypisane chorobie IBD zostały oszacowane poprzez odjęcie kosztów pacjentów z chorobą IBD od kosztów osób wolnych od tej choroby. W celu identyfikacji czynników socjo-demograficznych mających wpływ na ww. koszty użyta została regresja logistyczna.

Na tej podstawie autorzy zidentyfikowali 9056 pacjentów z chorobą Crohna oraz 10364 pacjentów z chorobą WZJG. Liczebność grup kontrolnych wynosiła kolejno 24829 oraz 28160 osób. Średnia wieku wynosiła kolejno 42 i 45 lat. 56% osób z chorobą Crohna oraz 53% osób z chorobą WZJG stanowiły kobiety. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w zakresie czynników demograficznych pomiędzy pacjentami a osobami z grup kontrolnych.

Średnie koszty roczne leczenia związanego z chorobą Crohna i WZJG wynosiły kolejno 8265\$ i 5066\$ (kolejno 2898\$ i 2715\$ - dla osoby z grupy kontrolnej). W chorobie Crohna 31% kosztów było przypisanych do hospitalizacji, 33% do opieki ambulatoryjnej, a 35% to usług farmaceutycznych. W chorobie WZJG koszty te rozkładały się następująco: 38%, 35% i 27%. Lekami, które przyczyniły się do największego wzrostu kosztów, były infliximab u osób chorujących na chorobę Crohna oraz aminosalicylany u osób chorujących na WZJG.

Na podstawie powyższych danych kosztowych oraz danych dotyczących rozpowszechnienia (występowania) tych chorób (436 000 Amerykanów z chorobą Crohna i 512 000 z WZJG), autorzy oszacowali, iż roczny koszt przypisany tym chorobom może wynosić Stanach Zjednoczonych 6,3 miliardy dolarów (3,6 mld \$ dla choroby Crohna i 2,7 mld dla WZJG).

Koszty przypisane chorobie Crohna były znacznie wyższe u dzieci do 20 r.ż. w porównaniu z osobami dorosłymi (9555\$ vs 8094\$ dla osób dorosłych w wieku 20–39 lat, 8179\$ w wieku 40–64). Osoby dorosłe w sposób znaczący generowały mniej kosztów w najwyższym kwartylu w porównaniu do najniższego [OR=0,52; 95%CI: 0,4–0,68 dla osób dorosłych w wieku 20–39 lat w porównaniu z dziećmi; OR=0,4; 95%CI: 0,31–0,52 dla osób dorosłych w wieku 40–64 lat w porównaniu z dziećmi). Efekty dotyczące regionu geograficznego i płci nie były istotne statystycznie. Koszt leczenia szpitalnego i ambulatoryjnego był znacznie mniejszy u osób dorosłych niż u dzieci. Różnica w kosztach usługi farmaceutycznej nie była znaczna.

Średnie koszty przypisane chorobie WZJG u dzieci poniżej 20 r.ż. wynosiły 10063\$ w porównaniu z 4610\$ dla osób dorosłych w wieku 20–39 lat i 4897\$ w wieku 40–64 lat. Osoby dorosłe w sposób znaczący generowały mniej kosztów w najwyższym kwartylu w porównaniu do najniższego (OR=0,3; 95%CI: 0,21–0,43 dla osób dorosłych w wieku 20–39 lat w porównaniu z dziećmi; OR=0,24; 95%CI: 0,17–0,34 dla osób dorosłych w wieku 40–64 lat w porównaniu z dziećmi). Różnice regionalne były istotne statystycznie, ale siła różnic była niewielka. Nie zaobserwowano różnic względem płci. Różnica w kosztach usługi farmaceutycznej nie różniła się względem wieku.

Badanie to wykazuje znaczne obciążenie ekonomiczne związane z chorobami zapalnymi jelit w USA i może być zastosowane w celu prawidłowego planowania przyszłej polityki zdrowotnej.

**Tabela 25. Charakterystyka pacjentów z chorobą Crohna i WZJG oraz grup kontrolnych**

Parametr	Pacjenci z ch. Crohna	Osoby z grupy kontrolnej z ch. Crohna	Pacjenci z WZJG	Osoby z grupy kontrolnej z WZJG
Średni wiek	42	42	45	45
Wiek				
<20 n (%)	737 (8,1)	2066 (8,3)	488 (4,7)	1394 (5,0)
20-39 n (%)	2755 (30,4)	7510 (30,3)	2661 (25,7)	1760 (25,4)
40-64 n (%)	5364 (61,4)	15253 (61,4)	7215 (69,6)	19606 (69,6)
Płeć				

Parametr	Pacjenci z ch. Crohna	Osoby z grupy kontrolnej z ch. Crohna	Pacjenci z WZJG	Osoby z grupy kontrolnej z WZJG
Kobiety n (%)	5090 (56,2)	13965 (56,2)	5464 (52,7)	14828 (52,7)
Mężczyźni n (%)	3966 (43,8)	10864 (43,8)	4900 (47,3)	13332 (47,3)
Region				
północny wschód n (%)	2124 (23,5)	5818 (23,4)	2402 (23,2)	6567 (23,3)
środkowy zachód n (%)	2114 (23,3)	5903 (23,8)	2276 (22,0)	6339 (22,5)
zachód n (%)	1859 (20,5)	4830 (19,9)	2367 (22,8)	6190 (22,0)
południe n (%)	2959 (32,7)	8178 (32,9)	3319 (32,0)	9064 (32,3)
Razem	9056	24829	10364	28160

Tabela 26. Roczne koszty bezpośrednie choroby Crohna w Stanach Zjednoczonych (w USD)

Parametr	Średnia (odchylenie standardowe)	Mediana (zakres międzykwartylowy)
<b>Koszty szpitalne</b>		
chirurgiczne	1,026 (7,136)	0 (0,0)
medyczne	1,567 (9,853)	0 (0,0)
całkowite koszty szpitalne	2,593 (13,416)	0 (0,726)
<b>Koszty ambulatoryjne</b>		
izba przyjęć	97 (647)	0 (-25, 73)
gabinet	319 (773)	175 (-49, 512)
endoskopia	266 (456)	120 (0, 434)
laboratorium	318 (961)	158 (6, 419)
radiologia	272 (1,085)	53 (-71, 399)
inne	1,480 (10,767)	197 (-200, 1,322)
całkowite koszty ambulatoryjne	2,753 (12, 078)	1,157 (-31, 3,276)
<b>Koszty leków poza szpitalem</b>	2,919 (6,298)	1,014 (83, 3,005)
<b>Całkowity koszt</b>	8,265 (21, 342)	3,203 (530, 9,935)

Tabela 27. Roczne koszty bezpośrednie choroby WZJG w Stanach Zjednoczonych (w USD)

Parametr	Średnia (odchylenie standardowe)	Mediana (zakres międzykwartylowy)
<b>Koszty szpitalne</b>		
chirurgiczne	807 (7,255)	0 (0,0)
medyczne	1,099 (9,062)	0 (0,0)
całkowite koszty szpitalne	1,906 (12,674)	0 (0,0)
<b>Koszty ambulatoryjne</b>		
izba przyjęć	44 (569)	0 (-31, 19)
gabinet	244 (709)	130 (-81, 424)
endoskopia	306 (463)	204 (0,471)
laboratorium	283 (708)	150 (5, 390)
radiologia	165 (1,105)	0 (-118, 226)
inne	727 (7,785)	58 (-313, 801)
całkowite koszty ambulatoryjne	1,768 (8,827)	782 (-202, 2,373)
<b>Koszty leków poza szpitalem</b>	1,393 (3,115)	696 (1, 2,008)
<b>Całkowity koszt</b>	5,066 (17,928)	1,963 (68, 5278)

Tabela 28. Koszty i użyczenie dla chorób zapalnych jelit w Stanach Zjednoczonych

Kategoria leku	Choroba Crohna		WZJG	
	Średni koszt roczny (odchylenie standard.)	Odsetek pacjentów z min. 2 deklaracjami	Średni koszt roczny (odchylenie standard.)	Odsetek pacjentów z min. 2 deklaracjami
doustne steroidy	4 (18)	14	4 (17)	12
doustne salicylany	495 (768)	39	563 (812)	43
doodbytnicze salicylany	28 (169)	7	145 (431)	20
tiopuryny	194 (491)	25	83 (320)	11
metotreksat	2 (25)	2	1 (17)	1

Kategoria leku	Choroba Crohna		WZJG	
	Średni koszt roczny (odchylenie standard.)	Odsetek pacjentów z min. 2 deklaracjami	Średni koszt roczny (odchylenie standard.)	Odsetek pacjentów z min. 2 deklaracjami
budezonid dojelitowy	41 (169)	5	12 (101)	1
adalimumab	17 (385)	<1	12 (353)	<1
infiximab	1523 (5133)	10	92 (1248)	<1
inne	1168 (3078)		1065 (2258)	
Razem	3474 (6253)		1977 (2987)	

Tabela 29. Niezależny wpływ czynników demograficznych na koszty chorób zapalnych jelit w Stanach Zjednoczonych

Zmienna	OR (95% CI) dla ch. Crohna*	OR (95% CI) dla WZJG*
Wiek:		
<20	odniesienie	odniesienie
20-39	0,52 (0,40-0,68)	0,30 (0,21-0,24)
40-64	0,40 (0,31-0,52)	0,24 (0,17-0,34)
Region:		
północny wschód	0,89 (0,74-1,06)	1,3 (1,15-1,58)
południe	0,94 (0,80-1,1)	1,03 (0,88-1,19)
środkowy zachód	0,96 (0,80-1,13)	1,12 (0,95-1,31)
zachód	odniesienie	odniesienie
Płeć:		
Kobieta	odniesienie	odniesienie
Mężczyzna	1,04 (0,92-1,17)	1,06 (0,95-1,19)

\* Iloraz szans i 95% przedział ufności pochodzą z wieloczynnikowej regresji logistycznej porównującej koszty w najwyższym kwartylu do tych w najniższym kwartylu. W tych modelach, wiek, region oraz płeć zostały uwzględnione jako zmienne objaśniające, po uwzględnieniu rodzaju ubezpieczenia (Medicaid versus ubezpieczenia typu commercial). Wiek, określony na koniec okresu obserwacji, badano jako zmienną kategoryjną (2-19, 20-39 i 40-64).

