



IGNORANTIA NOCET

# Cortiment<sup>®</sup>MMX<sup>®</sup> (budezonid MMX<sup>®</sup>) w indukcji remisji u dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego o nasileniu łagodnym do umiarkowanego

Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna  
Wersja 1.1

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 22 542 41 54  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
Ferring Pharmaceuticals Poland Sp. z o. o.

Warszawa, 23 lipca 2015 r.

Osoby do kontaktu:

[Redacted contact information]

**MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-516  
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie  
Rejonowym dla m.st. Warszawy,  
XIII Wydział Gospodarczy  
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173  
NIP: 521-352-90-98  
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:  
5 000,00 PLN  
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:  
mBank  
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

23 lipca 2015 r. analiza została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie PLR.4600.1639.2015.2.KB. Pierwotnie analiza została zakończona 17 czerwca 2015 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Koncepcja analizy;</li> <li>⊗ Kontrola jakości;</li> <li>⊗ Kontrola merytoryczna;</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Koncepcja analizy;</li> <li>⊗ Opis problemu zdrowotnego;</li> <li>⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊗ Opis ograniczeń i dyskusji;</li> <li>⊗ Kontrola obliczeń</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Opis wytycznych i rekomendacji;</li> <li>⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊗ Opracowywanie wyników i wniosków</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Opis interwencji i komparatorów;</li> <li>⊗ Charakterystyka badań włączonych;</li> <li>⊗ Ocena homogeniczności;</li> <li>⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Kontrola obliczeń</li> </ul>

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [REDAKTOWANE]

### Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Ferring Pharmaceuticals Poland Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Spis treści</b> .....	<b>3</b>
<b>Indeks skrótów</b> .....	<b>11</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>14</b>
<b>1. Cel analizy</b> .....	<b>19</b>
<b>2. Metodyka</b> .....	<b>19</b>
<b>3. Problem zdrowotny – łagodne lub umiarkowanie aktywne wrzodziejące zapalenie jelita grubego</b> .....	<b>21</b>
3.1. Populacja docelowa .....	21
3.2. Definicja i klasyfikacja .....	21
3.3. Epidemiologia .....	22
3.4. Etiologia i czynniki ryzyka.....	23
3.5. Patomechanizm .....	24
3.6. Objawy.....	25
3.7. Rozpoznanie .....	25
3.7.1. Skale oceny aktywności klinicznej choroby .....	27
3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze .....	32
3.9. Leczenie .....	32
3.9.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego o nasileniu łagodnym do umiarkowanego celem indukcji remisji .....	33

---

---

3.9.2. Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego o nasileniu łagodnym do umiarkowanego celem indukcji remisji .....	39
3.9.3. Polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego o nasileniu łagodnym do umiarkowanego celem indukcji remisji .....	42
3.9.4. Polskie rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego o nasileniu łagodnym do umiarkowanego celem indukcji remisji .....	43
3.9.5. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce .....	46
<b>4. Interwencja – budezonid MMX<sup>®</sup> .....</b>	<b>46</b>
4.1. Działanie leku .....	47
4.2. Zarejestrowane wskazanie .....	47
4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania .....	48
<b>5. Przedstawienie potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych) .....</b>	<b>48</b>
<b>6. Uzasadnienie wyboru komparatorów .....</b>	<b>49</b>
6.2. Komparator .....	51
6.2.1. Prednizolon .....	51
6.2.2. Prednizon .....	53
6.2.4. Metyloprednizolon .....	55
<b>7. Analiza systemu refundacji .....</b>	<b>57</b>
<b>8. Przegląd systematyczny .....</b>	<b>59</b>
8.1. Źródła danych .....	59

---

---

8.2. Selekcja odnalezionych badań.....	59
8.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne.....	60
8.3.1. Strategia wyszukiwania.....	60
8.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	61
8.3.3. Badania włączone.....	61
8.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	64
8.4.1. Strategia wyszukiwania.....	64
8.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	65
8.4.3. Badania włączone.....	67
8.5. III etap przeglądu – badania pierwotne dla komparatorów.....	70
8.5.1. Strategia wyszukiwania.....	70
8.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	70
8.5.3. Badania włączone.....	72
8.6. IV etap przeglądu systematycznego.....	75
8.6.1. Strategia wyszukiwania.....	75
8.6.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	76
8.6.3. Badania włączone.....	77
8.7. Ocena jakości badań.....	80
8.8. Analiza statystyczna.....	80
8.9. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych.....	82
8.10. Włączone badania pierwotne.....	83

---

---

8.10.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych .....	83
8.10.2. Punkty końcowe .....	94
8.10.3. Ocena homogeniczności badań CORE I i CORE II .....	105
8.11. Ocena skuteczności budezonidu MMX <sup>®</sup> .....	112
8.12. Ocena skuteczności budezonidu MMX <sup>®</sup> w monoterapii względem placebo .....	113
8.12.1. Remisja .....	114
8.12.2. Odpowiedź kliniczna .....	116
8.12.3. Odpowiedź endoskopowa .....	116
8.12.4. Gojenie błony śluzowej .....	117
8.12.5. Ustąpienie objawów .....	118
8.13. Ocena skuteczności prednizonu w monoterapii .....	119
8.13.1. Remisja .....	119
8.13.2. Nasilenie objawów .....	120
8.14. Ocena skuteczności prednizolonu w monoterapii .....	122
8.14.1. Remisja .....	122
8.15. Ocena skuteczności terapii skojarzonej budezonidem MMX <sup>®</sup> z mesalazyną, jej analogami bądź azatiopryną .....	122
8.15.1. Remisja lub redukcja wyniku w skali CAI .....	123
8.15.2. Odpowiedź endoskopowa .....	124
8.15.3. Gojenie błony śluzowej .....	124
8.15.4. Nasilenie objawów .....	125
8.16. Ocena skuteczności terapii skojarzonej prednizonem z aminosalicylanami .....	126

---

---

8.16.1. Remisja .....	126
8.16.2. Odpowiedź na leczenie .....	127
8.16.3. Zawartość krwi w stolcu .....	129
8.17. Ocena skuteczności terapii skojarzonej prednizolonem z aminosalicylanami ...	130
8.17.1. Remisja .....	130
8.17.2. Remisja lub odpowiedź na leczenie .....	133
8.17.3. Odpowiedź na leczenie .....	133
8.17.4. Gojenie błony śluzowej .....	135
8.17.5. Nasilenie objawów .....	136
8.18. Podsumowanie oceny skuteczności .....	136
8.19. Ocena bezpieczeństwa budezonidu MMX <sup>®</sup> .....	143
8.20. Ocena bezpieczeństwa budezonidu MMX <sup>®</sup> w monoterapii względem placebo .	145
8.20.1. Działania niepożądane .....	145
8.20.2. Zdarzenia niepożądane .....	146
8.20.3. Zdarzenia niepożądane specyficzne dla glikokortykosteroidów .....	148
8.21. Ocena bezpieczeństwa prednizonu w monoterapii .....	150
8.21.1. Zdarzenia niepożądane .....	150
8.23. Ocena bezpieczeństwa prednizonu w monoterapii .....	152
8.24. Ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej budezonidem MMX <sup>®</sup> i mesalazyną	152
8.24.1. Zdarzenia niepożądane .....	152
8.25. Ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej prednizolonem z mesalazyną .....	153

---

---

8.25.1. Zdarzenia niepożądane .....	153
8.25.2. Zdarzenia niepożądane specyficzne dla glikokortykosteroidów .....	154
8.26. Ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej prednizolonem z aminosalicylanami .....	155
8.26.1. Działania niepożądane .....	155
8.26.2. Zdarzenia niepożądane .....	156
8.26.3. Zdarzenia niepożądane specyficzne dla glikokortykosteroidów .....	157
8.27. Ocena długookresowego bezpieczeństwa leków steroidowych .....	158
8.27.1. Zmiany gęstości mineralnej kości .....	159
8.27.2. Zakażenia .....	193
8.27.3. Zaburzenia psychiczne .....	203
8.27.4. Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego i układu chłonnego .....	209
8.27.5. Inne zdarzenia niepożądane .....	214
8.28. Ocena długookresowego profilu bezpieczeństwa budezonidu MMX <sup>®</sup> .....	226
8.29. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa .....	227
8.30. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....	236
8.30.1. PBRER .....	237
8.30.2. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL .....	237
8.30.3. Podsumowanie .....	243
<b>9. Ograniczenia .....</b>	<b>243</b>
<b>10. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>244</b>
<b>11. Dyskusja .....</b>	<b>247</b>

---



---

<b>13. Załączniki .....</b>	<b>252</b>
13.1. Wykresy <i>forest plot</i> dla metaanaliz wyników badań <i>CORE I</i> i <i>CORE II</i> .....	252
13.1.1. Remisja .....	252
13.1.2. Odpowiedź kliniczna .....	253
13.1.3. Odpowiedź endoskopowa .....	253
13.1.4. Gojenie błony śluzowej.....	254
13.1.5. Ustąpienie objawów .....	254
13.1.6. Działania niepożądane .....	255
13.1.7. Zdarzenia niepożądane.....	256
13.1.8. Zdarzenia niepożądane specyficzne dla glikokortykosteroidów .....	262
13.2. ██████████ .....	268
13.2.1. ██████████ .....	269
13.2.2. ██████████ .....	273
13.2.3. ██████████ .....	277
13.2.4. ██████████ .....	281
13.2.5. ██████████ .....	285
13.2.6. ██████████ .....	289
13.2.7. ██████████ .....	293
13.2.8. ██████████ .....	297
13.2.10. ██████████ .....	301
13.3. Zakończone, trwające lub planowane badania kliniczne.....	305

---

---

13.4. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	309
13.5. Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....	311
13.6. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	314
13.7. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do analizy .....	315
13.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....	318
13.9. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	342
13.10. Skale oceny jakości badań .....	345
<b>14. Spis tabel .....</b>	<b>349</b>
<b>15. Spis rysunków .....</b>	<b>356</b>
<b>16. Bibliografia.....</b>	<b>360</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
5-ASA	kwasy 5-aminosalicylowe
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ACG	ang. <i>American College of Gastroenterology</i> Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
ACTH	hormon adrenokortykotropowy
AI	ang. <i>Activity Index</i> – skala aktywności
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce (dawniej Agencja Oceny Technologii Medycznych)
ASA	aminosalicylany
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AUC	ang. <i>area under curve</i> - pole powierzchni pod krzywą
B-MMX <sup>®</sup>	budezonid MMX <sup>®</sup>
BSG	ang. <i>British Society of Gastroenterology</i> – Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
CAI	ang. <i>Clinical Activity Index</i> – skala aktywności klinicznej
CED	ang. <i>Committee to Evaluate Drugs</i> - Komisja ds. Ewaluacji Leków
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
chLC	choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CRP	ang. <i>C Reactive Protein</i> - białko ostrej fazy
CYP	cytochrom P450
DAI	ang. <i>Disease Activity index</i> – skala aktywności choroby
ECCO	ang. <i>European Crohn's and Colitis Organisation</i> – europejska organizacja zajmująca się leczeniem chorób jelita grubego i choroby Leśniowskiego – Crohna
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ESR	ang. <i>erythrocyte sedimentation rate</i> – wskaźnik opadania erytrocytów
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GDIS	ang. <i>Side Effects-related General Distress</i> – wskaźnik wyczerpania chorego z powodu działań niepożądanych
GDUR	ang. <i>General Duration of Side Effects</i> – wskaźnik długości okresu trwania działań niepożądanych
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń