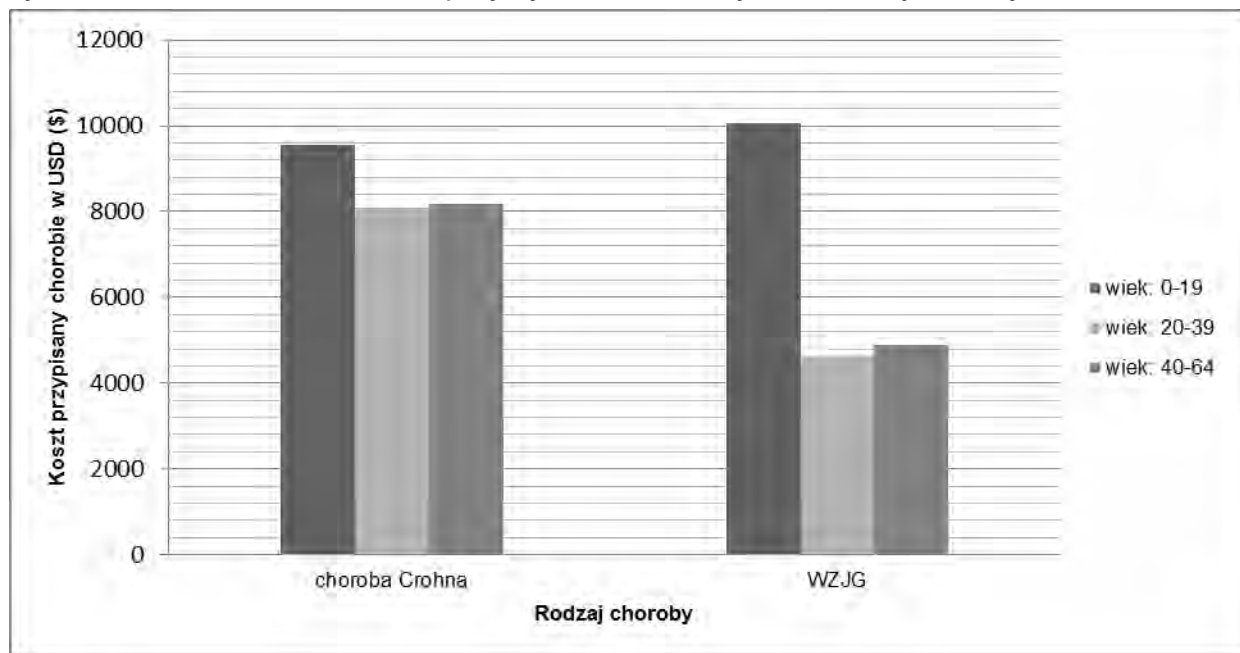
Rysunek 3. Procentowe przedstawienie kosztów opieki ambulatoryjnej, szpitalnej i farmaceutycznej dostarczonej pacjentom z chorobą Crohna w Stanach Zjednoczonych



Rysunek 4. Procentowe przedstawienie kosztów opieki ambulatoryjnej, szpitalnej i farmaceutycznej dostarczonej pacjentom z chorobą WZJG w Stanach Zjednoczonych



Rysunek 5. Porównanie kosztów chorób zapalnych jelit u dzieci i dorosłych w Stanach Zjednoczonych



Średnie koszty choroby Crohna i WZJG w próbie osób ze statusem ubezpieczeniowym typu commercial w podziale na grupy wiekowe. Iloraz szans oznaczający szansę, że pacjent ma koszt w najwyższym kwartyle, w porównaniu do najniższego kwartyla po uwzględnieniu płci, regionu geograficznego i statusu ubezpieczeniowego, za pomocą regresji logistycznej.

## 7. Ocena wpływu na budżet płatnika publicznego

### 7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Tabela 30. Wyciąg z wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Data decyzji (wsk. pozarej.)	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finans.	Wskazania objęte refundacją	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
Budezonid	Entocort, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg, 100 kaps., 5909990430314	2014-07-01/ 2013-03-01	11.0, Kortykosteroidy do stosowania doustnego o działaniu miejscowym na przewód pokarmowy	246,24	277,51	277,51	Choroba Leśniowskiego-Crohna	Postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi; Mikroskopowe zapalenie jelita	ryczałt	3,56
Mesalazyna	Asamax 250, tabl. dojel., 250 mg, 100 tabl., 5909991084011	2013-03-01	12.1, Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna i sulfasalazyna - produkty do stosowania doustnego	40,55	50,19	40,49	Choroba Leśniowskiego-Crohna, Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	Mikroskopowe zapalenie jelita; Choroba uchyłkowa jelita	ryczałt	12,9
	Asamax 500, tabl. dojel., 500 mg, 100 tabl., 5909991084110	2013-03-01		65,88	80,49	80,49				3,56
	Pentasa, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg, 100 tabl., 5909990662111	2013-03-01		132,65	150,60	80,97				73,19
	Pentasa, granulaty o przedłużonym uwalnianiu, 1 g, 50 sasz., 5909990855315	2013-03-01		133,98	152,00	80,97				74,59
	Salofa k 250, tabl. dojel., 250 mg, 50	2013-03-01		26,14	32,36	20,24				15,32

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Data decyzji (wsk. pozarej.)	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finans.	Wskazania objęte refundacją	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
	tabl., 5909990400010									
	Salofa k 500, tabl. dojel., 500 mg, 50 tabl., 5909990400119	2013-03-01		42,12	51,84	40,49				14,55
Tioguanina	Lanvis, tabl., 40 mg, 25 tabl., 5909990185214	2013-03-01	234.0, Leki przeciwnowotworowe - antymetabolity - analogi puryn - tioguanina	677,70	741,88	741,88	Nowotwory złośliwe	Choroba Leśniowskiego - Crohna; Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	bezpłatny	0

## 7.2. Oszacowanie kosztów stosowania ocenianych technologii

W celu oszacowania potencjalnego wpływu pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji ocenianych technologii medycznych na budżet płatnika publicznego, zebrano dane dotyczące: kosztów stosowania ocenianych leków (na podstawie Obwieszczenia MZ), dawkowania leków (na podstawie badań klinicznych) oraz epidemiologii ocenianych wskazań (na podstawie badań klinicznych i opinii ekspertów).

Tabela 31. Parametry analizy wpływu na budżet

Parametr	Wartość	Źródło
Budezonid – dawkowanie	9 mg / dzień przez 8 tyg.	Badania kliniczne
Mesalazyna – dawkowanie	1,6 g / dzień przez 10 dni w mies. przez 12 mies.	Badania kliniczne
Tioguanina – dawkowanie	40 mg / dzień	Badania kliniczne
Budezonid – średnia cena leku za 1 mg	0,925 zł	Obwieszczenie MZ
Mesalazyna – średnia cena leku za 1 g	1,618 zł	Obwieszczenie MZ
Tioguanina – średnia cena leku za 1 mg	0,742 zł	Obwieszczenie MZ
Mikroskopowe zapalenie jelit – populacja	20 000	Opinia eksperta
Uchyłkowa choroba jelit – populacja	3 881 835	Szczeklik 2012 (obliczenia własne na podstawie danych epidemiologicznych i rozkładu populacji w Polsce w poszczególnych przedziałach wiekowych)
Choroba Leśniowskiego-Crohna – populacja	1 925	Szczeklik 2012 (obliczenia własne na podstawie danych epidemiologicznych i wielkości populacji w Polsce)
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego – populacja	3 850	Szczeklik 2012 (obliczenia własne na podstawie danych epidemiologicznych i wielkości populacji w Polsce)
Odsetek pacjentów stosujących mesalazynę w mikroskopowym zapaleniu jelita	90%	Opinia eksperta
Odsetek pacjentów stosujących budezonid w mikroskopowym zapaleniu jelita	60%	Opinia eksperta
Odsetek pacjentów, u których choroba uchyłkowa jelita przebiega bezobjawowo	70%	Stępień 2013
Odsetek pacjentów stosujących mesalazynę w uchyłkowej chorobie jelit	10%	Opinia eksperta
Odsetek pacjentów stosujących tioguaninę w chorobie Leśniowskiego-Crohna / wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego	1%	Oszacowanie własne analityka na podstawie danych sprzedażowych zawartych w komunikacie DGL za styczeń-sierpień 2014*

\* odsetek pacjentów stosujących tioguaninę obliczono poprzez oszacowania rocznej liczby sprzedanych opakowań tioguaniny z komunkatu DGL za okres od stycznia do sierpnia 2014, a następnie oszacowanie ilu pacjentów mogłoby być leczonych lekiem przy zastosowaniu dawkowania zgodnego z danymi klinicznymi. Odsetek pacjentów leczonych tioguaniną dobrano tak, aby zapotrzebowanie na lek dla tych pacjentów nie przewyższało sumy sprzedanych opakowań w roku kalendarzowym. Tioguanina refundowana jest również w nowotworach złośliwych, należy mieć więc na uwadze, iż przedstawione rozumowanie stanowi oszacowanie maksymalne.

W związku z ograniczoną ilością wysokiej jakości danych epidemiologicznych dla porównania przedstawiono oszacowanie rocznych wydatków NFZ na refundację ocenianych technologii lekowych przygotowaną na podstawie komunikatu DGL publikowanego przez NFZ. Należy mieć na uwadze, że oceniane leki refundowane są w większej liczbie wskazań niż wskazania oceniane w niniejszym raporcie.



**Tabela 32. Wyciąg z komunikatu DGL (Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - sierpień 2014))**

EAN	Substancja czynna	Ilość wydanego leku	Kwota refundacji	Prognoza za okres sty-gr 2014
5909990430314	Budezonid	5 968,00	1 634 941,19	2 802 756
5909990400010	Mesalazyna	543,00	9 314,00	15 967
5909990400119	Mesalazyna	89 142,60	3 329 607,18	5 707 898
5909990662111	Mesalazyna	22 961,00	1 789 132,08	3 067 084
5909990855315	Mesalazyna	18 260,00	1 416 717,93	2 428 659
5909991084011	Mesalazyna	4 577,00	171 772,85	294 468
5909991084110	Mesalazyna	294 839,10	22 686 146,23	38 890 536
5909990185214	Tioguanina	459,00	340 522,92	583 754
			Suma	53 791 122

**Tabela 33. Zestawienie kosztów stosowania omawianych technologii lekowych w rocznym horyzoncie czasowym**

Wskazanie	Koszty / zł
Budezonid w mikroskopowym zapaleniu jelita	5 624 640
Mesalazyna w mikroskopowym zapaleniu jelita	5 598 720
Mesalazyna w uchyłkowej chorobie jelit	36 222 179
Tioguanina w chorobie Leśniowskiego-Crohna	207 977
Tioguanina we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego	415 954
Suma	48 069 470

## 8. Podsumowanie – kluczowe informacje i wnioski z raportu

### Przedmiot wniosku

W dniu 18.12.2014 r. wpłynęło do Agencji zlecenie Ministra Zdrowia pismem z dnia 18.12.2014 r., znak MZ-PLA-4610-474/ISU/14, dotyczące przygotowania opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych w zakresiewskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 roku, Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.). W piśmie MZ-PLA-4610-474/ISU/14 zawarto wskazówkę, że za formalną datę wpłynięcia zlecenia należy przyjąć 29 grudnia 2014, a opinię wydać do 12 stycznia 2015 r.

Niniejsze opracowanie dotyczy zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków w następujących wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych:

- mikroskopowe zapalenie jelita (budezonid, mesalazyna)
- uchyłkowa choroba jelit (mesalazyna)
- choroba Leśniowskiego-Crohna w przypadku gdy terapia konwencjonalnymi tiopurynami jest niemożliwa (tioguanina)
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego – w przypadku gdy terapia konwencjonalnymi tiopurynami jest niemożliwa (tioguanina).

### Problem zdrowotny

Uchyłki jelita grubego przebiegają najczęściej bez żadnych objawów i są wykrywane przypadkowo podczas badań diagnostycznych wykonywanych z innego wskazania. Tylko w 20-30% przypadków występują objawy, do których najczęściej należą ból w lewym dolnym kwadrancie brzucha i zmiana rytmu wypróżnień. Uchyłki pojawiają się najczęściej w 5. lub późniejszej dekadzie życia i należą do najczęstszych chorób u ludzi – mogą dotyczyć aż 1/3 populacji po 60 r.ż. Choroba ta jest znacznie częstsza u osób starszych. Jedynie 2-5% przypadków dotyczy osób poniżej 40 r.ż. O rozpoznaniu decydują wyniki badań obrazowych (kontrastowy wlew odbytniczy, TK lub kolonoskopia).

Mikroskopowe zapalenie jelit jest chorobą o nieznanym etiologii odznaczającą się obecnością charakterystycznych zmian mikroskopowych, do których należą zapalenie kolagenowe i limfocytowe. Obecna epidemiologia w Polsce nie została w literaturze określona, jednak polscy eksperci kliniczni szacują chorobowość na 20 tysięcy osób w kraju. Podstawą rozpoznania jest obraz histologiczny, gdyż rutynowe badania laboratoryjne oraz badania radiologiczne jelita cienkiego i grubego nie wykazują zmian.

Choroby nieswoistego zapalenie jelit, do którego włączamy chorobę Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u niemal 20% chorych rozpoczyna się już w okresie dziecięcym. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest rozpoznawalnym nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w części przypadków do powstania owrzodzeń. Pierwszymi, a zarazem najczęstszymi objawami są biegunka i domieszka krwi w kale, z często współtowarzyszącym osłabieniem i zmniejszeniem masy ciała. Zapadalność na tę chorobę wynosi w Europie 10/100 000/rok. Szczyt zachorowalności przypada na wiek 20-40 lat, a rozpoznanie oparte jest o stan kliniczny pacjenta, a także badania laboratoryjne, radiologiczne lub endoskopowe. Choroba Leśniowskiego i Crohna jest z kolei pełnościennym zapaleniem, które może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego od jamy ustnej aż do odbytu. Cechuje się niecharakterystycznymi objawami takimi jak: stany gorączkowe, brak łaknienia czy ogólne osłabienie. Często obserwuje się utratę masy ciała oraz bóle brzucha, u około 1/3 pacjentów zlokalizowane w prawym dole biodrowym. Do charakterystycznych objawów należą również zmiany okołoodbytnicze. Rozpoznanie opiera się na obrazie klinicznym, radiologicznym, endoskopowym i histologicznym.

### **Wnioskowane technologie medyczne**

Mesalazyna jest pochodną kwasu salicylowego z grupą aminową w położeniu 5 (tzw. 5-ASA). Mechanizm działania mesalazyny nie został dokładnie poznany. Najprawdopodobniej polega ona na hamowaniu syntezy prostaglandyny PGE<sub>2</sub>, prostacykliny PGI<sub>2</sub> i tromboksanu A<sub>2</sub> w błonie śluzowej jelita grubego. Doustne preparaty mesalazyny przeznaczone są dla chorych na wrzodziejąco-krwotoczne zapalenie jelit i są przygotowywane w taki sposób, że mesalazyna uwalnia się dopiero w końcowym odcinku jelita cienkiego i w okrężnicy, gdzie tylko w niewielkim stopniu jest wchłaniana do krążenia ogólnego. Dawka początkowa zwykle wynosi 2,4 g na 24 h w dawkach podzielonych. W leczeniu podtrzymującym stosuje się 1,2–2,4 g na 24 h. Mesalazyna może być także podawana w postaci czopków w dawce 0,75–1,5 g na 24 h w dawkach podzielonych, oraz we wlewkach doodbytniczych 1–4 g.

Budezonid jest niehalogenowym glikokortykosteroid o silnym działaniu glikokortykoidowym i niewielkim mineralokortykoidowym. Budezonid jest mieszaniną dwóch diastereoizomerów: 22R i 22S, z czego ten pierwszy wykazuje dwukrotnie silniejsze działanie przeciwzapalne, dwukrotnie większą objętość dystrybucji i dwukrotnie większy klirens osoczowy, co prawdopodobnie jest spowodowane jego większą lipofilnością. Pierwsze efekty leczenia mogą być widoczne już po 2–8 dniach, ale niekiedy pełne działanie kliniczne rozwija się w ciągu 4–6 tyg. Regularnego stosowania. Dorosłym zaleca się zwykle stosowanie 9 mg (3 kaps.) 1 raz na dobę, rano przed śniadaniem przez okres do 8 tygodni, następnie 6 mg (2 kaps.) na dobę.

Tioguanina jest cytostatykiem o działaniu antymetabolicznym, blokującym powstawanie 5-fosforybozylaminy, hamującym w ten sposób syntezę puryn na bardzo wczesnym etapie. W wątrobie ulega konwersji do czynnej postaci – kwasu 6-tioguaninowego. Niecałkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego (w 30–50%). Po podaniu doustnym maksymalne stężenie we krwi uzyskuje po 6–8 h. W ciągu 24 h jest wydalana z moczem ok. 40–75% podanej dawki, głównie w postaci nieczynnych metabolitów. Tioguanina jest stosowana w chemioterapii ostrej białaczki szpikowej i limfoblastycznej. Dorosłym zaleca się stosowanie 100–200 mg/m<sup>2</sup> pc na dobę w 1–2 dawkach przez 5–20 dni. W przypadku zaburzeń czynności wątroby i nerek konieczne jest zmniejszenie dawki leku, a podczas leczenia należy kontrolować obraz morfologiczny krwi oraz czynność wątroby i nerek.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Zgodnie z otrzymaną opinią ekspercką od krajowego konsultanta w dziedzinie gastroenterologii obecnie, poza stosowaniem mesalazyny i budezonidu, nie istnieją alternatywne świadczenia medyczne w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelit. To samo odnosi się do choroby uchyłkowej jelit, chyba że mamy do czynienia z jej ostrymi epizodami, w których zaleca się stosowanie rifaksyminy jako cyklicznej antybiotykoterapii.

Na podstawie dokonanego przez analityków przeglądu literatury wnioskuje się, że mikroskopowe zapalenie jelit, poza wymienionymi przez eksperta lekami może być leczone przy pomocy: antybiotykoterapii, która została jednak w literaturze określona jako tylko częściowo skuteczna; cholestyraminy, która u niektórych chorych może zadziałać przeciwbiegunkowo oraz loperamidu, który hamuje biegunkę, jeśli podawany jest w większych dawkach. Według literatury, niepowikłaną chorobę uchyłkową jelit leczy się ambulatoryjnie. Zaleca się wówczas zastosowanie diety bogatej w błonnik oraz dodatkowo stosowanie niewchłanialnego

antybiotyku (rifaksyminy), który powoduje poprawę objawową i zmniejszenie częstości powikłań. W praktyce klinicznej stosuje się również leki rozkurczowe i przeciwcholinergiczne, których skuteczność nie została jednak dotychczas udokumentowana. W nieswoistym zapaleniu jelit u dzieci zaleca się przede wszystkim zastosowanie odpowiedniej diety (z ustaloną wartością energetyczną, polimerycznej, bezresztkowej), a także wykazano skuteczność stosowania probiotyków. Poza wymienianą mesalazyną, zalecane jest również stosowanie sulfasalazyny, budezonidu, metronidazolu, glikokortykosteroidów, hydrokortyzonu czy budezonidu.

We wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego oraz chorobie Leśniowskiego-Crohna stosuje się m/in. sulfasazynę, mesalazynę, metronidazol, glikokortykosteroidy oraz hydrokortyzon dożylnie lub we wlewach doodbytniczych w przypadku zapaleń umiarkowanych o ciężkim przebiegu. Ponadto w chorobie Leśniowskiego-Crohna stosować można budezonid, beklametazon w podaniu doodbytniczym. U pacjentów opornych na sterydy lub z powikłaniami posteroïdowymi stosować można również azatioprynę, metotreksat i cyklosporynę.

Ponadto, leczenie chirurgiczne jest często stosowaną i zalecaną praktyką w niemal wszystkich omawianych przypadkach, gdy inne metody leczenia zawodzą (wyjątki stanowią limfocytowe zapalenie jelita oraz uchyłki jelita grubego).

### Skuteczność kliniczna

**Wnioski z przeprowadzonej analizy efektywności budezonidu w mikroskopowym zapaleniu jelit:** Obecnie budezonid jest stosowany jako terapia z wyboru w mikroskopowym zapaleniu jelita. Jest to jedyna metoda leczenia, która została dokładnie przebadana w randomizowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną. Wykazano skuteczność budezonidu w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelit szczególnie w przypadku długo utrzymujących się lub ciężkich objawów choroby. Odnaleziono badania wskazujące, iż po zaprzestaniu terapii obserwuje się nawrót choroby. Niemniej jednak, w celu określenia optymalnego czasu trwania terapii budezonidem wskazane jest przeprowadzenie dalszych badań.

**Wnioski z przeprowadzonej analizy efektywności mesalazyny w mikroskopowym zapaleniu jelit:** Na podstawie odnalezionych badań wtórnych nie można jednoznacznie ocenić efektywności mesalazyny w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelita. Wydaje się, że zastosowanie samej mesalazyny lub w połączeniu z lekami obniżającymi poziom cholesterolu może wykazywać skuteczność w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelit. Niemniej jednak, w omawianych przez autorów badaniach retrospektywnych mesalazyna wykazywała skuteczność u maksymalnie 50% pacjentów z omawianą chorobą. Sugeruje się również, aby mesalazynę stosować jako terapię trzeciego rzutu, gdy inne metody leczenia okażą się niewystarczająco skuteczne.

**Wnioski z przeprowadzonej analizy efektywności mesalazyny w chorobie uchyłkowej jelit:** Jakkolwiek leczenie choroby uchyłkowej jelit przy użyciu pochodnych kwasu 5-aminosalicylowego wydaje się obiecujące, to w chwili obecnej farmakoterapia polegająca na stosowaniu mesalazyny nie może być wskazana jako preferowana, ze względu na słabą jakość przeprowadzonych dotychczas badań. Niemniej jednak, codzienne regularne stosowanie mesalazyny wydaje się przynosić lepsze efekty terapeutyczne niż stosowanie cykliczne. Ponadto, mesalazyna stosowana w terapii łączonej z antybiotykami lub probiotykami wydaje się skuteczniejsza w łagodzeniu objawów oraz zapobieganiu nawrotowi choroby uchyłkowej jelit niż mesalazyna stosowana w monoterapii.

**Wnioski z przeprowadzonej analizy efektywności tioguaniny w chorobie Leśniowskiego-Crohna i we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego:** Pomimo iż dotychczasowe badania sugerują obiecujący wpływ 6-tioguaniny na leczenie chorób zapalnych jelit z szczególnym uwzględnieniem choroby Crohna i WZJG, to pacjenci poddani tej terapii nie powinni być leczeni poza ścisłym protokołem badań klinicznych, zatwierdzonym przez komisję etyczną. Z uwagi na profil bezpieczeństwa tioguaniny leczenie to jest dopuszczone **wyłącznie** w przypadku gdy terapia konwencjonalnymi tiopurynami (azatiopryna i merkaptopuryna) jest niemożliwa ze względu na nietolerancję leku lub nie przyniosła oczekiwanych efektów. Podstawowe monitorowanie czynności wątroby i wskaźników hematologicznych podczas leczenia tioguaniną jest niewystarczające do wykluczenia powstających zmian strukturalnych w wątrobie. W związku z powyższymi zasadne wydaje się ograniczenie populacji chorych zgodnie z wnioskowanym wskazaniem tj. do chorych, u których terapia konwencjonalnymi tiopurynami jest niemożliwa.

### Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono jedną pozytywną rekomendację dla stosowania mesalazyny, oraz dwie pozytywne rekomendacje dla stosowania budezonidu w mikroskopowym zapaleniu jelit. Mesalazyna zalecana była w drugiej linii leczenia u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na terapię budezonidem.

Odnaleziono łącznie cztery rekomendacje dotyczące leczenia choroby uchyłkowej jelit. Trzy z nich nie wspominają o stosowaniu mesalazyny, a jedna nie rekomenduje stosowania mesalazyny z uwagi na brak danych klinicznych dotyczących jej skuteczności. Należy mieć na uwadze, że rekomendacje te zostały wydane przed opublikowaniem 5 badań randomizowanych z użyciem mesalazyny. Tym samym nie obejmują one najnowszych danych klinicznych.

Odnaleziono łącznie dwie rekomendacje dotyczące leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna oraz 5 rekomendacji dotyczących leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Większość rekomendacji była negatywna z uwagi na profil działań niepożądanych tioguaniny. Odnaleziono również 6 rekomendacji leczenia nieswoistych zapaleń jelit, do których zaliczane są choroba Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Dwie z nich dopuszczają zastosowanie tioguaniny u pacjentów, u których terapia niekonwencjonalnymi tiopurynami okazała się niemożliwa lub nieskuteczna.

### **Analiza ekonomiczna**

W związku z faktem, iż nie odnaleziono porównawczych badań randomizowanych z aktywnym komparatorem (wszystkie badania kontrolowane były placebo) oraz w związku z wysoką heterogenicznością populacji badań włączonych do analizy klinicznej, odstąpiono od wykonania analizy ekonomicznej. Zestawienie kosztów stosowania ocenianych substancji lekowych przedstawiono w ramach analizy wpływu na budżet.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

W celu oszacowania potencjalnego wpływu pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji ocenianych technologii medycznych na budżet płatnika publicznego, zebrano dane dotyczące: kosztów stosowania ocenianych leków (na podstawie Obwieszczenia MZ), dawkowania leków (na podstawie badań klinicznych) oraz epidemiologii ocenianych wskazań (na podstawie badań klinicznych i opinii ekspertów).

Uzyskano następujące szacunkowe roczne koszty terapii ocenianymi lekami w ich wskazaniach: budezonid w mikroskopowym zapaleniu jelita: 5 624 640 zł, mesalazyna w mikroskopowym zapaleniu jelita: 5 598 720 zł, mesalazyna w uchyłkowej chorobie jelit: 36 222 179 zł, tioguanina w chorobie Leśniowskiego-Crohna: 207 977 zł, tioguanina we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego: 415 954 zł.

### **Uwagi dodatkowe:**

Brak uwag.

## 9. Piśmiennictwo

- Abdo 2003** Abdo A.A, Beck P. Diagnosis and management of microscopic colitis. *Can Fam Physician*, 2003; 49, 1473–1478.
- AGA 1999** American College of Gastroenterology Diagnosis and Management of Diverticular Disease of the colon in Adults. *American Journal of Gastroenterology* 1999; 94: 3110–3121.
- Benchimol 2008** Benchimol EI., Seow CH., Otley AR., Steinhart AH. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; 1:1–55.
- Boer 2006** Boer de H.K.N., Reinisch W., Temi A., Bodegraven van A.A., Schwab M., Lukas M., Ochsenkuhn T., Petritsch W., Knoflach P., Almer S., Merwe der van W.S., Herrlinger R.K., Seiderer J., Vogelsang H., Mulder J.J.C. 6-Thioguanine Treatment in Inflammatory Bowel Disease: A Critical Appraisal by a European 6-TG Working Party. *Digestion* 2006; 73:25–31
- Bohr 1996** Bohr J, Tysk C, Eriksson S, Abrahamsson H, Järnerot G. Collagenous colitis: a retrospective study of clinical presentation and treatment in 163 patients. *Gut* 1996;39(96):846-51.
- Boynton 2011** Boynton W., Floch M New strategies for the management of diverticular disease: insights for the clinician. *Ther Adv Gastroenterol* 2011; 6(3):205–213.
- Brandimarte 2004** Brandimarte G, Tursi A. Rifaximin plus mesalazine followed by mesalazine alone is highly effective in obtaining remission of symptomatic uncomplicated diverticular disease. *Med Sci Monit.* 2004;10:PI70–P173
- BSPGHN 2008** UK IBD Working Group on behalf of the British Society of Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (BSPGHAN). Guidelines for the Management of Inflammatory Bowel Disease (IBD) in Children in the United Kingdom. 2008.
- Buller 2001** Buller AH. Objectives and outcomes in the conventional treatment of pediatric Crohn's disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2001; 33: S11–S18.
- Carter 2004** Carter J.M., Lobo J.A., Travis L.P.S. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004; 53(Suppl V):v1–v16.
- Carvalho 2007** Carvalho R., Jeffrey SH. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. *Seminars in Pediatric Surgery* 2007; 16: 164–171.
- Chande 2009** Chande N., MacDonald J.K., McDonald, J.W. Interventions for treating microscopic colitis: a Cochrane Inflammatory Bowel Disease and Functional Bowel Disorders Review Group systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol*, 2009; 104(1) 235–241.
- Christian Andersen 2012** Christian Andersen J., Bundgaard L., Elbrønd H., Laurberg S., Wa ker R.L., Støvrin J. Danish national guidelines for treatment of diverticular disease. *Dan Med J.* 2012;59(5): 1–12.
- Dąbrowski 2011.** Dąbrowski et al. *Gastroenterologia. Wie ka Interna. Medical Tr bune Polska. Warszawa* 2011; 1:3–133.
- Derijks 2006** Derijks J.J.L., Gilissen L.P.L., Hooymans M.P., Hommes W.D. Review article: thiopurines in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:715–729.
- Di Mario 2005** Di Mario F, Aragona G, Leandro G, et al. Efficacy of mesalazine in the treatment of symptomatic diverticular disease. *Dig Dis Sci.* 2005;50:581–586.
- Di Mario 2006** Di Mario F., Comparato G., Fanigliulo L., Aragona G., Cavallaro G.L., Cavestro M.G. Franze A Use of mesalazine in diverticular disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40:S155–S159.
- Dignass 2010** Dignass A., Van Assche G., Lindsay O.J., Soderholm J., Colombel F.J., Danese S., D'Hoore A., Gassull M., Gomollon F., Hommes W.D., Michetti P., O'Morain C., Oresland T., Windsor T., Stange F.E., Travis L.P.S. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2010; 4:28–62.
- ECCO, ESPGHAN 2011** Turner D. et al. Consensus for Managing Acute Severe Ulcerative Colitis in Children: A Systematic Review and Joint Statement From ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:574–588.
- ECCO, ESPGHAN 2013** European Crohn's and Colitis Organization (ECCO), European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHN) Turner D.L. Management of pediatric ulcerative colitis: Joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2012; 55(3): 340–361.
- Escher 2003** Escher C.J., Taminiu M.J.A.J, Nieuwenhuis S.E.E., Buller A.H., Grand J.R. Treatment of Inflammatory Bowel Disease in childhood: best available evidence. *Clinical Review. Inflammatory Bowel Diseases* 2003; 9(1): 34–58.
- Escher 2009** Escher, J.C.T. Treatment of inflammatory bowel disease in childhood: Best available evidence. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2003; 9(1): 34–58.
- Ezri 2012** Ezri J., Marques-Vidal P., Nydegger A. Impact of disease and treatment on growth and puberty of pediatric patients with Inflammatory Bowel Disease. *Digestion* 2012; 85: 308–319.
- Feyen 2004** Feyen B. Meta-analysis: budesonide treatment for collagenous colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20(7) 745–9.
- Gatta 2010** Gatta L., Vakil N., Vaira D., Pilotto A., Curlo M., Comparato G., Leandro G., Ferro U., Lera M., Milletti S., Mario F. Efficacy of 5 ASA in the treatment of colonic diverticular disease. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:113–119

- Giovanni 2011** Giovanni M., Giovanni B., Bosetti C., Cuomo R., Annibale B. Treatment of diverticular disease of the colon and prevention of acute diverticulitis: a systematic review. *Diseases of the Colon & Rectum* 2011; 54(10):1326–1338.
- Hanauer 2008** Hanauer B.S., Rubin T.D., Sandborn J.W. Treatment Guidelines and Clinical Practice: Optimizing Foundational Therapies for Ulcerative Colitis. Proceedings from a Roundtable Discussion. *Gastroenterology and Hepatology* 2008; 4(10): 1– 16.
- Heuschkel 2008** Heuschkel R. Salvestrini C. Beattie M., Hildebrand H., Walters T., Griffiths A. Guidelines for the Management of Growth Failure in Childhood Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Guidelines. Inflammatory Bowel Disease*. 2008; 14(6):839–849.
- Hoentjen 2011** Hoentjen F., Sakuraba A., Hanauer S. Update on the Management of Ulcerative Colitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13:475–485.
- Homan 2005** Homan, M.B. Managing complicated Crohn's disease in children and adolescents. *Nature Clinical Practice Gastroenterology and Hepatology* 2005; 2(12): 572–579
- Humes 2007** Humes D., Simpson J., Spiller R. Colonic diverticular disease. *Clinical Evidence* 2007;08:405.
- Jafri 2012** Jafri M., Sadiq N.J., Kamran H., Rana A.S., Bhanvadia A., Gress G.F Efficacy of Mesalamine in the Treatment of Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease (SUDD): Systematic Review and Meta Analysis – dostęp z AGA Abstarcts.
- Kappelman 2008** Kappelman DM., Rifas–Shiman LS., Porter C., Ollendorf AD., Sandler SR., Galanko AJ., Finkelstein AJ. Direct health Care Cost of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in United States in Adults. *Gastroenterology* 2008; 135(6): 1907–1913
- Kawalec 2008** Kawalec W., Kubicka K. *Pediatrics. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa* 2008; 1:371–373.
- Konno 2006** Konno M., Kobayashi A., Tomomasa T., Kaneko H., Toyoda S., Nakazato Y., Nezu R., Maisawa S., Miki K. Guidelines for the treatment of Crohn's disease in children. Working group of Japanese Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Pediatrics International* 2006; 48:349–352.
- Kornbluth 2010** Kornbluth A, Sachar DB, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. [Erratum in: *Am J Gastroenterol*. 2010 Mar;105(3):500]. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):501–23
- Kruis 2013** Kruis W., Meier E., Schumacher M., Mickisch O., Greinwald R., Mueller R., Randomised clinical trial: Mesalazine (Salofalk granules) for uncomplicated diverticular disease of the colon - A placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 680–690
- Lichtenstein 2009** Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2009 Feb;104(2):465–83; quiz 464, 484
- Lichtenstein 2009a** Lichtenstein R.G., Hanauer B.S., Sandborn J.W. Management of Crohn's Disease in Adults. *American Journal of Gastroenterology* 2009; 104:465–483.
- Makapugay 1995** Makapugay M, Dean P. Diverticular disease-associated chronic colitis. *American Journal of Surgical Pathology*. 1995; 20(1):94–102.
- Mayberry 2013** Mayberry F.J., Lobo A., Ford C.A., Thomas A. NICE clinical guideline (CG152): the management of Crohn's disease in adults, children and young people. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2013; 37:195–203
- Mowat 2013** Craig Mowat, Andrew Cole, Al Windsor, Tariq Ahmad, Ian Arnott, Richard Driscoll, Sally Mitton, Tim Orchard, Matt Rutter, Lisa Younge, Charlie Lees, Gwotzer Ho, Jack Satsangi, Stuart Bloom, On behalf of the IBD Section of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. 2010
- Munch 2012** Munch, A. Microscopic colitis: Current status, present and future challenges: statements of the European Microscopic Colitis Group. *J Crohns Colitis*;2012; 6(9) 932–45.
- Musumba 2013** Musumba C. O., Review article: the association between nodular regenerative hyperplasia, inflammatory bowel disease and thiopurine therapy, *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 1025–1037
- NASPGHAN 2012** Rufo A.P., Denson A.L., Sylvester A.F., Szigethy E., Sathya P., Lu Y., Wahbeh T.G., Sena M.L., Faubion A.W. Health Supervision in the Management of Children and Adolescents With IBD: NASPGHAN Recommendations. *JPGN* 2012;55: 93–108.
- NDSG 2008** Trivedi D.C., Das M.K, Emerging therapies for diverticular disease of the colon. *NDSG Position Paper. J Clin Gastroenterol* 2008;42:1145–1151.
- Newby 2005** Newby EA., Sawczenko A., Thomas AG., Wilson D. Interventions for growth failure in childhood Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005; 3: 1–19.
- Ng 2009** Ng C.S., Kamm A.M. Therapeutics Strategies for the Management of Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:935–950.
- Ng 2011** Ng C. S., Chan L.K.F., Sung Y.J.J. review article: the role of non-biological drugs in refractory inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33:417–427.
- NICE 2012** NICE clinical guidelines. Crohn's disease. Management in adults, children and young people. 2012.
- NICE 2013** National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Źródło internetowe, dostęp z dnia 27.08.2013 r.: <http://cks.nice.org.uk/diverticular-disease#!scenariobasis:1>
- NICE 2013a** National Institute for Health and Clinical Excellence clinical guidelines. Crohn's disease. Management in adults, children and young people. NICE clinical guidelines 152. 2013.