Skrót	Rozwinięcie
H	homogeniczność
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IFN	interferon
IgG	immunoglobulina G
IgM	immunoglobulina M
IL	interleukina
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
mITT	ang. <i>modified Intent-to-Treat</i> - zmodyfikowana populacja oceniana zgodnie z zaplanowanym leczeniem
MMX <sup>®</sup>	ang., <i>Multi-Matrix system</i> - system wielomacierzowy
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NIH	ang. <i>National Institutes of Health</i> – Narodowy Instytut Zdrowia w Stanach Zjednoczonych
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
OB	odczyn Biernackiego
ODIST	ang. <i>overall distress</i> – wskaźnik ogólnego wyczerpania chorego
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
pANCA	ang. <i>anti-neutrophil cytoplasmic antibodies</i> - przeciwciała przeciwko okołojądrowemu antygenowi granulocytów

Skrót	Rozwinięcie
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PBRER	ang. <i>Periodic Benefit-Risk Evaluation Report</i> – okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – ilorzaz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SEI	ang. <i>Side Effects Index</i> – indeks działań niepożądanych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
TK	tomografia komputerowa
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TNF	ang. <i>tumor necrosis factor</i> - czynnik martwicy nowotworu
UCDAI	ang. <i>Ulcerative Colitis Disease Activity Index</i> – skala aktywności WZJG
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ultrasonografia
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
VZIG	ang. <i>varicella zosterimmune globulin</i> -immunoglobulina ospy wietrznej
WGO	ang. <i>World Gastroenterology Organisation</i> – Światowa Organizacja Gastroenterologii
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego

---

## Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Cortiment<sup>®</sup>MMX<sup>®</sup> (budezonid MMX<sup>®</sup>) stosowanego w indukcji remisji u dorosłych chorych z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

### METODYKA

W ramach analizy klinicznej przedstawiono problem zdrowotny oraz określono praktykę kliniczną leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych, rekomendacji oraz opinii Ekspertów Klinicznych. Następnie dokonano wyboru komparatorów dla budezonidu MMX<sup>®</sup> oraz wykonano przegląd systematyczny. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

### WYBÓR KOMPparatorÓW I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

[REDAKTED]

Odnaleziono 3 przeglądy systematyczne, w których analizowane były wyniki skuteczności i bezpieczeństwa budezonidu MMX<sup>®</sup>: *Prantera 2013*, *De Cassan 2012* oraz *Sherlock 2010*. Ich wyniki są zgodne z wynikami niniejszego raportu w zakresie analizy badań dla budezonidu MMX<sup>®</sup>. W żadnym z tych opracowań wtórnych nie dokonano jednak próby porównania

---

---

skuteczności bądź bezpieczeństwa tego leku z innymi lekami steroidowymi i z tego powodu nie mogą stanowić podstawy niniejszej analizy.

Do analizy klinicznej włączono 11 badań eksperymentalnych, oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo: budezonidu MMX<sup>®</sup> (badania *CORE I* i *CORE II*); budezonidu MMX<sup>®</sup> w skojarzeniu z mesalazyną, jej analogami lub azatiopryną (badanie *D'Haens 2010*), prednizonu (badania *Baron 1962* i *Lennard-Jones 1960*), prednizonu w skojarzeniu z aminosalicylanami (badania *Van Assche 2015* i *Guslandi 1998*), prednizolonu (badanie *Truelove 1960*) oraz prednizolonu w skojarzeniu z mesalazyną lub jej analogami (badania *Bossa 2008*, *Rhodes 2008* i *Löfberg 2006*). Na podstawie badań dla budezonidu MMX<sup>®</sup> dokonano porównania skuteczności i bezpieczeństwa tego leku z placebo. Z pozostałych badań wykorzystano jedynie dane dla pojedynczych grup chorych. Nie odnaleziono żadnych badań umożliwiających porównanie bezpośrednio lub pośrednio interwencji badanej i komparatorów.

Ponadto do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono *Charakterystykę Produktu Leczniczego Cortiment<sup>®</sup>MMX<sup>®</sup>*.

Wyżej omawiane badania w indukcji remisji u chorych na WZJG o łagodnym do umiarkowanego nasilenia, dotyczą stosowania leków steroidowych w krótkich okresach, maksymalnie 9-tygodniowych. W tak krótkim okresie obserwacji niemożliwe jest odnotowanie zdarzeń bądź działań niepożądanych, związanych z długotrwałym stosowaniem tych leków. Chorzy w całym okresie trwania choroby (często kilkunasto- lub kilkudziesięcioletnim) wielokrotnie są poddawani terapii lekami steroidowymi, w dawce i długości trwania tej terapii zależnej od aktualnego stanu klinicznego chorego. Z tego powodu odnaleziono badania, które obejmowały długi (co najmniej dwuletni) okres leczenia chorych i odzwierciedlały praktykę kliniczną. Konieczne było uwzględnienie nie tylko wskazania w postaci WZJG o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, ale także ciężkiego nasilenia tej choroby. Ponadto, z powodu pewnych podobieństw WZJG i choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (obie choroby należą do grupy nieswoistych zapaleń jelit) oraz podobnego sposobu leczenia tych chorób, uznano, że możliwe jest wnioskowanie w niniejszej analizie także na podstawie danych dotyczących chLC.

Zidentyfikowano 70 badań, w których dokonano oceny wpływu stosowania leków steroidowych na gęstość mineralną kości, częstość występowania zakażeń, zaburzeń naczyniowych, krwi i układu chłonnego, zaburzeń psychicznych oraz innych działań niepożądanych. Z wyjątkiem jednego badania eksperymentalnego, w którym porównywano profil bezpieczeństwa

---

budezonidu o modyfikowanym uwalnianiu (Entocort<sup>®</sup>) oraz prednizonu w leczeniu chLC, wszystkie badania miały charakter obserwacyjny, w większości retrospektywny i dotyczyły stosowania leków steroidowych ogółem. W części badań nie wskazano, jakie postaci farmaceutyczne rozważano, w części natomiast podano, że ocena dotyczy postaci doustnych. Założono, że ze względu na niedawną rejestrację leku Cortiment<sup>®</sup>MMX<sup>®</sup>, w żadnym z badań chorzy nie stosowali tego leku. Zatem uznano, że wnioski płynące z tych badań są odpowiednie dla przyjętych w niniejszej analizie komparatorów.

### Skuteczność kliniczna

Na podstawie wykonanych metaanaliz wyników z badań *CORE I* i *CORE II* oceniono skuteczność budezonidu MMX<sup>®</sup> względem placebo w okresie 8 tygodni leczenia. Wykazano istotną statystycznie różnicę w częstości występowania remisji, odpowiedzi endoskopowej i ustąpienia objawów, na korzyść budezonidu MMX<sup>®</sup>. W przypadku badania *D'Haens 2010*, w którym wszyscy chorzy oprócz budezonidu MMX<sup>®</sup> lub placebo przyjmowali mesalazynę, jej analogi lub azatioprynę, istotną statystycznie różnicę wykazano jedynie w przypadku braku zmian lub nasilenia objawów (występowały rzadziej w grupie badanej). Z powodu konstrukcji badania (*cross-over* po 4 tygodniach leczenia) wnioskowanie na jego podstawie jest jednak utrudnione.

Z powodu znaczących rozbieżności w definicjach punktów końcowych oraz okresów leczenia i obserwacji, niemożliwe było wykonanie porównania skuteczności interwencji badanej i komparatorów. Zestawienie tych wyników byłoby wysoce nieadekwatne i prowadziło do błędnych wniosków. Jediną konkluzją, jaką można wysnuć na podstawie badań włączonych do analizy jest stwierdzenie, że zarówno budezonid MMX<sup>®</sup>, jak i prednizon oraz prednizolon są opcjami skutecznymi, pozwalającymi na osiągnięcie remisji lub odpowiedzi klinicznej, endoskopowej lub histologicznej u większości chorych. W przypadku budezonidu MMX<sup>®</sup> wniosek ten jest oparty również o porównanie z placebo, względem którego wykazano znaczną przewagę w efektywności leczenia (duża siła interwencji). Zatem, biorąc pod uwagę powyższe oraz fakt, że wytyczne zagraniczne i polskie traktują leki steroidowe jako grupę leków stosowanych zamiennie i nie wyróżniają żadnego z nich jako bardziej skutecznego, zasadne wydaje się uznanie, że skuteczność budezonidu MMX<sup>®</sup> oraz komparatorów jest porównywalna. [REDACTED]

### Bezpieczeństwo



Ocenę profilu bezpieczeństwa budezonidu MMX<sup>®</sup> oparto między innymi na porównaniu z placebo. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi grupami w odniesieniu do działań niepożądanych, zdarzeń<sup>1</sup> niepożądanych (z wyjątkiem obniżonego poziomu kortyzolu we krwi, który występował istotnie częściej w grupie budezonidu MMX<sup>®</sup>) oraz zdarzeń niepożądanych specyficznych dla glikokortykosteroidów. Zatem można wnioskować, iż budezonid MMX<sup>®</sup> jest lekiem o bardzo korzystnym profilu bezpieczeństwa.

Z powodu rozbieżności w okresach obserwacji porównywanie odsetków poszczególnych zdarzeń niepożądanych z różnych badań może być obarczone błędem, a wnioskowanie na takiej podstawie jest niemożliwe. Ponadto, w badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa interwencji i komparatorów w indukcji remisji, które są krótkoterminowe (kilka tygodni), wystąpiły zdarzenia niepożądane o niewielkim znaczeniu klinicznym. Z tej przyczyny przeprowadzono dodatkowo analizę długookresowych zdarzeń niepożądanych, które oceniały wpływ stosowania leków steroidowych co najmniej 2 lata (większość badań dotyczyła całego okresu trwania choroby) na występowanie tych zdarzeń. Analizowano badania z udziałem chorych na nieswoiste zapalenia jelita, niezależnie od stopnia nasilenia choroby, przyjmujących leki steroidowe (w większości badań analizowane łącznie). Spośród zdarzeń, dla których w badaniach wykazano wpływ stosowania leków steroidowych na ich występowanie, najczęściej podawano zmniejszenie gęstości mineralnej kości (w tym osteoporozę i osteopenię). W części badań jednak nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w tym aspekcie pomiędzy chorymi przyjmującymi i nieprzyjmującymi leków steroidowych, a zatem doniesienia naukowe nie są spójne. Ponadto wskazywano, że leki steroidowe mogą wpływać istotnie na ryzyko depresji u osób starszych czy też zaburzenia snu. Osoby starsze przyjmujące leki steroidowe mają też zwiększone ryzyko wystąpienia nadciśnienia oraz hipokaliemii. Terapia tymi lekami może też powodować zwiększenie ryzyka zakażeń, w tym ciężkich zakażeń, półpaśca, zapalenia płuc, sepsy, kandydozy i zakażeń oportunistycznych. Inne zdarzenia niepożądane, które istotnie statystycznie były powiązane ze stosowaniem leków steroidowych to: wrzód w obrębie jamy brzusznej lub miednicy, encefalopatia/zapalenie mózgu/zapalenie opon mózgowych oraz niealkoholowe stłuszczenie wątroby.

---

<sup>1</sup> jako zdarzenie niepożądane definiowano każde zdarzenie, które nie jest definitywnie związane z leczeniem

---

Wyżej opisane badania są odpowiednie do oceny profilu bezpieczeństwa komparatorów. Natomiast z powodu braku tego rodzaju doniesień dla budezonidu MMX<sup>®</sup>, oceniono jego długookresowy profil bezpieczeństwa odnosząc się do biodostępności tego leku oraz komparatorów. Biodostępność jest bowiem kluczowym aspektem decydującym o ogólnym działaniu leku na organizm, a co za tym idzie, na występowanie różnorodnych działań niepożądanych. Zakładając liniową zależność dawki leku oraz ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz uwzględniając biodostępność leków można stwierdzić, że ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych jest 7-krotnie niższe dla budezonidu MMX<sup>®</sup> niż dla komparatorów. [REDACTED]

## WNIOSKI

W sytuacji braku wystarczających dowodów naukowych w postaci badań klinicznych, które pozwalałyby na jednoznaczne porównanie skuteczności i bezpieczeństwa budezonidu MMX<sup>®</sup> i komparatorów, istotne jest oparcie wniosków także o opinię Ekspertów Klinicznych.

Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że budezonid MMX<sup>®</sup> jest skuteczną opcją terapeutyczną w indukcji remisji WZJG o nasileniu łagodnym od umiarkowanego u dorosłych chorych. Skuteczność tej terapii jest porównywalna z prednizonem, prednizolonem oraz metyloprednizolonem, natomiast profil bezpieczeństwa jest znacznie lepszy niż w przypadku tych leków steroidowych o działaniu ogólnym.

Główne wnioski z analizy skuteczności wyciągnięto na podstawie istotnego klinicznie punktu końcowego (remisja). Analizę bezpieczeństwa oparto także o istotne klinicznie punkty końcowe. Siła interwencji w przypadku istotnych statystycznie różnic została określona jako duża.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie leku Cortiment<sup>®</sup>MMX<sup>®</sup> w praktyce klinicznej i należy go uznać za lek o najlepszym profilu bezpieczeństwa spośród dostępnych obecnie terapii steroidowych stosowanych w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*) celem analizy klinicznej dla leku Cortiment<sup>®</sup>MMX<sup>®</sup> (budezonid MMX<sup>®</sup>), stosowanego w indukcji remisji u dorosłych chorych z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami kwasu 5-aminosalicylowego jest niewystarczające, jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

## 2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
  - ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
  - ⊕ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
    - ⊕ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
    - ⊕ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
    - ⊕ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
-

---

- ⊗ metodyki badań;

- ⊗ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przeгляд systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊗ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
  - ⊗ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
  - ⊗ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
  - ⊗ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
  - ⊗ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
    - ⊗ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
    - ⊗ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
    - ⊗ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
    - ⊗ charakterystyki grupy osób badanych;
    - ⊗ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
    - ⊗ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
-

- ⊛ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
- ⊛ wskazania źródeł finansowania badania;
- ⊛ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊛ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

### **3. Problem zdrowotny – łagodne lub umiarkowanie aktywne wrzodziejące zapalenie jelita grubego**

#### **3.1. Populacja docelowa**

Populację docelową dla budezonidu MMX<sup>®</sup>, określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Cortiment<sup>®MMX</sup>* [6], stanowią dorośli chorzy z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA) jest niewystarczające.

#### **3.2. Definicja i klasyfikacja**

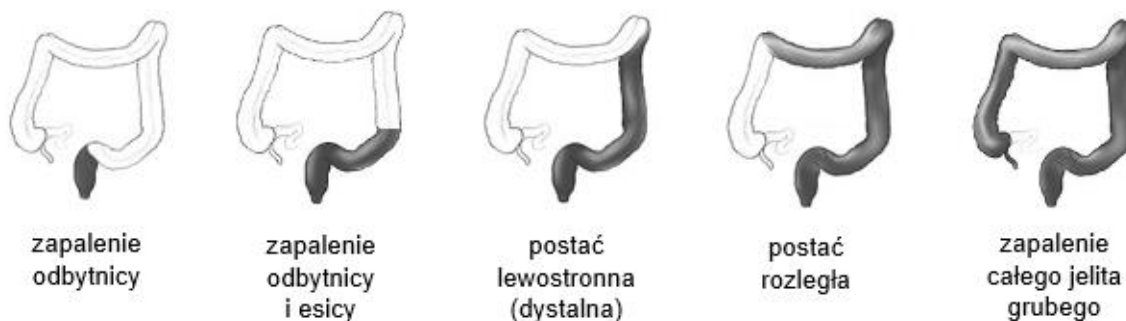
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) zaliczane jest do grupy tzw. nieswoistych chorób zapalnych jelit (do której należy także choroba Leśniowskiego-Crohna, charakteryzująca się podobnymi objawami i przebiegiem). W przebiegu WZJG proces zapalny obejmuje błonę śluzową i podśluzową jelita grubego. Choroba ta ma przebieg przewlekły, a długie okresy remisji przerywane są ostrymi nawrotami [22].

Proces zapalny obejmuje jelito grube, prawie zawsze dotyczy odbytnicy, może osiągać okrężnicę, nie zajmuje natomiast jelita cienkiego [5]. Biorąc pod uwagę lokalizację zmian WZJG można wyróżnić:

- ⊗ zapalenie odbytnicy (nieprzechodzące na esicę);
- ⊗ zapalenie odbytnicy i esicy;
- ⊗ postać lewostronną (zajęcie jelita grubego dystalnie od zgięcia śledzionowego okrężnicy), nazywaną też postacią dystalną;
- ⊗ postać rozległą (zajęte długie odcinki jelita grubego, w tym proksymalnie od zgięcia śledzionowego, w tym także zajęcie całego jelita grubego) [34].

Podział choroby ze względu na jej rozległość zilustrowano na poniższym rysunku.

**Rysunek 1.**  
**Rodzaje wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w zależności od rozległości zmian**



Źródło: opracowanie własne

Nasilenie rzutów choroby stopniowane jest jako: ciężkie, umiarkowane lub łagodne. Szczegółowo aspekt ten opisano w Rozdziale 3.7

### 3.3. Epidemiologia

Choroba występuje na całym świecie, jednak znacznie częściej w rozwiniętych krajach Europy oraz Ameryki Północnej [34]. Zapadalność w Europie wynosi 10/100 000 mieszkańców/rok, natomiast w Stanach Zjednoczonych 2-7/100 000 mieszkańców/rok [21].

Brak jest jednoznacznych danych określających wielkość populacji chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w Polsce. Szacuje się, że zapadalność na WZJG w Polsce wynosi 700 przypadków rocznie, a liczba chorych to około 30 000 do 40 000 [3, 22]. Biorąc pod uwagę,

---

że około 80-90% rzutów choroby ma nasilenie łagodne do umiarkowanego [34], liczba chorych z takimi rzutami kształtuje się na poziomie 24 000 – 36 000.

W celu oszacowania populacji chorych na WZJG w Polsce posłużono się również ankietą przeprowadzoną wśród Ekspertów Klinicznych zajmujących się leczeniem tej choroby (szczegółowy opis badania ankietowego w rozdziałach 3.9.5 i 12.2). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe obliczenia liczebności populacji docelowej niniejszego raportu znajdują się w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*.

### 3.4. Etiologia i czynniki ryzyka

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego częściej stwierdza się w populacji rasy białej oraz Żydów w porównaniu z innymi grupami żyjącymi w tych samych warunkach. Osoby rasy białej chorują 2-4 razy częściej niż ciemnoskórzy [27]. Choroba ta może ujawnić się w każdym wieku, aczkolwiek obserwuje się dwa szczyty zachorowalności: częściej między 15. a 25., rzadziej pomiędzy 55. a 65. rokiem życia [22].

Dokładna przyczyna choroby nie jest znana. Uważa się, że wpływ na jej rozwój mają złożone interakcje pomiędzy czynnikami genetycznymi, środowiskowymi, bakteryjnymi oraz zaburzenia jelitowych mechanizmów odpornościowych [28]. Dodatkowo, jako potencjalny czynnik rozwoju choroby wymieniane są także zaburzenia metabolizmu krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w kolonocytach, prowadzące do zaburzeń produkcji śluzu, a także wzrost przepuszczalności błony śluzowej jelita, działanie wolnych rodników, tlenu azotu, zmiany w składzie śluzu i inne [5].

#### Czynniki genetyczne

Około 15% krewnych pierwszego stopnia osób chorujących na nieswoiste choroby zapalne jelit również cierpi na te choroby; ryzyko zachorowania wynosi 8,9% u potomstwa, 8,8% u rodzeństwa i 3,5% u rodziców. Częstość występowania WZJG zwiększa się także u krewnych osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna [22].

---

---

### Czynniki środowiskowe

Do czynników środowiskowych zwiększających ryzyko rozwoju choroby należy dieta bogata w żywność przetworzoną, z małą podażą błonnika oraz ograniczenie aktywności fizycznej., palenie tytoniu, niektóre leki oraz przewlekłe napięcie psychiczne [27, 28].

### Czynniki infekcyjne

Do czynników infekcyjnych należą zakażenia wirusowe (np. wirus odry) oraz bakteryjne (*E. coli* oraz *M. tuberculosis*) [28]. Istnieją dwie teorie dotyczące roli bakterii w wywoływaniu WZJG. Zgodnie z pierwszą teorią, uszkodzony układ odpornościowy nadmiernie reaguje na fizjologiczną florę bakteryjną jelita, w efekcie czego antygeny bakteryjne są bodźcem do wyzwolenia kaskady reakcji zapalnej. Natomiast zgodnie z drugą teorią, nagromadzenie się bakterii jelitowych w połączeniu z uszkodzeniem bariery śluzowej jelita wywołuje reakcję prawidłowego układu odpornościowego i reakcji zapalnej [27]. Jednocześnie, przy zaobserwowaniu rodzinnego charakteru choroby, brak jest dowodów w zakresie zwiększonej zachorowalności wśród współmałżonków osób chorujących, co podważa istotność czynników infekcyjnych w etiologii choroby [5].