- NICE 2013b** National Institute for Health and Clinical Excellence clinical guidelines. Ulcerative colitis. Management in adults, children and young people. NICE clinical guidelines. 2013 (CG166)
- Nielsen 2008** Nielsen H.O., Vainer B., Rask-Madsen J. Non-IBD and noninfectious colitis. *Nature Clinical Practice. Gastroenterology & Hepatology*. 2008; 5(1):28–39.
- Nyhlin 2006** Nyhlin N.B. Systematic review: Microscopic colitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2006; 23(11) 1525–1534.
- Ooi 2010** Ooi J.C., Fock M.K., Makharia K.G., Goh L.K., Ling L.K., Hilmi I., Lim C.W., Kelvin T., Gibson R.P., Geary B.R., Quyang Q., Sollano J., Manatsathit S., Rerknimitr R., Wei S., Leung K.W., Silva de J.H., Leong W.R. The Asia-Pacific consensus on ulcerative colitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2010; 25: 453–468.
- Panaccione 2004** Panaccione R., Sandborn J.W. Medical therapy of Crohn disease. *Current opinion in Gastroenterology* 2004; 20:351–359
- Pappa 2004** Pappa M.H., Semrin G., Walker R.T., Grand J.R. Pediatric inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 2004; 20:333–340.
- Parente 2013** Parente F., Bargiggia S., Prada A., Bortoli A., Giacosa A., Germana B., Ferrari A., Casella G., De Pretis G., Miori G. Intermittent treatment with mesalazine in the prevention of diverticulitis recurrence: A randomised multicentre pilot double-blind placebo-controlled study of 24-month duration. *Int J Colorectal Dis* (2013) 28:1423–1431
- Pertuzziello 2006** Pertuzziello L., Iacopini F., Bulajic M., Shah S., Costamagna G. Review article: uncomplicated diverticular disease of the colon. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23, 1379–1391.
- Podlewski 2009** Podlewski J. Chwalibogowska-Podlowska A. Lekii współczesnej terapii. *Encyklopedia dla lekarzy i farmaceutów*. Medical Tribune Polska. Warszawa 2009; 115–116, 487–488, 736–737.
- Prescrire 1993** Intestinal side effects of NSAIDs *Prescrire International* 1993; 2(7):120–122.
- Prescrire 1994** Agranulocytosis due to sulfasalazine, *Prescrire International* 1994; 3(11):78.
- Prescrire 1997** Haematological side effects of mesalazine *Prescrire International* 1997; 6(27):17.
- Prescrire 2011** *Prescrire International*. Mesalazine. Now authorised for children, but no suitable form. *Rev Prescrire April* 2011; 31 (330):262.
- Prescrire 2011a** *Prescrire*. Mesalazine et enfants (suite). *La Revue Prescrire* 2011; 31(338):955.
- Rasmussen 2012** Rasmussen M.A., Munck L.K. Systematic review: Are lymphocytic colitis and collagenous colitis two subtypes of the same disease – Microscopic colitis? *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2012; 36 (2) 79–90.
- Rocco 2009** Rocco A., Compare D., Caruso F., Nardone G. Treatment options for uncomplicated diverticular disease of the colon. *Clinical Review. J Clin Gastroenterol* 2009;43:803–808.
- Rufo 2006** Rufo A., Bousvaros A. Current therapy in Inflammatory Bowel Disease in Children. *Pediatr Drugs* 2006; 8(5): 279–302
- Rufo 2012** Rufo A.P., Denson A.L., Sylvester A.F., Szigethy E., Sathya P., Lu Y., Wahbeh T.G., Sena M.L., Faubion A.W. Health Supervision in the Management of Children and Adolescents with IBD: NASPGHAN Recommendations. *JPGN* 2012; 55:93–108
- Seinen 2010** Seinen L.M., Asseldonk van P.D., Mulder J.C., Boer de H.K.N. Dosing 6-Thioguanine in Inflammatory Bowel Disease: expert-Based Guidelines for Daily Practice. *J gastrointestin Liv Dis* 2010; 19(3): 291–294
- Seow 2008** Seow C.H., Benchimol E.I., Griffiths A.M., Otley A.R., Steinhart A.H. Budesonid for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane database of Systematic Reviews* 2008; 3: 1–49.
- Stewart 2011** Stewart M.J., Seow C.H., Storr M.A. Prednisolone and Budesonid for Short- and Long-Term Treatment of Microscopic Colitis: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011; 9(10):881–890.
- Stollman 2013** Stollman N., Magowan S., Shanahan F., Quigley E.M.M. A randomized controlled study of mesalamine after acute diverticulitis: Results of the DIVA trial. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:621–629
- Strate 2012** Strate L., Modi R., Cohen E., Spiegel B. Diverticular disease as a 55edical illness: evolving epidemiologic and clinical insights. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1486–1493.
- Szczeklik 2012** Szczeklik et al. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. *Medycyna Praktyczna*. Kraków 2012; 908–952.
- Temmerman 2009** Temmerman F., Baert F. Collagenous and Lymphocytic Colitis: Systematic Review and Update of the Literature. *Digestive Diseases*, 2009; 27(Suppl. 1) 137–145.
- Turner 2012** Turner D., Levine A., Escher C.J., Griffiths M.A., Russell K.R., Dignass A., Dias A.J., Bronsky J., Braegger P.C., Cuchiara S., Ridder L., Fagerberg L.U., Hussey S., Hugot P.J., Kolacek S., Kolho L.K., Lionetti P., Paerregaard A., Potapov A., Rintala R., Serban E.D., Staiano A., Sweeny B., Veerman G., Veres G., Wilson C.D., Ruemmele M.F. Management of Pediatric Ulcerative Colitis: Joint ECCO and ESPGHAN Evidence-based Consensus Guidelines. *Clinical Guidelines. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2012; 55:340–361
- Tursi 2009** Tursi A., Papagrigoriadis S. The current and evolving treatment of colonic diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(6):532–546.
- Tursi 2011** Tursi A., Joseph E.R., Streck P. Expanding applications: the potential usage of 5-aminosalicylic acid in diverticular diseases. *Dig Dis Sci* 2011; 56:3112–3121.

- Tursi 2013** Tursi A., Brandimarte G., Elisei W., Picchio M., Forti G., Pianese G., Rodino S., D'Amico T., Sacca N., Portincasa P., Capezzuto E., Lattanzio R., Spadaccini A., Fiorella S., Polimeni F., Polimeni N., Stoppino V., Stoppino G., Giorgetti G.M., Aiello F., Danese S. Randomised clinical trial: Mesalazine and/or probiotics in maintaining remission of symptomatic uncomplicated diverticular disease - A double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 741–751
- Tursi 2013a** Tursi A., Di Mario F., Brandimarte G., Elisei W., Picchio M., Loperfido S., Dal Bo' N., Ferrara F., Marcello R., Heras Salvat H., Scarpignato C. Intermittent versus every-day mesalazine therapy in preventing complications of diverticular disease: A long-term follow-up study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2013; 17: 3244-3248
- Unlu 2012** Unlu C., Daniels L., Vrouenrates C.B., Boermeester A.M. Systematic review of medical therapy to prevent recurrent diverticulosis. *Int J Colorectal Dis* (2012) 27:1131–1136.
- Valker 2012** Valker G. Aminosalicylates. *Dig Dis* 2012;30:92–99.
- Wall 2007** Wall G.C., Schirmer L.L., Page M.J. Pharmacotherapy for microscopic colitis. *Pharmacotherapy* 2007; 27(3): 425–433.
- WGO 2007** World Gastroenterology Organisation (WGO) Murphy T., Hunt R.H., Fried M., Krabshuis J.H. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines: Diverticular Disease. WGO 2007; 1–16.
- Wilhelm 2006** Wilhelm M.S., Taylor D.J., Osiecki L.L., Kale-Pradhan B.P. Novel Therapies for Crohn's Disease: Focus in Immunomodulators and Antibiotics. *The Annals of Pharmacotherapy* 2006; 40: 1805–1813.
- Wilson 2010** Wilson C.D., Thomas G.A., Croft M.N., Newby E., Akobeng K.A., Sawczenko A., Fell E.M.J., Murphy S.M., Beattie M.R., Sandhu K.B., Mitton G.S. Systematic review of the evidence base for the medical treatment of paediatric Inflammatory Bowel Disease. *JPGN* 2010; 50: S14–S34.
- Zins 1995** Zins BJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. Collagenous and lymphocytic colitis: subject review and therapeutic alternatives. *Am J Gastroenterol* 1995;90(9):1394-400



**Załącznik 1. Strategie przeszukiwania****Strategia wyszukiwania publikacji dla tioguaniny w chorobie Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego**

PubMed (data ostatniego przeszukiwania: 22/12/2014)