## **3.5. Patomechanizm**

Najbardziej powszechnym poglądem w zakresie patomechanizmu powstawania wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest, iż główną rolę pełnią w nim procesy immunologiczne, w których zaangażowane są procesy odpowiedzi komórkowej i humoralnej. W WZJG mają miejsce zaburzenia w populacji limfocytów, miejscowa nadreaktywność systemu immunologicznego, a także zwiększenie wytwarzania cytokin prozapalnych. [5].

Nadmierna proliferacja limfocytów Th, przy zmniejszonej liczbie limfocytów Ts, lub ich niedostatecznej supresji, prowadzi do nadmiernej reakcji nawet w stosunku do znanych ustrojowi antygenów. Wzrasta liczebność plazmocytów produkujących immunoglobulinę M – IgM oraz immunoglobulinę G – IgG. Uważa się, że IgM stanowi pierwszą linię obrony immunologicznej i zapobiega przenikaniu antygenów ze światła jelita. We WZJG dominuje wzrost IgG<sub>1</sub>, natomiast w chorobie Leśniowskiego-Crohna – IgG<sub>2</sub> [5].

Przewlekły proces zapalny charakteryzuje się występowaniem w ścianie jelita obfitego nacieku zapalnego, który składa się głównie z makrofagów, neutrofilów oraz komórek plazmatycznych. Komórki Th1 i Th2 wspomagają odpowiedź komórkową, w której uczestniczą limfocyty T cytotoksyczne, makrofagi oraz komórki NK [28].

---



---

## 3.6. Objawy

Do najważniejszych objawów choroby zaliczana jest biegunka, często o charakterze krwistym. Stolec może być oddawany często, ale w małej objętości, co jest wynikiem zmian zapalnych w odbytnicy. Do częstych symptomów zalicza się również ból brzucha (zwykle w lewym dolnym kwadrancie brzucha lub w odbytnicy), gorączkę, osłabienie oraz spadek masy ciała. W przypadku, gdy podczas choroby zajęta jest jedynie odbytnica, może pojawić się jedynie krwista biegunka z towarzyszącym niekiedy silnym parciem, bólem oraz nietrzymaniem stolca [22,34].

W chorobach zapalnych jelit często występują objawy pozajelitowe, mogące dotyczyć skóry, stawów oraz oczu. Dodatkowo towarzyszyć im mogą rzadkie choroby autoimmunologiczne (zesztywniające zapalenie kręgosłupa, stwardniające zapalenie dróg żółciowych) [22].

U dzieci możliwe jest pojawienie się opóźnienia rozwoju płciowego, zaburzenia wzrostu lub wystąpienie manifestacji pozajelitowych związanych z odkładaniem się kompleksów immunologicznych [27].

## 3.7. Rozpoznanie

Na początku diagnostyki nieswoistych chorób zapalnych jelit wykluczyć należy infekcyjną przyczynę objawów. W tym celu zlecane jest najczęściej badanie kału w kierunku poszukiwania leukocytów, a także wykonanie z próbki posiewu i hodowli w kierunku *Camphylobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* oraz *Clostridium difficile* [22].

### Badania endoskopowe

Badaniem stanowiącym ostateczne rozpoznanie oraz pozwalającym na ocenę rozległości zmian jest endoskopia jelita grubego z pobraniem wycinków do badania histopatologicznego. W przebiegu choroby zmiany zapalne ciągną się od odbytnicy w sposób nieprzerwany w kierunku pozostałych odcinków jelita grubego. Łagodna postać choroby charakteryzuje się powierzchownymi nadżerkami, zatarciem rysunku naczyniowego błony śluzowej, jej kruchością oraz wysiękiem zapalnym. Wraz z postępującym rozwojem choroby mogą pojawiać się owrzodzenia, obnażenie błony śluzowej, oraz w przypadku zmian o charakterze przewlekłym – wygładzenie fałdów błony śluzowej oraz rozwój pseudopodiów zapalnych [22].

---

---

### Badania laboratoryjne

W badaniu często nie stwierdza się zmian swoistych dla WZJG. W aktywnej fazie choroby stwierdzić można natomiast: cechy stanu zapalnego takie jak: zwiększone stężenie CRP (ang. *C-Reactive Protein*, białko ostrej fazy), wzrost OB (Odczyn Biernackiego), nadpłytkowość, leukocytozę, a także niedokrwistość, hipoalbuminemię, zaburzenia elektrolitowe. U około 60% chorych obserwuje się obecność przeciwciał przeciwko okołojądrowemu antygenowi granulocytów pANCA (ang. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*) [34].

### Rentgenografia przeglądowa jamy brzusznej

W ciężkich rzutach obserwuje się ostre rozdęcie okrężnicy, które rozpoznaje się gdy średnica okrężnicy poprzecznej w płaszczyźnie pośrodkowej wynosi >6 cm [34].

### Kontrastowy wlew doodbytniczy

We wczesnej fazie choroby ujawnia się ziarnistość oraz płytkie owrzodzenie błony śluzowej, w stadium późniejszym mogą pojawić się także polipy rzekome. W postaci przewlekłej następuje zanik haustracji oraz skrócenie jelita [34].

W przypadku pojawienia się przeciwwskazań do wykonania wlewu doodbytniczego wykonywane są dodatkowe badania, takie jak tomografia komputerowa (TK), obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI, ang. *magnetic resonance imaging*) czy ultrasonografia (USG) [34].

### Badanie histologiczne wycinka błony śluzowej

Podczas badania histopatologicznego pobranej próbki obserwuje się kręty przebieg i atrofię krypt, ostry i przewlekły naciek zapalny błony podstawnej oraz kosmkową powierzchnię błony śluzowej [22]. Obraz histologiczny zależny jest od fazy choroby:

- ⊗ faza aktywna: nierówna powierzchnia błony śluzowej, przerwanie ciągłości nabłonka w miejscach owrzodzenia, nacieki granulocytowe, przekrwienie, zmniejszenie liczby komórek kubkowych, zwiększona liczba plazmocytołów w blaszce właściwej błony śluzowej;
  - ⊗ faza gojenia: mniejszy stopień przekrwienia, ustępowanie nacieków granulocytowych i ropni krypt, odnowa komórek kubkowych i nabłonka, zmniejszenie się liczby limfocytów i plazmocytołów [34].
-

### 3.7.1. Skale oceny aktywności klinicznej choroby

W celu ułatwienia oraz ujednolicenia oceny aktywności klinicznej WZJG stworzono szereg skal ułatwiających prawidłowe sklasyfikowanie objawów. Zaliczamy do nich:

- ⊗ skalę Truelove'a i Wittsa;
- ⊗ skalę Powella-Tucka (inaczej nazywaną skalą Św. Marka);
- ⊗ skalę Schroedera (inaczej nazywaną skalą Mayo lub skalą aktywności choroby – DAI, ang. *Disease Activity index*);
- ⊗ skala Sutherlanda (nazywaną skalą aktywności WZJG – UCDAI, ang. *Ulcerative Colitis Disease Activity Index*);
- ⊗ skala Rachmilewicza (skala aktywności klinicznej – CAI, ang. *Clinical Activity Index*);
- ⊗ skala Lichtigera (nazywana też zmodyfikowaną skalą Truelove'a i Wittsa);
- ⊗ skala Seo (zwana też skalą aktywności – AI, ang. *Activity Index*);
- ⊗ skalę Walmsleya;
- ⊗ skalę poprawy opartą na indywidualnej punktacji objawów;
- ⊗ skalę Feagana;
- ⊗ skalę VAS (ang. *Visual Analogue Scale*, skala wzrokowo-analogowa);
- ⊗ Endoskopowy Index Rachmilewicza;
- ⊗ Klasyfikację Montrealską Nasilenia WZJG [13].

**Tabela 1**  
**Nasilenie rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego według poszczególnych skal.**

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego				
Skale kliniczne				
Skala kliniczna (zakres)	Remisja	Łagodna	Umiarkowana	Ciężka
UCDAI (skala Sutherlanda) (0-12)	≤2	3-6	7-10	>10
Truelove'a i Witts'a	n/d	Łagodna	Umiarkowana	Ciężka
Powella-Tucka	≤3	4-10	11-14	>14
Rachmilewicza (CAI) (0-25)	≤3	4-10	11-14	>14
Skale endoskopowe				
Skala endoskopowa	Remisja	Łagodna	Umiarkowana	Ciężka
Barona (0-3)	0	1	2	3
Rachmilewicza (0-3)	0	1	2	3

Źródło: opracowanie na podstawie D'Haens2007 [13]

Żadna ze skal nie została zwalidowana, a wybór spośród nich jest dowolny, stąd duża różnorodność pod tym względem zarówno w badaniach, jak i w praktyce klinicznej [13]. Poniżej przedstawiono szczegółowy opis najczęściej stosowanych skal.

Ze względu na przebieg choroby, wyróżnia się postać łagodną, umiarkowaną i ciężką. Ogólnie przyjętym podziałem stopnia nasilenia rzutów jest skala Truelove'a i Wittsa. Na podstawie tego podziału wyróżnia się rzuty o nasileniu łagodnym, umiarkowanym i ciężkim:

- ⊕ **rzut o nasileniu łagodnym:** charakteryzuje się dobrym ogólnym samopoczuciem chorego, oddawaniem mniej niż 4 stolców na dobę bez krwi w stolcu lub z niewielką domieszką, brak jest objawów ogólnoustrojowych, a wyniki badań są w normie;
- ⊕ **rzut o nasileniu umiarkowanym:** charakteryzuje się oddawaniem 4-6 stolców na dobę z wyraźną domieszką lub dużą ilością krwi w każdym wypróżnieniu. Mogą występować stany podgorączkowe i umiarkowana niedokrwistość;
- ⊕ **rzut o nasileniu ciężkim:** rozpoznawany podczas gdy chory oddaje więcej niż 6 stolców na dobę, z dużą ilością krwi, niekiedy wypróżnienie następuje wyłącznie samą krwią, zmieszaną ze śluzem i ropą. Stolce oddawane są zarówno w dzień jak i nocy, występuje gorączka, osłabienie, nudności, wymioty, obrzęki kończyn dolnych. W badaniu laboratoryjnym stwierdza się przyspieszone OB, leukocytozę, niedokrwistość, hipalbuminemię, zaburzenia elektrolitowe [34].

Inną, bardzo często stosowaną skalą oceny aktywności choroby jest skala Powella-Tucka. Ocena ta oparta jest o dziesięć zmiennych, do których zalicza się: ogólne samopoczucie, ból brzucha, liczba wypróżnień, konsystencja stolca, krwawienie, jadłowstręt, nudności i wymioty, tkliwość brzucha, objawy pozajelitowe oraz temperatura ciała. Skala oceny rozpięta jest od 0 do 20 punktów (dodatkowo dodane zostały 2 punkty, przyznawane przy obecności zmian endoskopowych, które zwiększają pulę punktów do 22) [13].

**Tabela**  
**Skala Powella-Tucka**

2

Zmienna	Punktacja			
	0	1	2	3
Samopoczucie	Prawidłowe	Oslabione, ale zdolny do prowadzenia aktywnego życia	Obniżona aktywność	n/d
Ból brzucha	Brak bólu brzucha	Z wypróżnieniami	Bardziej przewlekły	n/d
Częstotliwość wypróżnień	<3 w ciągu 24 godzin	3-6 w ciągu 24 godzin	>6 w ciągu 24 godzin	n/d

Zmienna	Punktacja			
	0	1	2	3
Konsystencja stolca	Prawidłowa lub wariant prawidłowy	Niecałkiem uformowany	Płynny	n/d
Krwawienie	Brak oznak krwawienia	Śladowa ilość	Więcej niż śladowa ilość	n/d
Anoreksja	Brak	Obecna	n/d	n/d
Nudności i wymioty	Brak	Obecne	n/d	n/d
Wrażliwość brzuszna	Nie	Łagodna	Wyraźna	Reakcja otrzewnowa
Oczy, stawy, jama ustna, komplikacje skórne	Nie	Łagodne w 1 miejscu	Silne lub łagodne w ≥2 miejscach	n/d
Temperatura	<37,1°C	37,1-38°C	>38°C	n/d
Wygląd w badaniu sigmoidoskopowym (zmienna dowolna)	Zmiany niekrwotoczne (niekrwawiące samoistnie lub przy delikatnym dotyku)	Krwotoczne (krwawienie przy delikatnym dotyku, ale bez samoistnego krwawienia przed instrumentem)	Krwotoczne (samoistne krwawienie przed instrumentem w pierwszym badaniu z krwawieniem przy delikatnym dotyku)	n/d

Źródło: opracowanie na podstawie D'Haens 2007 [13]

Skala Sutherlanda, znana również jako skala aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (UCDAI) została stworzona, aby umożliwić obiektywną ocenę leczenia farmakologicznego. Skala opisuje cztery parametry w zakresie od 0 (stan prawidłowy) do 3 (zmiany o największym stopniu nasilenia). Suma 12 punktów to obraz postaci choroby o największym nasileniu. W skali tej objęte są parametry: częstotliwość wypróżnień, obecność krwi w stolcu, obraz błony śluzowej jelita grubego, ocena kliniczna stanu chorego przez lekarza. Za kliniczną odpowiedź na leczenie uważa się zmniejszenie wyniku o co najmniej 2 punkty [13].

**Tabela**  
**Skala Southerlanda (UCDAI)**

**3**

Zmienna	Skala Southerlanda			
	0	1	2	3
Częstotliwość wypróżnień	Normalna	1-2 wypróżnienia /dzień > normalna	2-3 wypróżnień / dzień > normalna	>4 wypróżnienia / dzień > normalna
Krwawienie z odbytu	Brak	Ślady krwi	Oczywista krew	W większości krew
Wygląd śluzówki	Prawidłowa	Łagodnie krucha	Umiarkowania krucha	Wysięk zapalny, samoistne krwawienie

Zmienna	Skala Southerlanda			
	0	1	2	3
Ocena aktywności choroby przez lekarza	Prawidłowa	Łagodna	Umiarkowana	Silna

Źródło: opracowanie na podstawie D'Haens2007 [13]

W roku 1988 Rachmilewitz wraz ze współpracownikami stworzyli skalę do pomiaru aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, która została nazwana skalą aktywności klinicznej (CAI). W jej skład wchodzi siedem zmiennych: liczba stolców, obecność krwi w stolcu, całkowita ocena stanu i objawów chorego przez badającego, obecność bólów brzucha, podwyższona temperatura, objawy pozajelitowe i badania laboratoryjne [13].

**Tabela**  
**Skala aktywności klinicznej (CAI)**

4

Zmienna	Punktacja				
	0	1	2	3	4
Ilość stolców w tygodniu	<18	18-35	36-60	>60	n/d
Krew w stolcu	Brak	-	Mała ilość	-	Duża ilość
Całkowita ocena stanu i objawów pacjenta przez badającego	Dobry	Średni	Słaby	Bardzo słaby	n/d
Ból brzucha/ skurcze brzucha	Brak	Łagodny	Umiarkowany	Ostry	n/d
Podwyższona temperatura z powodu zapalenia okrężnicy (°C)	37-38	n/d	n/d	>38	n/d
Objawy pozajelitowe (każdy 3 punkty)	n/d	n/d	n/d	Zapalenie tęczówki, rumień guzowaty, zapalenie stawów	n/d
Badania laboratoryjne	n/d	OB.>50 w pierwszej godzinie	OB.>100 w pierwszej godzinie	n/d	Hemoglobina <100 g/l

Źródło: opracowanie na podstawie D'Haens 2007 [13]

System oceny endoskopowej dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego został określony przez Barona i wsp. Skala ta w szczególności uwzględnia zmienność oceny wyglądu śluzówki przez różnych lekarzy wykonujących badanie sztywne rektosigmoidoskopem u

chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Do zmiennych zalicza się: samoistne krwawienie, kruchość śluzówki, wilgotność, elastyczność, fałdy, duże głębokie naczynia, owrzodzenie i polipy. Są to zmienne, które zgodnie identyfikowane są przez ponad 60% badaczy. Do zmiennych o wyższym stopniu trudności w identyfikacji zaliczono: granulację śluzówki, powierzchnię śluzówki, zabarwienie, wysięg śluzowo-ropny, stolec, małe powierzchniowe naczynia. Jedna zmienna – kruchość śluzówki, została uznana za objaw kluczowy w różnicowaniu choroby pomiędzy postacią łagodną a umiarkowanie aktywną. Przyjmuje się, że chory pozytywnie zareagował na leczenie jeżeli parametr kruchości śluzówki uległ poprawie z 2 lub 3 na 1 lub 0 w skali Barona. Aktywność choroby określana jest za pomocą czterostopniowej skali, opartej głównie na nasileniu krwawienia. Jest to najczęściej stosowana skala endoskopowa [13].

**Tabela**  
**Skala Barona**

5.

Ocena	Opis
0 – Prawidłowa	Śluzówka matowa, zarysy siatki naczyniowej łatwo widoczne, bez samoistnego krwawienia, bez krwawienia przy lekkim dotyku endoskopu
1 – Zmieniona	Nieprawidłowa i niekrwawiąca (wygląd między 0 i 2)
2 – Umiarkowane krwawienie	Krwawienie przy lekkim dotyku endoskopu, ale nie samoistne krwawienie widziane przed instrumentem podczas wstępnego badania
3 – Silne krwawienie	Samoistne krwawienie widziane przed instrumentem podczas wstępnego badania i krwawienie przy lekkim dotyku endoskopu

Źródło: opracowanie na podstawie D'Haens2007 [13]

Endoskopowy Indeks Rachmilewita jest to rodzaj skali endoskopowej stosowanej u chorych na WZJG w celu oceny ich stanu zdrowia. W jej skład wchodzi cztery elementy: ziarnina rozpraszająca odbicie światła, zarys siatki naczyniowej, podatność śluzówki na uszkodzenia, zmiany lub uszkodzenia śluzówkowe.

**Tabela**  
**Endoskopowy Indeks Rachmilewita**

6.

Zmienna	Punktacja			
	0	1	2	3
Ziarnina rozpraszająca odbicie światła	Nie		Tak	
Zarys siatki naczyniowej	Prawidłowy/ Normalny	Zanikający/ Naruszony	Całkowicie nieobecna	

Zmienna	Punktacja			
	0	1	2	3
Podatność śluzówki na uszkodzenia	Brak		Nieco zwiększona (krwawienie kontaktowe)	Bardzo zwiększona (samoistne krwawienie)
Zmiany/ uszkodzenia śluzówkowe	Brak		Niewielkie	Wyraźne

Zródło: opracowanie na podstawie D'Haens2007 [13]

Skala VAS (ang. *Visual Analogue Scale* – wizualna skala analogowa) jest narzędziem umożliwiającym określenie nasilenia bólu, skutecznym w ocenie skuteczności leczenia przeciwbólowego. Skala ma postać linijki o długości 10 cm, gdzie punkt 10 cm, w zależności od aspektu jaki się mierzy, oznacza najlepszy lub najgorszy wynik. Aby uzyskać prawidłowe wyniki należy przedstawić choremu, co oznaczają wartości skrajne [24].

### 3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze

Leczenie WZJG ma charakter przewlekły i w dużej mierze polega na zapobieganiu nawrotom choroby oraz na łagodzeniu przebiegu zaostrzeń. Przy prawidłowym prowadzeniu choroby blisko 90% chorych jest całkowicie zdolnych do pracy. Prawdopodobnie całkowite wyleczenie nie jest możliwe [22,34].

Rzadkim odległym skutkiem chorób zapalnych jelit jest rak jelita grubego. Do czynników zwiększających ryzyko jego wystąpienia należą długi czas choroby oraz zajęcie znacznej części jelita [22].

Rokowanie co do długości życia jest dobre, jednak wśród chorych na WZJG umieralność jest wyższa niż w populacji ogólnej [34].

### 3.9. Leczenie

Zasady postępowania w indukcji remisji u chorych na WZJG o nasileniu łagodnym do umiarkowanego zostały przedstawione w poniższych podrozdziałach, na podstawie polskich i zagranicznych wytycznych i rekomendacji, a także aktualnej praktyki klinicznej w Polsce.



### 3.9.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego o nasileniu łagodnym do umiarkowanego celem indukcji remisji

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 5 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego w indukcji remisji rzutu o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu:

- ⊕ Wytyczne *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) z 2013 roku, dotyczące postępowania we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego u dorosłych, dzieci oraz młodzieży [49];
- ⊕ Wytyczne *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO – europejska organizacja zajmująca się leczeniem chorób jelita grubego i choroby Leśniowskiego–Crohna) z 2012 roku, dotyczące rozpoznania oraz postępowania we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego [46];
- ⊕ Wytyczne *British Society of Gastroenterology* (BSG – Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne) z 2011 roku, dotyczące postępowania w stanach zapalnych jelit u dorosłych [44];
- ⊕ Wytyczne *American College of Gastroenterology* (ACG – Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne) z 2010 roku, dotyczące postępowania we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego u dorosłych [39];
- ⊕ Wytyczne *World Gastroenterology Organisation* (WGO – Światowa Organizacja Gastroenterologii) z 2009 roku, dotyczące postępowania w stanach zapalnych jelit [55].

Poniżej przedstawiono wytyczne dotyczące postępowania w przypadku chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego w indukcji remisji rzutu o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

Według wszystkich odnalezionych wytycznych, rodzaj terapii dostosowywany jest do chorego w zależności od ciężkości nasilenia objawów (łagodne, umiarkowane lub ciężkie nasilenie choroby) oraz rozległości zmian chorobowych.