Search	Query
#23	Search (((((ulcerative[Title/Abstract] AND colitis[Title/Abstract])) OR Ulcerative Colitis[MeSH Terms])) AND (((("Thioguanine"[Mesh] OR thioguanin*[Title/Abstract] OR (((((((6-Thioguanine[Title/Abstract] OR 6 Thioguanine[Title/Abstract] OR 2-Amino-6-Purinethiol[Title/Abstract] OR 2 Amino 6 Purinethiol[Title/Abstract] OR Tabloid[Title/Abstract] OR Thioguanine Tabloid[Title/Abstract] OR Thioguanine Monosodium Salt[Title/Abstract] OR Lanvis[Title/Abstract] OR Thioguanine Hemihydrate[Title/Abstract]))
#22	Search (((((((crohn disease[MeSH Terms] OR ((crohn*[Title/Abstract] AND disease*[Title/Abstract])) OR ((Inflammatory Bowel Disease 1[Title/Abstract] OR Ileocolitis[Title/Abstract] OR ((Regional[Title/Abstract] AND Enteritis[Title/Abstract])) OR ((Terminal[Title/Abstract] AND Ileitis[Title/Abstract])) OR ((Regional[Title/Abstract] AND Ileiti*[Title/Abstract])) OR ((Colitis[Title/Abstract] AND Granulomatous[Title/Abstract])) OR ((Enteritis[Title/Abstract] AND Granulomatous[Title/Abstract])))) AND (((("Thioguanine"[Mesh] OR thioguanin*[Title/Abstract] OR (((((((6-Thioguanine[Title/Abstract] OR 6 Thioguanine[Title/Abstract] OR 2-Amino-6-Purinethiol[Title/Abstract] OR 2 Amino 6 Purinethiol[Title/Abstract] OR Tabloid[Title/Abstract] OR Thioguanine Tabloid[Title/Abstract] OR Thioguanine Monosodium Salt[Title/Abstract] OR Lanvis[Title/Abstract] OR Thioguanine Hemihydrate[Title/Abstract]))
#21	Search (((((ulcerative[Title/Abstract] AND colitis[Title/Abstract])) OR Ulcerative Colitis[MeSH Terms])) OR (((((((crohn disease[MeSH Terms] OR ((crohn*[Title/Abstract] AND disease*[Title/Abstract])) OR ((Inflammatory Bowel Disease 1[Title/Abstract] OR Ileocolitis[Title/Abstract] OR ((Regional[Title/Abstract] AND Enteritis[Title/Abstract])) OR ((Terminal[Title/Abstract] AND Ileitis[Title/Abstract])) OR ((Regional[Title/Abstract] AND Ileiti*[Title/Abstract])) OR ((Colitis[Title/Abstract] AND Granulomatous[Title/Abstract])) OR ((Enteritis[Title/Abstract] AND Granulomatous[Title/Abstract]))
#20	Search (((ulcerative[Title/Abstract] AND colitis[Title/Abstract])) OR Ulcerative Colitis[MeSH Terms]
#19	Search (ulcerative[Title/Abstract] AND colitis[Title/Abstract])
#18	Search Ulcerative Colitis[MeSH Terms]
#15	Search (((((((crohn disease[MeSH Terms] OR ((crohn*[Title/Abstract] AND disease*[Title/Abstract])) OR ((Inflammatory Bowel Disease 1[Title/Abstract] OR Ileocolitis[Title/Abstract] OR ((Regional[Title/Abstract] AND Enteritis[Title/Abstract])) OR ((Terminal[Title/Abstract] AND Ileitis[Title/Abstract])) OR ((Regional[Title/Abstract] AND Ileiti*[Title/Abstract])) OR ((Colitis[Title/Abstract] AND Granulomatous[Title/Abstract])) OR ((Enteritis[Title/Abstract] AND Granulomatous[Title/Abstract]))
#14	Search (Enteritis[Title/Abstract] AND Granulomatous[Title/Abstract])
#13	Search (Colitis[Title/Abstract] AND Granulomatous[Title/Abstract])
#12	Search (Regional[Title/Abstract] AND Ileiti*[Title/Abstract])
#11	Search (Terminal[Title/Abstract] AND Ileitis[Title/Abstract])
#10	Search (Regional[Title/Abstract] AND Enteritis[Title/Abstract])
#9	Search (Inflammatory Bowel Disease 1[Title/Abstract] OR Ileocolitis[Title/Abstract])
#8	Search (crohn*[Title/Abstract] AND disease*[Title/Abstract])
#7	Search crohn disease[MeSH Terms]
#5	Search (((("Thioguanine"[Mesh] OR thioguanin*[Title/Abstract] OR (((((((6-Thioguanine[Title/Abstract] OR 6 Thioguanine[Title/Abstract] OR 2-Amino-6-Purinethiol[Title/Abstract] OR 2 Amino 6 Purinethiol[Title/Abstract] OR Tabloid[Title/Abstract] OR Thioguanine Tabloid[Title/Abstract] OR Thioguanine Monosodium Salt[Title/Abstract] OR Lanvis[Title/Abstract] OR Thioguanine Hemihydrate[Title/Abstract]))
#4	Search (((((((6-Thioguanine[Title/Abstract] OR 6 Thioguanine[Title/Abstract] OR 2-Amino-6-Purinethiol[Title/Abstract] OR 2 Amino 6 Purinethiol[Title/Abstract] OR Tabloid[Title/Abstract] OR Thioguanine Tabloid[Title/Abstract] OR Thioguanine Monosodium Salt[Title/Abstract] OR Lanvis[Title/Abstract] OR Thioguanine Hemihydrate[Title/Abstract]))
#3	Search thioguanin*[Title/Abstract]
#2	Search „Thioguanine”[Mesh]

Embase (data ostatniego przeszukiwania: 22/12/2014)

Search	Query
1	exp tiopurine/
2	2 amino 6 mercaptopurine.ti,ab,kw.
3	2 amino 6 purinethiol.ti,ab,kw.
4	2 amino purine 6 thiol.ti,ab,kw.
5	2 aminopurine 6 thiol.ti,ab,kw.
6	6 mercaptoguanine.ti,ab,kw.
7	6 thioguanine.ti,ab,kw.

Search	Query
8	6 thioquanine.ti,ab,kw.
9	lanvis.ti,ab,kw.
10	nsc 752.ti,ab,kw.
11	nsc752.ti,ab,kw.
12	„tabloid (drug)”.ti,ab,kw.
13	thioguanidine.ti,ab,kw.
14	thioguanine.ti,ab,kw.
15	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14
16	exp Crohn disease/
17	„crohn*” .ti,ab,kw.
18	„disease*” .ti,ab,kw.
19	17 and 18
20	„regional*” .ti,ab,kw.
21	„enter*” .ti,ab,kw.
22	20 and 21
23	morbus.ti,ab,kw.
24	17 and 23
25	cleron.ti,ab,kw.
26	18 and 25
27	16 or 19 or 22 or 24 or 26
28	exp ulcerative colitis/
29	„ulcer*” .ti,ab,kw.
30	colitis.ti,ab,kw.
31	29 and 30
32	tiopurin* .ti,ab,kw.
33	mucosal.ti,ab,kw.
34	32 and 33
35	colon.ti,ab,kw.
36	29 and 32 and 35
37	histiocytic.ti,ab,kw.
38	31 and 37
39	colorectitis.ti,ab,kw.
40	29 and 30 and 32
41	29 and 39
42	procto colitis.ti,ab,kw.
43	proctocolitis.ti,ab,kw.
44	29 and 42
45	29 and 43
46	28 or 31 or 34 or 36 or 38 or 40 or 41 or 45
47	15 and 46
48	15 and 27
49	exp „systematic review”/
50	(systematic* and review* ).ti,ab,kw.
51	49 or 50
52	exp meta analysis/
53	(metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ti,ab,kw.
54	52 or 53
55	exp randomized controlled trial/ or exp controlled clinical trial/
56	(random* or mask* or blind* or control* ).ti,ab,kw.
57	(trial or study or experiment).ti,ab,kw.

Search	Query
58	56 and 57
59	55 or 58
60	exp evidence based medicine/ or exp consensus development/ or exp diagnostic test accuracy study/ or exp outcomes research/
61	(consensus and development).ti,ab,kw.
62	(outcomes and research).ti,ab,kw.
63	(evidence and based and medicine).ti,ab,kw.
64	60 or 61 or 62 or 63
65	exp practice guideline/ or exp consensus development/ or exp good clinical practice/
66	„consensus”*.ti,ab,kw.
67	„standard”*.ti,ab,kw.
68	„recommendation”*.ti,ab,kw.
69	„Guidance”*.ti,ab,kw.
70	„guideline”*.ti,ab,kw.
71	66 or 67 or 68 or 69 or 70
72	64 or 65 or 71
73	51 or 54 or 59 or 72
74	47 and 73
75	48 and 73

## Cochrane Library (data wyszukiwania: 22/12/2014)

Search	Query
1	MeSH descriptor: [Thioguanine] explode all tress
2	tioguanin*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3	thioguanin*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
4	MeSH descriptor: [Crohn disease] explode all tress
5	Inflammatory Bowel Disease 1:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
6	disease*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
7	crohn*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
8	#6 and #7
9	#8 or #5 or #4
10	#1 or #2 or #3
11	#9 and #10
12	MeSH descriptor: [colitis, ulcerative] explode all tress
13	ulcer*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
14	tiopurin*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
15	#13 and #14
16	#12 or #15
17	#16 and #10

## Strategia wyszukiwania publikacji dla mesalazyny w mikroskopowym zapaleniu jelita, w chorobie uchyłkowej jelita

## Cochrane Library (data wyszukiwania: 22/12/2014)

ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Mesalamine] explode all trees
#2	mesalazin*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3	#1 or #2

## Embase (data ostatniego przeszukiwania: 22/12/2014)

ID	Searches
1	exp mesalazine/

ID	Searches
2	2 hydroxy 5 aminobenzoic acid.ti,ab,kw.
3	5 amino 2 hydroxybenzoic acid.ti,ab,kw.
4	5 aminosalicylate.ti,ab,kw.
5	5 aminosalicylic acid.ti,ab,kw.
6	5-asa 400.ti,ab,kw.
7	apriso.ti,ab,kw.
8	asacol.ti,ab,kw.
9	asacolitin.ti,ab,kw.
10	asacolon.ti,ab,kw.
11	asalit.ti,ab,kw.
12	azalan.ti,ab,kw.
13	canasa.ti,ab,kw.
14	claversal.ti,ab,kw.
15	colitofalk.ti,ab,kw.
16	delzicol.ti,ab,kw.
17	fisalamine.ti,ab,kw.
18	fiv-asa.ti,ab,kw.
19	fivasa.ti,ab,kw.
20	kenzomyl.ti,ab,kw.
21	lialda.ti,ab,kw.
22	lixacol.ti,ab,kw.
23	mesacol.ti,ab,kw.
24	mesalamine.ti,ab,kw.
25	mesalin.ti,ab,kw.
26	mesasal.ti,ab,kw.
27	mesavance.ti,ab,kw.
28	mesavant.ti,ab,kw.
29	mesren mr.ti,ab,kw.
30	meta aminosalicylic acid.ti,ab,kw.
31	mezavant.ti,ab,kw.
32	mesalazine.ti,ab,kw.
33	mesalamine.ti,ab,kw.
34	pentasa.ti,ab,kw.
35	quintasa.ti,ab,kw.
36	rowasa.ti,ab,kw.
37	salisofar.ti,ab,kw.
38	salofalk.ti,ab,kw.
39	sfrowasa.ti,ab,kw.
40	spd 476.ti,ab,kw.
41	spd476.ti,ab,kw.
42	m-Aminosalicylic Acid.ti,ab,kw.
43	5-Aminosalicylic Acid.ti,ab,kw.
44	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 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 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43
45	exp colon diverticulosis/
46	„colon*“ .ti,ab,kw.
47	„diverticul*“ .ti,ab,kw.
48	46 and 47
49	diverticle.ti,ab,kw.
50	diverticular disease.ti,ab,kw.
51	45 or 48 or 49 or 50