W ramach pierwszej linii leczenia rzutu o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu WZJG zalecane jest stosowanie aminosalicylanów (5-ASA) tj. przede wszystkim mesalazyny, w postaci doodbytniczej (zapalenie odbytnicy oraz dystalna forma WZJG) i/lub doustnej (lewostronne lub rozległe WZJG). Uznaje się również, iż leczenie skojarzone aminosalicylanami stosowanymi miejscowo z formą doustną wykazuje wyższą skuteczność w porównaniu z monoterapią, niezależnie od miejsca występowania zmian chorobowych. Według NICE 2013, ECCO 2012, BSG 2011 oraz ACG 2010, w przypadku zmian w części dystalnej jelita grubego, ASA podawane miejscowo wykazują wyższą skuteczność w porównaniu z doustnymi aminosalicylanami.

W przypadku oporności na leczenie mesalazyną lub przeciwwskazań do jej stosowania, zaleca się wprowadzenie do terapii kortykosteroidów tj. prednizon lub prednizolon o działaniu miejscowym lub układowym. Natomiast w przypadku braku odpowiedzi na leczenie, w dalszej kolejności, zaleca się rozważenie terapii z udziałem leków immunosupresyjnych i/lub leków biologicznych tj. tiopuryny, infliksymabu, takrolimusu czy cyklosporyny.

Wytyczne ECCO 2012 wspominają o budezonidzie MMX<sup>®</sup> jako o leku, dla którego przeprowadzone badanie III fazy wykazało przewagę w korzyściach klinicznych w stosunku do placebo.

Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 7. Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego w indukcji remisji rzutu o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu**

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji/siła dowodu
NICE 2013 [49]	<b>Zapalenie odbytnicy lub esicy</b>	
	W celu indukcji remisji pierwszego rzutu o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu zalecane są: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ aminosalicylany stosowane miejscowo (czopki lub wlewy doodbytnicze, w zależności od preferencji chorego), lub</li> <li>⊗ doustne aminosalicylany jako terapia skojarzona z tymi lekami podawanymi miejscowo, lub</li> <li>⊗ doustne aminosalicylany w monoterapii, podawane zgodnie z decyzją chorego, świadomego mniejszej skuteczności takiej terapii względem leczenia miejscowego lub skojarzonego.</li> </ul>	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji/siła dowodu
	<p>W celu indukcji remisji pierwszego rzutu o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, u których nie można zastosować aminosalicylanów (stwierdzona nietolerancja, przeciwwskazania lub brak zgody chorego), zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ kortykosteroidów stosowanych miejscowo, lub</li> <li>⊗ prednizolonu w formie doustnej, w zależności od preferencji chorego.</li> </ul>	b/d
NICE 2013 [49]	<b>Lewostronne lub rozległe WZJG</b>	
	<p>W celu indukcji remisji pierwszego rzutu choroby o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu zaleca się stosowanie doustnych aminosalicylanów w wysokich początkowych dawkach oraz rozważenie dodania do terapii aminosalicylanów podawanych miejscowo lub dipropionianu beklometazonu w formie doustnej, w zależności od preferencji chorego.</p>	b/d
	<p>W celu indukcji remisji pierwszego rzutu o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, u których nie można zastosować aminosalicylanów (stwierdzona nietolerancja, przeciwwskazania lub brak zgody chorego), zaleca się stosowanie prednizolonu w postaci doustnej.</p>	b/d
NICE 2013 [49]	<b>Wszystkie postaci WZJG</b>	
	<p>U chorych, u których nie zaobserwowano poprawy po 4 tygodniach leczenia pierwszego rzutu aminosalicylanami lub stwierdzono pogorszenie objawów należy rozważyć dodanie do terapii prednizolonu w formie doustnej. Jednocześnie należy przerwać stosowanie dipropionianu beklometazonu.</p>	b/d
	<p>W przypadku braku odpowiedzi na leczenie doustnym prednizolonem przez 2-4 tygodni, należy rozważyć dodanie takrolimusu w postaci doustnej do obecnej terapii.</p>	b/d
ECCO 2012 [46]	<b>Zapalenie odbytnicy</b>	
	<p>W celu indukcji remisji rzutu o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu jako lek pierwszego wyboru zaleca się stosowanie czopków mesalazyny w dawce 1 g/dobę.</p>	A/1b
	<p>Wlewy doodbytnicze należy uznać za alternatywną formę podania mesalazyny.</p>	B/1b
	<p>Uznaje się stosowanie czopków w porównaniu do wlewów doodbytniczych za bardziej skuteczną oraz lepiej tolerowaną formę podania leku.</p>	C/3
	<p>W celu wzmocnienia efektów leczenia zaleca się leczenie skojarzone mesalazyny stosowanej miejscowo z formą doustną lub z lekami steroidowymi stosowanymi miejscowo.</p>	B/1b
	<p>Mesalazyna w formie doustnej wykazuje niższą skuteczność w porównaniu z lekiem tym podawanym miejscowo.</p>	B/1b
ECCO 2012 [46]	<b>Lewostronne WZJG</b>	
	<p>W celu indukcji remisji rzutu o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu jako lek pierwszego wyboru zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ aminosalicylany w formie wlewów doodbytniczych w dawce 1 g/dobę,</li> </ul>	B/1b
	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ leczenie skojarzone aminosalicylanami w formie wlewów z mesalazyną podawaną doustnie w dawce &gt;2 g/dobę, lub</li> </ul>	A/1a

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji/siła dowodu
	⊗ leki steroidowe podawane miejscowo.	B/1b
	Terapię lekami steroidowymi lub aminosalicylanami podawanymi miejscowo uznaje się jako: ⊗ równie skuteczną w porównaniu z monoterapią doustnymi aminosalicylanami;	A/1a
	⊗ mniej skuteczną w porównaniu z terapią skojarzoną lekami z grupy 5-ASA podawanymi miejscowo oraz doustnie.	A/1a
	Mesalazyna podawana miejscowo wykazuje wyższą skuteczność w porównaniu z lekami steroidowymi podawanymi miejscowo.	A/1a
ECCO 2012 [46]	<b>Rozległe WZJG</b>	
	W celu indukcji remisji rzutu o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu jako lek pierwszego wyboru zaleca się doustne leki z grupy 5-ASA w dawce >2 g/dobę.	A/1a
	W celu zwiększenia wskaźnika remisji u chorych zaleca się leczenie skojarzone doustnymi lekami z grupy 5-ASA z formą podawaną miejscowo.	A/1b
ECCO 2012 [46]	<b>Lewostronne lub rozległe WZJG</b>	
	Pojedyncza dawka leku z grupy 5-ASA w ciągu doby jest tak samo skuteczna jak dawka ta rozłożona w ciągu doby na mniejsze dawki.	A/1b
	W przypadku oporności na leczenie mesalazyną, zaleca się rozważenie terapii systemowej z udziałem kortykosteroidów.	C/1b
ECCO 2012 [46]	<b>Wszystkie postacie WZJG</b>	
	W przypadku wystąpienia steroidozależności, zaleca się stosowanie azatiopryny lub merkaptopuryny.	B/1b
	U chorych ambulatoryjnych, steroidoopornych o rzucie o umiarkowanym nasileniu zaleca się zastosowanie: ⊗ leków z grupy przeciwciał anti-TNF, lub	B/1b
	⊗ takrolimusu, lub	C/2b
	⊗ leczenia operacyjnego lub leków steroidowych podawanych systemowo.	D/5
	U chorych opornych na leczenie tiopurynami o rzucie o umiarkowanym nasileniu zaleca się zastosowanie: ⊗ leków z grupy przeciwciał anti-TNF, lub	B/1b
	⊗ takrolimusu, lub ⊗ kolektomii.	C/4
U chorych opornych na leczenie tiopurynami o rzucie o umiarkowanym nasileniu nie zaleca się kontynuowania dotychczasowej terapii.	D/5	
BSG 2011 [44]	<b>Zapalenie odbytnicy</b>	
	W celu indukcji remisji rzutu o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu zaleca się stosowanie mesalazyny podawanej miejscowo w dawce 1-2 g/dobę. W przypadku oporności na leczenie zaleca się dodanie do terapii mesalazyny w postaci doustnej w dawce 2-4 g/dobę lub balsalazydu w dawce 6,75 g/dobę.	B/1b
	Kortykosteroidy podawane miejscowo wykazują niższą skuteczność w porównaniu z mesalazyną podawaną miejscowo i ich stosowanie powinno być rozważone jako terapia drugiego wyboru u chorych opornych na leczenie mesalazyną podawaną miejscowo.	B/1b

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji/siła dowodu
	W przypadku niepowodzenia leczenia skojarzonego doustną mesalazyną z postacią stosowaną miejscowo lub z kortykosteroidami stosowanymi miejscowo, zaleca się doustne leczenie prednizolonem w dawce 40 mg/dobę. Leczenie miejscowe należy traktować jako terapię wspomagającą.	A/1b
BSG 2011 [44]	<b>Lewostronne lub rozległe WZJG</b>	
	W celu indukcji remisji rzutu o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu jako lek pierwszego wyboru zaleca się stosowanie doustnej mesalazyny w dawce 2,4-4,8 g/dobę lub balsalazydu w dawce 6,75 g/dobę.	1a
	Terapia skojarzona mesalazyny podawanej miejscowo z formą doustną w dawce >2 g/dobę wykazuje wyższą skuteczność w porównaniu z monoterapią u chorych na: ⊗ lewostronne WZJG;	B/1b
	⊗ rozległe WZJG.	A/1b
	Pojedyncza dawka mesalazyny w ciągu doby jest tak samo skuteczna jak ta sama dawka ta rozłożona na 2 lub 3 dawki w ciągu doby.	b/d
	W przypadku oporności na leczenie mesalazyną u chorych w fazie umiarkowanego rzutu choroby, zaleca się stosowanie prednizolonu w dawce 20-40 mg/dobę.	C/1b
Dawkowanie prednizolonu należy stopniowo zmniejszać przez okres 8 tygodni, zgodnie z ciężkością nasilenia objawów choroby oraz odpowiedzi na leczenie. Redukcja dawki leku w krótszym czasie wiąże się z wczesnym nawrotem choroby.	b/d	
ACG 2010 [39]	<b>Dystalne WZJG</b>	
	U chorych w fazie łagodnego lub umiarkowanego rzutu choroby zaleca się stosowanie doustnych aminosalicylanów lub podawanej miejscowo mesalazyny lub leków steroidowych.	A
	Mesalazyna podawana miejscowo wykazuje wyższą skuteczność w porównaniu lekami steroidowymi podawanymi miejscowo lub doustnymi aminosalicylanami. Leczenie skojarzone aminosalicylanami stosowanymi miejscowo z formą doustną wykazuje wyższą skuteczność w porównaniu z monoterapią.	A
	U chorych opornych na leczenie doustnymi aminosalicylanami lub kortykosteroidami stosowanymi miejscowo, uznaje się mesalazynę w postaci wlewów lub czopków doodbytniczych jako metodę w dalszym ciągu skuteczną.	A
	W przypadku oporności na leczenie ww. lekami stosowanymi w maksymalnych dopuszczalnych dawkach lub u chorych z chorobą uogólnioną należy zastosować leczenie doustnym prednizolonem w dawce 40-60 mg/dobę lub infliksymabem w dawce indukcyjnej 5 mg/kg w 0., 2. oraz 6. tygodniu terapii, pomimo braku badań dla tych leków w danej populacji.	C
ACG 2010 [39]	<b>Rozległe WZJG</b>	
	U chorych w fazie łagodnego lub umiarkowanego rzutu choroby zaleca się rozpoczęcie leczenia od zastosowania doustnej sulfasalazyny w dawce 4-6 g/dobę lub innego leku z grupy aminosalicylanów w dawce 4,8 g/dobę w przeliczeniu na kwas 5-aminosalicylanowy.	A

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji/siła dowodu
	W przypadku oporności na leczenie doustnymi aminosalicylanami skojarzonymi z formą podawaną miejscowo lub w przypadku objawów w stopniu wymagającym szybkiej interwencji zaleca się podanie leków steroidowych w formie doustnej.	B
	U chorych opornych na leczenie doustnymi lekami steroidowymi w fazie rzutu choroby o umiarkowanym nasileniu, u których nasilenie objawów choroby nie wymaga zastosowania leczenia dożylnego, zaleca się stosowanie 6-merkaptopuryny lub azatiopryny.	A
	W przypadku oporności lub nietolerancji na leczenie tiopurynami u chorych steroidozależnych lub steroidoopornych, zaleca się terapię infliksymabem w dawce indukcyjnej 5 mg/kg w 0., 2. oraz 6. tygodniu terapii.	A
	<b>Dystalne WZJG</b>	
WGO 2009 [39]	W leczeniu rzutu o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu zaleca się stosowanie: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ leków z grupy 5-ASA podawanych doustnie lub doodbytniczo;</li> <li>⊗ glikokortykosteroidów podawanych doodbytniczo.</li> </ul>	b/d
	U chorych opornych na leczenie zaleca się stosowanie glikokortykosteroidów w formie doustnej lub dożylniej w skojarzeniu z azatiopryną lub 6-merkaptopuryną.	b/d
	<b>Rozległe WZJG</b>	
WGO 2009 [39]	W leczeniu rzutu o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu zaleca się stosowanie: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ leków z grupy 5-ASA podawanych doustnie lub miejscowo.</li> </ul>	b/d
	U chorych opornych na leczenie zaleca się stosowanie glikokortykosteroidów w formie doustnej lub dożylniej w skojarzeniu z azatiopryną lub 6-merkaptopuryną lub infliksymabem lub cyklosporyną.	b/d

Poziomy rekomendacji/siła dowodów – objaśnienia:

**Wytyczne ECCO 2012 i BSG 2011:**

Poziomy rekomendacji:

Poziom A – rekomendacja oparta na badaniach dających dowody o sile na poziomie 1  
 Poziom B – rekomendacja oparta na badaniach dających dowody o sile na poziomie 2 lub 3 lub na podstawie ekstrapolacji wyników z badań dających dowody o sile na poziomie 1  
 Poziom C – rekomendacja oparta na badaniach dających dowody o sile na poziomie 4 lub na podstawie ekstrapolacji wyników z badań dających dowody o sile na poziomie 2 lub 3  
 Poziom D – rekomendacja oparta na badaniach dających dowody o sile na poziomie 5 lub na podstawie niepokojąco sprzecznych lub niejednoznacznych badań na każdym poziomie

Siła dowodu:

1a – dowody otrzymano z przeglądów systematycznych opartych na homogenicznych badaniach randomizowanych  
 1b – dowody otrzymano z badań randomizowanych (z wąskim przedziałem ufności wyników)  
 2b – dowody otrzymano z badań kohortowych (włączając badania randomizowane o niskiej jakości np. w których udział chorych w follow-up wynosił <80%)  
 3 – dowody otrzymano z homogenicznych badań kliniczno-kontrolnych lub przeglądów systematycznych opartych na tych badaniach  
 4 – dowody otrzymano z opisów przypadków (lub badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych o niskiej jakości)  
 5 – dowody otrzymano z opinii eksperta bez jej oceny krytycznej lub z wiedzy fizjologicznej, stanowiska badacza lub zasad pierwszeństwa

**Wytyczne ACG 2010:**

Siła dowodu:

Poziom A – rekomendacja oparta na badaniach dających dowody o sile na poziomie 1 (badania randomizowane)

Poziom B – rekomendacja oparta na badaniach dających dowody o sile na poziomie 2 lub 3 (badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne)

Poziom C - rekomendacja oparta na badaniach dających dowody o sile na poziomie 4 (studium przypadku, badania kliniczno-kontrolne o niskiej jakości)

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych wytycznych klinicznych [39, 44, 46, 49, 55]

### **3.9.2. Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego o nasileniu łagodnym do umiarkowanego celem indukcji remisji**

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 7 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje, opisujących aktualne rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w indukcji remisji rzutu o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu:

#### Rekomendacje dotyczące finansowania budezonidu:

- ⊗ Rekomendacja *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC – australijska agencja oceny technologii medycznych) z 2013 roku dotycząca produktu leczniczego Budenofalk<sup>®</sup> [50];
- ⊗ Rekomendacja *Scottish Medicines Consortium* (SMC – Szkockie Konsorcjum ds. Leków) z 2007 roku dotycząca produktu leczniczego Budenofalk<sup>®</sup> [52].

#### Rekomendacje dotyczące finansowania mesalazyny:

- ⊗ Rekomendacja *Committee to Evaluate Drugs* (CED – komisja ds. leków ewaluacji leków) z 2010 roku dotycząca produktu leczniczego Mezavant<sup>®</sup> [45];
- ⊗ Rekomendacja Komisji Przejrzystości *Haute Autorité de Santé* (HAS – francuska agencja oceny technologii medycznych) z 2010 roku dotycząca produktu leczniczego Mezavant<sup>®</sup> [48];
- ⊗ Rekomendacja SMC z 2008 roku dotycząca produktu leczniczego Mezavant<sup>®</sup> [53];
- ⊗ Rekomendacja SMC z 2008 roku dotycząca produktu leczniczego Asacol<sup>®</sup> [54].

#### Rekomendacje dotyczące finansowania dipropionianu beklometazonu:

- ⊗ Rekomendacja SMC z 2007 roku dotycząca produktu leczniczego Clipper<sup>®</sup> [51].

Budezonid w formie pianki doodbytniczej uzyskał pozytywną opinię PBAC w roku 2013 oraz SMC w roku 2007, przy czym rekomendacja SMC dotyczyła jedynie chorych u których zmiany chorobowe są ograniczone do odbytnicy i/lub esicy.

Mesalazyna uzyskała pozytywną opinię HAS w 2010 roku oraz dwie pozytywne opinie SMC w 2008 roku odnośnie dwóch preparatów zawierających ten lek. Wszystkie rekomendacje dotyczyły mesalazyny w postaci doustnych tabletek o przedłużonym uwalnianiu we wskazaniu: terapia rzutu o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu WZJG, z wyjątkiem jednej z rekomendacji SMC, która to ograniczyła rekomendację do wskazania leczenia rzutu o łagodnym nasileniu. CED w 2010 roku wydał negatywną rekomendację co do finansowania produktu leczniczego Mezavant<sup>®</sup> na podstawie braku dowodów o przewadze tego leku w stosunku do obecnie stosowanych leków z grupy 5-ASA, niemniej jednak uznał go za lek skuteczny w leczeniu rzutu o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

W 2007 roku SMC wydał negatywną rekomendację w odniesieniu do finansowania dipropionianu beklometazonu w indukcji remisji rzutu o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu WZJG w ramach terapii skojarzonej z lekami z grupy 5-ASA z uwagi na brak danych przedstawiających porównanie skuteczności klinicznej oraz kosztowej tego leku ze standardową praktyką kliniczną.

Szczegółowe podsumowanie zagranicznych rekomendacji finansowych przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 8. Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w indukcji remisji rzutu o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu**

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca finansowania leku	Rekomendacja
<b>Budezonid</b>		
PBAC 2013 [50]	Pozytywna	<p><b>Rekomendacja:</b> rekomendowane jest włączenie na listę leków refundowanych budezonidu w postaci pianki doodbytniczej u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego w dawce 2 mg jako dawki porównywalnej z 20 mg prednizolonu.</p> <p><b>Powód:</b> budezonid w postaci pianki doodbytniczej jako alternatywna opcja terapeutyczna, wykazuje porównywalną skuteczność z prednizolonem lub hydrokortyzonem podawanym doodbytniczo.</p>



Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca finansowania leku	Rekomendacja
SMC 2007a [52]	Pozytywna	<p><b>Rekomendacja:</b> rekomendowane jest finansowanie budezonidu w postaci pianki doodbytniczej na terenie Szkocji u chorych w fazie rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego ograniczonego do odbytnicy i/lub esicy.</p> <p><b>Powód:</b> budezonid w postaci pianki doodbytniczej stanowi formę podania generującą niższe koszty w porównaniu z innymi formami doodbytniczymi budezonidu.</p>
<b>Mesalazyna</b>		
CED 2010 [45]	Negatywna	<p><b>Rekomendacja:</b> nierekomendowane jest finansowanie produktu Mezavant<sup>®</sup> (mesalazyna) w postaci doustnych tabletek o przedłużonym uwalnianiu u chorych w fazie łagodnego lub umiarkowanego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, pomimo iż lek ten stanowi skuteczną oraz bezpieczną opcję terapeutyczną dla tych chorych.</p> <p><b>Powód:</b> nie wykazano przewagi leku Mezavant<sup>®</sup> w odniesieniu do skuteczności oraz bezpieczeństwa względem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych, która uzasadniłaby cenę leku.</p>
HAS 2010 [48]	Pozytywna	<p><b>Rekomendacja:</b> rekomendowane jest włączenie na listę leków refundowanych produktu Mezavant<sup>®</sup> (mesalazyna) w postaci doustnych tabletek o przedłużonym uwalnianiu z wykorzystaniem technologii MMX<sup>®</sup> u chorych w celu indukcji remisji klinicznej i endoskopowej rzutu o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub jej podtrzymania w zarejestrowanej dawce.</p> <p><b>Powód:</b> stwierdzono wysoki stosunek korzyści do ryzyka leku Mezavant<sup>®</sup> ww. wskazaniu.</p>
SMC 2008a [53]	Pozytywna	<p><b>Rekomendacja:</b> rekomendowane jest finansowanie na terenie Szkocji produktu Mezavant<sup>®</sup> (mesalazyna) w postaci doustnych tabletek o przedłużonym uwalnianiu u chorych w celu indukcji remisji klinicznej i endoskopowej rzutu o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub jej podtrzymania. Produkt Mezavant<sup>®</sup> zalecany jest u chorych, u których spodziewane jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie przy przyjmowaniu mesalazyny raz na dobę.</p> <p><b>Powód:</b> b/d.</p>
SMC 2008b [54]	Pozytywna	<p><b>Rekomendacja:</b> rekomendowane jest finansowanie na terenie Szkocji produktu Asacol<sup>®</sup> (mesalazyna) w postaci doustnych tabletek o modyfikowanym uwalnianiu u chorych w fazie łagodnego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Produkt Asacol<sup>®</sup> w zalecanej dawce 2,4 g/dobę, umożliwia dostarczanie leku w 800 mg-owych tabletkach, które w porównaniu do tabletek 400 mg-owych generują niższe koszty.</p> <p><b>Powód:</b> b/d.</p>
<b>Dipropionian beklometazonu</b>		
SMC 2007b [51]	Negatywna	<p><b>Rekomendacja:</b> nierekomendowane jest finansowanie na terenie Szkocji produktu Clipper<sup>®</sup> (dipropionian beklometazonu) w postaci doustnych tabletek u chorych w fazie rzutu o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jako leczenie skojarzone z lekami z grupy 5-ASA.</p> <p><b>Powód:</b> nie przedstawiono porównania skuteczności klinicznej oraz kosztowej ze standardową praktyką kliniczną. Rekomendację oparto na analizie wykonanej w kwietniu 2005 roku, która została powtórnie przeprowadzona na wniosek producenta.</p>

---

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania leków [45, 48, 50, 51, 53, 54]

### **3.9.3. Polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego o nasileniu łagodnym do umiarkowanego celem indukcji remisji**

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 1 dokument, opublikowany przez polskie organizacje, opisujący aktualne standardy postępowania u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego w indukcji remisji rzutu o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu:

- ⊗ Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2013 roku, dotyczące postępowania z chorym z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego [47].