ID	Searches
52	44 and 51
53	exp microscopic colitis/
54	„Microscopi** ti,ab,kw.
55	„Coliti** ti,ab,kw.
56	54 and 55
57	53 or 56
58	44 and 57

PubMed (data ostatniego przeszukiwania: 22/12/2014)

Search	Query
1.	Search (((((((Child*[Title/Abstract]) AND Preschool*[Title/Abstract])) OR "Child, Preschool"[Mesh])) OR (((Neonate*[Title/Abstract]) OR Infant*[Title/Abstract]) OR Newborn[Title/Abstract])) OR "Infant, Newborn"[Mesh])) OR "Infant"[Mesh]) AND (((("Colitis, Ulcerative"[Mesh]) OR (Ulcerativ*[Title/Abstract]) AND Coliti*[Title/Abstract])) OR (Coliti*[Title/Abstract]) AND mucosa*[Title/Abstract])) AND (((("Mesalamine"[Mesh]) OR Mesalamin*[Title/Abstract]) OR (((Asacol[Title/Abstract]) OR Ascolitin[Title/Abstract]) OR Canasa[Title/Abstract]) OR Salofalk[Title/Abstract]) OR Claversal[Title/Abstract]) OR Fivasa[Title/Abstract]) OR Lixacol[Title/Abstract]) OR (((Mesasal[Title/Abstract]) OR Pentasa[Title/Abstract]) OR Rowasa[Title/Abstract]) OR Asacol[Title/Abstract]) OR (((5-Aminosalicylate[Title/Abstract]) OR 5 Aminosalicilate[Title/Abstract]) OR Novo5 ASA[Title/Abstract]) OR Novo 5 ASA[Title/Abstract]) OR Novo-5 ASA[Title/Abstract]) OR (((m-Aminosalicylic Acid[Title/Abstract]) OR m Aminosalicylic Acid[Title/Abstract]) OR 5-Aminosalicylic Acid[Title/Abstract]) OR 5 Aminosalicylic Acid[Title/Abstract]) OR meta-Aminosalicylic Acid[Title/Abstract]) OR meta Aminosalicylic Acid[Title/Abstract])) OR ((spd 476[Title/Abstract]) OR spd476[Title/Abstract]))
2.	Search (((((((Child*[Title/Abstract]) AND Preschool*[Title/Abstract])) OR "Child, Preschool"[Mesh])) OR (((Neonate*[Title/Abstract]) OR Infant*[Title/Abstract]) OR Newborn[Title/Abstract])) OR "Infant, Newborn"[Mesh])) OR "Infant"[Mesh]) AND (((("Colitis, Ulcerative"[Mesh]) OR (Ulcerativ*[Title/Abstract]) AND Coliti*[Title/Abstract])) OR (Coliti*[Title/Abstract]) AND mucosa*[Title/Abstract]))
3.	Search (((((((Child*[Title/Abstract]) AND Preschool*[Title/Abstract])) OR "Child, Preschool"[Mesh])) OR (((Neonate*[Title/Abstract]) OR Infant*[Title/Abstract]) OR Newborn[Title/Abstract])) OR "Infant, Newborn"[Mesh])) OR "Infant"[Mesh]
4.	Search „Infant”[Mesh]
5.	Search (((Neonate*[Title/Abstract]) OR Infant*[Title/Abstract]) OR Newborn[Title/Abstract])) OR "Infant, Newborn"[Mesh]
6.	Search ((Neonate*[Title/Abstract]) OR Infant*[Title/Abstract]) OR Newborn[Title/Abstract]
7.	Search Neonate*[Title/Abstract]
8.	Search Infant*[Title/Abstract]
9.	Search Newborn[Title/Abstract]
10.	Search „Infant, Newborn”[Mesh]
11.	Search (((Child*[Title/Abstract]) AND Preschool*[Title/Abstract])) OR "Child, Preschool"[Mesh]
12.	Search (Child*[Title/Abstract]) AND Preschool*[Title/Abstract]
13.	Search Preschool*[Title/Abstract]
14.	Search Child*[Title/Abstract]
15.	Search „Child, Preschool”[Mesh]
16.	Search (((("Colitis, Ulcerative"[Mesh]) OR (Ulcerativ*[Title/Abstract]) AND Coliti*[Title/Abstract])) OR (Coliti*[Title/Abstract]) AND mucosa*[Title/Abstract])
17.	Search (Coliti*[Title/Abstract]) AND mucosa*[Title/Abstract]
18.	Search Coliti*[Title/Abstract]
19.	Search mucosa*[Title/Abstract]
20.	Search ("Colitis, Ulcerative"[Mesh]) OR (Ulcerativ*[Title/Abstract]) AND Coliti*[Title/Abstract])
21.	Search (Ulcerativ*[Title/Abstract]) AND Coliti*[Title/Abstract]
22.	Search „Colitis, Ulcerative”[Mesh]
23.	Search (((("Colitis, Microscopic"[Mesh]) OR ((Microscopi*[Title/Abstract]) AND Coliti*[Title/Abstract])) AND (((("Mesalamine"[Mesh]) OR Mesalamin*[Title/Abstract]) OR (((Asacol[Title/Abstract]) OR Ascolitin[Title/Abstract]) OR Canasa[Title/Abstract]) OR Salofalk[Title/Abstract]) OR Claversal[Title/Abstract]) OR Fivasa[Title/Abstract]) OR Lixacol[Title/Abstract]) OR (((Mesasal[Title/Abstract]) OR Pentasa[Title/Abstract]) OR Rowasa[Title/Abstract]) OR Asacol[Title/Abstract]) OR (((5-Aminosalicylate[Title/Abstract]) OR 5 Aminosalicilate[Title/Abstract]) OR Novo5 ASA[Title/Abstract]) OR Novo 5 ASA[Title/Abstract]) OR Novo-5 ASA[Title/Abstract]) OR (((m-Aminosalicylic Acid[Title/Abstract]) OR m Aminosalicylic Acid[Title/Abstract]) OR 5-Aminosalicylic Acid[Title/Abstract]) OR 5 Aminosalicylic Acid[Title/Abstract]) OR meta-Aminosalicylic Acid[Title/Abstract]) OR meta Aminosalicylic Acid[Title/Abstract])) OR ((spd 476[Title/Abstract]) OR spd476[Title/Abstract]))
24.	Search ("Colitis, Microscopic"[Mesh]) OR ((Microscopi*[Title/Abstract]) AND Coliti*[Title/Abstract])

Search	Query
25.	Search (Microscopi*[Title/Abstract]) AND Coliti*[Title/Abstract]
26.	Search Microscopi*[Title/Abstract]
27.	Search „Colitis, Microscopic”[Mesh]
28.	Search (((((((“Intestine, Small”[Mesh]) OR ((Small[Title/Abstract]) AND Intestin*[Title/Abstract]))) AND (((“Diverticulum”[Mesh]) OR Diverticul*[Title/Abstract]) OR Diverticulos*[Title/Abstract]))) OR (((((((“Diverticulosis, Colonic”[Mesh] OR “Diverticulosis, Small Intestinal” [Supplementary Concept]) OR Colonic Diverticulosis[Title/Abstract]) OR ((Diverticulos*[Title/Abstract]) AND Coloni*[Title/Abstract]) OR diverticle[Title/Abstract]) OR diverticular disease[Title/Abstract]))) AND (((((((“Mesalamine”[Mesh]) OR Mesalamin*[Title/Abstract]) OR (((((((Asacolon[Title/Abstract]) OR Ascolitin[Title/Abstract]) OR Canasa[Title/Abstract]) OR Salofalk[Title/Abstract]) OR Claversal[Title/Abstract]) OR Fivasa[Title/Abstract]) OR Lixacol[Title/Abstract])) OR (((Mesasal[Title/Abstract]) OR Pentasa[Title/Abstract]) OR Rowasa[Title/Abstract]) OR Asacol[Title/Abstract])) OR (((5-Aminosalicylate[Title/Abstract]) OR 5 Aminosalicylate[Title/Abstract]) OR Novo5 ASA[Title/Abstract]) OR Novo 5 ASA[Title/Abstract]) OR Novo-5 ASA[Title/Abstract])) OR (((((m-Aminosalicylic Acid[Title/Abstract]) OR m Aminosalicylic Acid[Title/Abstract]) OR 5-Aminosalicylic Acid[Title/Abstract]) OR 5 Aminosalicylic Acid[Title/Abstract]) OR meta-Aminosalicylic Acid[Title/Abstract]) OR meta Aminosalicylic Acid[Title/Abstract])) OR ((spd 476[Title/Abstract]) OR spd476[Title/Abstract]))
29.	Search (((((((“Intestine, Small”[Mesh]) OR ((Small[Title/Abstract]) AND Intestin*[Title/Abstract]))) AND (((“Diverticulum”[Mesh]) OR Diverticul*[Title/Abstract]) OR Diverticulos*[Title/Abstract]))) OR (((((((“Diverticulosis, Colonic”[Mesh] OR “Diverticulosis, Small Intestinal” [Supplementary Concept]) OR Colonic Diverticulosis[Title/Abstract]) OR ((Diverticulos*[Title/Abstract]) AND Coloni*[Title/Abstract]) OR diverticle[Title/Abstract]) OR diverticular disease[Title/Abstract]))
30.	Search (((“Intestine, Small”[Mesh]) OR ((Small[Title/Abstract]) AND Intestin*[Title/Abstract]))) AND (((“Diverticulum”[Mesh]) OR Diverticul*[Title/Abstract]) OR Diverticulos*[Title/Abstract])
31.	Search (“Intestine, Small”[Mesh]) OR ((Small[Title/Abstract]) AND Intestin*[Title/Abstract])
32.	Search (Small[Title/Abstract]) AND Intestin*[Title/Abstract]
33.	Search Intestin*[Title/Abstract]
34.	Search Small[Title/Abstract]
35.	Search „Intestine, Small”[Mesh]
36.	Search ((“Diverticulum”[Mesh]) OR Diverticul*[Title/Abstract]) OR Diverticulos*[Title/Abstract]
37.	Search Diverticul*[Title/Abstract]
38.	Search „Diverticulum”[Mesh]
39.	Search (((((((“Diverticulosis, Colonic”[Mesh] OR “Diverticulosis, Small Intestinal” [Supplementary Concept]) OR Colonic Diverticulosis[Title/Abstract]) OR ((Diverticulos*[Title/Abstract]) AND Coloni*[Title/Abstract]) OR diverticle[Title/Abstract]) OR diverticular disease[Title/Abstract]
40.	Search diverticular disease[Title/Abstract]
41.	Search diverticle[Title/Abstract]
42.	Search (Diverticulos*[Title/Abstract]) AND Coloni*[Title/Abstract]
43.	Search Diverticulos*[Title/Abstract]
44.	Search Colonic Diverticulosis[Title/Abstract]
45.	Search Coloni*[Title/Abstract]
46.	Search “Diverticulosis, Colonic”[Mesh] OR “Diverticulosis, Small Intestinal” [Supplementary Concept]
47.	Search (((((((“Mesalamine”[Mesh]) OR Mesalamin*[Title/Abstract]) OR (((((((Asacolon[Title/Abstract]) OR Ascolitin[Title/Abstract]) OR Canasa[Title/Abstract]) OR Salofalk[Title/Abstract]) OR Claversal[Title/Abstract]) OR Fivasa[Title/Abstract]) OR Lixacol[Title/Abstract])) OR (((Mesasal[Title/Abstract]) OR Pentasa[Title/Abstract]) OR Rowasa[Title/Abstract]) OR Asacol[Title/Abstract])) OR (((5-Aminosalicylate[Title/Abstract]) OR 5 Aminosalicylate[Title/Abstract]) OR Novo5 ASA[Title/Abstract]) OR Novo 5 ASA[Title/Abstract]) OR Novo-5 ASA[Title/Abstract])) OR (((((m-Aminosalicylic Acid[Title/Abstract]) OR m Aminosalicylic Acid[Title/Abstract]) OR 5-Aminosalicylic Acid[Title/Abstract]) OR 5 Aminosalicylic Acid[Title/Abstract]) OR meta-Aminosalicylic Acid[Title/Abstract]) OR meta Aminosalicylic Acid[Title/Abstract])) OR ((spd 476[Title/Abstract]) OR spd476[Title/Abstract])
48.	Search (spd 476[Title/Abstract]) OR spd476[Title/Abstract]
49.	Search (((((m-Aminosalicylic Acid[Title/Abstract]) OR m Aminosalicylic Acid[Title/Abstract]) OR 5-Aminosalicylic Acid[Title/Abstract]) OR 5 Aminosalicylic Acid[Title/Abstract]) OR meta-Aminosalicylic Acid[Title/Abstract]) OR meta Aminosalicylic Acid[Title/Abstract]
50.	Search (((5-Aminosalicylate[Title/Abstract]) OR 5 Aminosalicylate[Title/Abstract]) OR Novo5 ASA[Title/Abstract]) OR Novo 5 ASA[Title/Abstract]) OR Novo-5 ASA[Title/Abstract]
51.	Search (((Mesasal[Title/Abstract]) OR Pentasa[Title/Abstract]) OR Rowasa[Title/Abstract]) OR Asacol[Title/Abstract]
52.	Search (((((((Asacolon[Title/Abstract]) OR Ascolitin[Title/Abstract]) OR Canasa[Title/Abstract]) OR Salofalk[Title/Abstract]) OR Claversal[Title/Abstract]) OR Fivasa[Title/Abstract]) OR Lixacol[Title/Abstract]
53.	Search Mesalamin*[Title/Abstract]
54.	Search „Mesalamine”[Mesh]

### Strategia wyszukiwania publikacji dla budezonidu w mikroskopowym zapaleniu jelita.

## Cochrane Library (data wyszukiwania: 22/12/2014)

ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Budesonide] explode all trees
#2	Budesonid*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3	Pulmicort:ti,ab,kw or Horacort:ti,ab,kw or Rhinocort:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#4	budenoside:ti,ab,kw or entocort:ti,ab,kw or numark:ti,ab,kw or pulmicort:ti,ab,kw or rhinocort:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#5	#1 or #2 or #3 or #4
#6	MeSH descriptor: [Colitis, Microscopic] explode all trees
#7	Microscopi*:ti,ab,kw and Coliti*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#8	#6 or #7
#9	#5 and #8

## Embase (data ostatniego przeszukiwania: 22/12/2014)

ID	Searches
1	exp budesonide/
2	„budesonid*“ .ti,ab,kw.
3	allercort.ti,ab,kw.
4	aquacort.ti,ab,kw.
5	b cort.ti,ab,kw.
6	bebe cream.ti,ab,kw.
7	budecol.ti,ab,kw.
8	budecort.ti,ab,kw.
9	budifat.ti,ab,kw.
10	budeflam.ti,ab,kw.
11	budenase aq.ti,ab,kw.
12	budenoside.ti,ab,kw.
13	budes.ti,ab,kw.
14	budeson.ti,ab,kw.
15	budair.ti,ab,kw.
16	budicort respules.ti,ab,kw.
17	budon.ti,ab,kw.
18	bunase.ti,ab,kw.
19	butacort.ti,ab,kw.
20	clebudan.ti,ab,kw.
21	cycortide.ti,ab,kw.
22	desona nasal.ti,ab,kw.
23	dexbudesonide.ti,ab,kw.
24	duasma.ti,ab,kw.
25	eltair.ti,ab,kw.
26	entocort.ti,ab,kw.
27	esonide.ti,ab,kw.
28	giona easyhaler.ti,ab,kw.
29	inflammide.ti,ab,kw.
30	inflanaze.ti,ab,kw.
31	„map 0010“ .ti,ab,kw.
32	map0010.ti,ab,kw.
33	miflonide.ti,ab,kw.
34	neo-rinactive.ti,ab,kw.
35	novopulmon.ti,ab,kw.
36	numark.ti,ab,kw.
37	olfex.ti,ab,kw.

ID	Searches
38	preferid.ti,ab,kw.
39	pulmaxan.ti,ab,kw.
40	pulmicon susp for nebulizer.ti,ab,kw.
41	pulmicort.ti,ab,kw.
42	pulmoliseflam.ti,ab,kw.
43	pulmotide.ti,ab,kw.
44	respicort.ti,ab,kw.
45	rhinocort.ti,ab,kw.
46	s 1320.ti,ab,kw.
47	s1320.ti,ab,kw.
48	spirocort.ti,ab,kw.
49	uceris.ti,ab,kw.
50	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 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 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49
51	exp microscopic colitis/
52	„Microscopi*“ .ti,ab,kw.
53	„Coliti*“ .ti,ab,kw.
54	52 and 53
55	51 or 54
56	50 and 55

PubMed (data ostatniego przeszukiwania: 22/12/2014)

Search	Query
1	Search (((((((“Intestine, Small”[Mesh]) OR ((Small[Title/Abstract]) AND Intestin*[Title/Abstract]))) AND (((“Diverticulum”[Mesh]) OR Diverticul*[Title/Abstract]) OR Diverticulos*[Title/Abstract])) OR (((((((“Diverticulosis, Colonic”[Mesh]) OR “Diverticulosis, Small Intestinal” [Supplementary Concept])) OR Colonic Diverticulosis[Title/Abstract]) OR ((Diverticulos*[Title/Abstract]) AND Coloni*[Title/Abstract])) OR diverticle[Title/Abstract]) OR diverticular disease[Title/Abstract]))) AND (((((((“Sulfasalazine”[Mesh]) OR Sulfasalazin*[Title/Abstract]) OR ((Salicylazosulfapyridine[Title/Abstract]) OR Sulphasalazine[Title/Abstract]) OR Salazosulfapyridine[Title/Abstract]) OR ((Colo-Pleon[Title/Abstract]) OR Colo Pleon[Title/Abstract]) OR ColoPleon[Title/Abstract]) OR Pleon[Title/Abstract]) OR (((((((Ulcol[Title/Abstract]) OR Ucine[Title/Abstract]) OR Azulfidine[Title/Abstract]) OR Azulfidine[Title/Abstract]) OR Salazopyrin[Title/Abstract]) OR Pyralin[Title/Abstract]) OR Asulfidine[Title/Abstract]) OR Azulfidine[Title/Abstract]))
2	Search (((((((“Intestine, Small”[Mesh]) OR ((Small[Title/Abstract]) AND Intestin*[Title/Abstract]))) AND (((“Diverticulum”[Mesh]) OR Diverticul*[Title/Abstract]) OR Diverticulos*[Title/Abstract])) OR (((((((“Diverticulosis, Colonic”[Mesh]) OR “Diverticulosis, Small Intestinal” [Supplementary Concept])) OR Colonic Diverticulosis[Title/Abstract]) OR ((Diverticulos*[Title/Abstract]) AND Coloni*[Title/Abstract])) OR diverticle[Title/Abstract]) OR diverticular disease[Title/Abstract]))
3	Search (((“Colitis, Microscopic”[Mesh]) OR ((Microscopi*[Title/Abstract]) AND Coliti*[Title/Abstract]))) AND (((((((“Sulfasalazine”[Mesh]) OR Sulfasalazin*[Title/Abstract]) OR ((Salicylazosulfapyridine[Title/Abstract]) OR Sulphasalazine[Title/Abstract]) OR Salazosulfapyridine[Title/Abstract])) OR ((Colo-Pleon[Title/Abstract]) OR Colo Pleon[Title/Abstract]) OR ColoPleon[Title/Abstract]) OR Pleon[Title/Abstract]) OR (((((((Ulcol[Title/Abstract]) OR Ucine[Title/Abstract]) OR Azulfidine[Title/Abstract]) OR Azulfidine[Title/Abstract]) OR Salazopyrin[Title/Abstract]) OR Pyralin[Title/Abstract]) OR Asulfidine[Title/Abstract]) OR Azulfidine[Title/Abstract]))
4	Search (((((((“Sulfasalazine”[Mesh]) OR Sulfasalazin*[Title/Abstract]) OR ((Salicylazosulfapyridine[Title/Abstract]) OR Sulphasalazine[Title/Abstract]) OR Salazosulfapyridine[Title/Abstract])) OR ((Colo-Pleon[Title/Abstract]) OR Colo Pleon[Title/Abstract]) OR ColoPleon[Title/Abstract]) OR Pleon[Title/Abstract]) OR (((((((Ulcol[Title/Abstract]) OR Ucine[Title/Abstract]) OR Azulfidine[Title/Abstract]) OR Azulfidine[Title/Abstract]) OR Salazopyrin[Title/Abstract]) OR Pyralin[Title/Abstract]) OR Asulfidine[Title/Abstract]) OR Azulfidine[Title/Abstract]))
5	Search (((((((Ulcol[Title/Abstract]) OR Ucine[Title/Abstract]) OR Azulfidine[Title/Abstract]) OR Azulfidine[Title/Abstract]) OR Salazopyrin[Title/Abstract]) OR Pyralin[Title/Abstract]) OR Asulfidine[Title/Abstract]) OR Azulfidine[Title/Abstract]
6	Search (((“Colitis, Microscopic”[Mesh]) OR ((Microscopi*[Title/Abstract]) AND Coliti*[Title/Abstract]))) AND (((“Budesonide”[Mesh]) OR Budesonid*[Title/Abstract]) OR ((Pulmicort[Title/Abstract]) OR Horacort[Title/Abstract]) OR Rhinocort[Title/Abstract]))
7	Search (“Colitis, Microscopic”[Mesh]) OR ((Microscopi*[Title/Abstract]) AND Coliti*[Title/Abstract])
8	Search (“Budesonide”[Mesh]) OR Budesonid*[Title/Abstract]) OR ((Pulmicort[Title/Abstract]) OR Horacort[Title/Abstract]) OR Rhinocort[Title/Abstract]
9	Search ((Pulmicort[Title/Abstract]) OR Horacort[Title/Abstract]) OR Rhinocort[Title/Abstract]
10	Search Budesonid*[Title/Abstract]
11	Search „Budesonide”[Mesh]