Według polskich wytycznych wydanych w 2013 roku, głównym celem leczenia WZJG jest uzyskanie potwierdzonej endoskopowo remisji klinicznej bez konieczności stosowania leków steroidowych. Jako badanie pomocne w monitorowaniu skuteczności leczenia jest ocena stężenia kalprotektyny w stolcu [47].

W leczeniu zmian zapalnych ograniczonych do odbytnicy, postępowaniem z wyboru jest zastosowanie leków w formie czopków doodbytnicznych. Lekiem pierwszego wyboru jest mesalazyna, a w razie jej nieskuteczności leki steroidowe podawane doodbytniczo. W przypadku zmian lewostronnych w rzucie choroby o aktywności łagodnej do umiarkowanej, jako postępowanie z wyboru uznaje się stosowanie preparatów sulfasalazyny lub mesalazyny, w formie doustnej lub o działaniu miejscowym. W razie braku odpowiedzi należy zastosować leki steroidowe o działaniu układowym. U chorych, u których rozległość zmian obejmuje cały obszar jelita grubego (*pancolitis*) w rzucie choroby o aktywności łagodnej do umiarkowanej, lekami pierwszego wyboru są doustne preparaty sulfasalazyny lub mesalazyny w dawce co najmniej 3 g/dobę. W przypadku braku odpowiedzi, należy dołączyć leki steroidowe o działaniu układowym [47].

W przypadku wystąpienia zjawiska steroidooporności lub steroidozależności zaleca się leczenie preparatami z grupy tiopuryn (azatiopryna w dawce 2-2,5 mg/kg mc lub 6-merkaptopuryna w dawce 1-1,5 mg/kg mc). Natomiast w przypadku braku remisji klinicznej u

---

chorych leczonych lekami steroidowymi i tiopurynami (lub z nietolerancją takiego leczenia) powinno rozważyć terapię przeciwciałami anti-TNF [47].

### **3.9.4. Polskie rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego o nasileniu łagodnym do umiarkowanego celem indukcji remisji**

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 4 dokumenty, opublikowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), opisujące rekomendacje Prezesa AOTM oraz opinie Rady Przejrzystości AOTM dotyczące finansowania leków stosowanych w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w indukcji remisji rzutu o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu:

- ⊗ Rekomendacja Prezesa AOTM nr 135/2013 z dnia 30 września 2013 roku, w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Mutaflor<sup>®</sup>, 2,5-25x109 KBE *Escherichia coli* (szczep Nissle 1917) we wskazaniach: zapalenie jelita grubego, celiakia, alergia pokarmowa [40];
- ⊗ Rekomendacja Prezesa AOTM nr 173/2013 z dnia 9 grudnia 2013 roku, w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Uceris<sup>®</sup> (budesonide) we wskazaniach: leczenie chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna [41];
- ⊗ Opinia Rady Przejrzystości nr 285/2013 z dnia 21 października 2013 roku, 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 [42];
- ⊗ Opinia Rady Przejrzystości nr 311/2013 z dnia 18 listopada 2013 roku, w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizolon, prednizon, sulfasalazyna i takrolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego [43].

Prezes AOTM w 2013 roku wydał pozytywną rekomendację w odniesieniu do wydawania zgód na refundację produktu leczniczego zawierającego bakterie z gatunku *Escherichia coli* (szczep Nissle 1917) we wskazaniu wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych jedynie w przypadku przeciwwskazań do stosowania mesalazyny. Natomiast negatywna rekomendacja Prezesa AOTM z tego samego roku dotyczyła wydawania zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzanie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia chorego (import docelowy), produktu leczniczego Uceris<sup>®</sup> (budezonid), we wskazaniu: wrzodziejące zapalenie jelita grubego, z uwagi na wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce dla innego produktu leczniczego zawierającego budezonid w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Rada Przejrzystości AOTM w 2013 roku wydała pozytywną opinię na dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizon, sulfasalazyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (leczenie chorób autoimmunologicznych). Rada Przejrzystości w tym samym roku wydała dodatkowo negatywną opinię co do finansowania tioguaniny we wskazaniu wrzodziejące zapalenie jelita grubego, z powodu braku wystarczających dowodów naukowych potwierdzających jej skuteczność.

Podsumowanie polskich rekomendacji dotyczących finansowania leków przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 9. Podsumowanie polskich rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w indukcji remisji rzutu o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu**

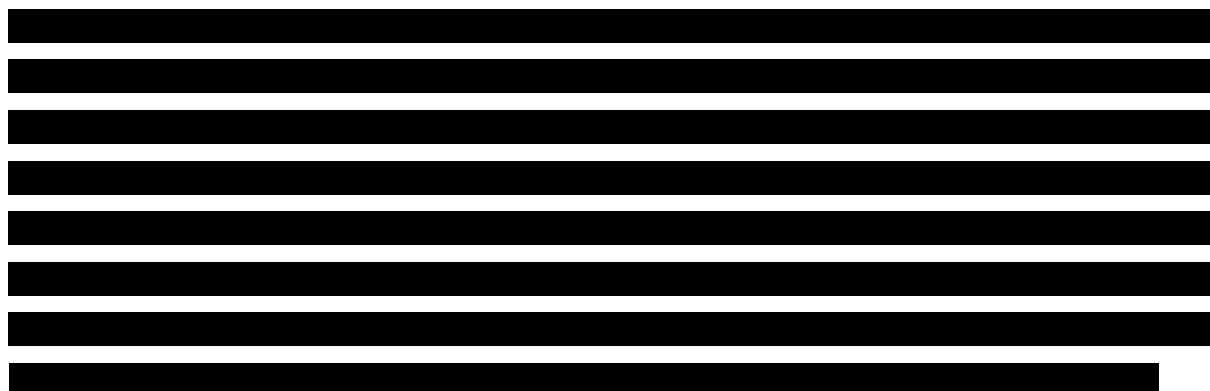
Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rekomendacja dotycząca finansowania leku	Rekomendacja
Prezes AOTM [40]	Mutaflor <sup>®</sup>	Pozytywna	<p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Mutaflor<sup>®</sup>, wyłącznie we wskazaniu wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Prezes Agencji uważa, iż zastosowanie produktu Mutaflor<sup>®</sup> można rozważyć jedynie we WZJG w przypadku braku możliwości leczenia mesalazyną.</p>

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rekomendacja dotycząca finansowania leku	Rekomendacja
Prezes AOTM [41]	Budezonid	Negatywna	<p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzanie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia chorego (import docelowy), produktu leczniczego Uceris<sup>®</sup> (budezonid), we wskazaniu: wrzodziejące zapalenie jelita grubego.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości, stwierdza iż we wspomnianych wskazaniach refundacja jest niezasadna ze względu na wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce dla produktu leczniczego Entocort<sup>®</sup>, zawierającego tę samą substancję czynną o przedłużonym uwalnianiu, która może zapewnić dostęp do leczenia dla tej populacji chorych.</p>
Rada Przejrzystości AOTM [42]	Tioguanina	Negatywna	<p><b>Rekomendacja:</b> Rada uważa za niezasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: 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.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Rada nie znalazła wiarygodnych dowodów naukowych, uzasadniających finansowanie tioguaniny we wskazaniach odmiennych niż określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Substancja ta nie jest również zalecana w tych wskazaniach przez międzynarodowe towarzystwa naukowe.</p>
Rada Przejrzystości AOTM [43]	Azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizon, sulfasalazyna	Pozytywna	<p><b>Rekomendacja:</b> Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizon, sulfasalazyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Wymienione substancje czynne były wielokrotnie pozytywnie opiniowane przez Radę Przejrzystości, a opinie Rady pozostają spójne w tym zakresie i jednoznacznie rekomendują finansowanie ww. produktów leczniczych. Aktualne dowody naukowe oraz wytyczne międzynarodowych organizacji medycznych wskazują na istotne zastosowanie kliniczne produktów leczniczych zawierających ww. substancje czynne w zakresie wskazań do stosowania, sposobu podawania odmiennych niż te określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Ponadto analizując opinie konsultantów krajowych w dziedzinie gastroenterologii oraz reumatologii, oraz dane statystyczne dotyczące chorych z chorobami o podłożu autoimmunizacyjnym, w opinii Rady Przejrzystości nie jest możliwe precyzyjne określenie populacji docelowej chorych dla tej grupy leków.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie polskich rekomendacji dotyczących finansowania leków [40, 41, 42, 43]

### 3.9.5. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

W celu zweryfikowania praktyki klinicznej w Polsce przeprowadzono badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych<sup>2</sup> w leczeniu WZJG. Wyniki badania zostały zaprezentowane w załączniku (Rozdział 12.2). Kolejność nazwisk wskazana w niniejszym rozdziale nie musi odpowiadać kolejności odpowiedzi ekspertów przedstawionych w załączniku. Przypisanie odpowiedzi ekspertów do nazwisk zostało utajnione.



## 4. Interwencja – budezonid MMX<sup>®</sup>

Opis produktu leczniczego Cortiment<sup>®MMX</sup> opracowano na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Cortiment<sup>®MMX</sup>* [6].

Produkt leczniczy Cortiment<sup>®MMX</sup> został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w dniu 23 stycznia 2015 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Ferring GmbH. Produkt

---

<sup>2</sup>



---

Cortiment<sup>®</sup>MMX<sup>®</sup> dostępny jest w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawce 9 mg [6].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) budezonid należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwbiegunkowe; przeciwzapalne i przeciwdrobnoustrojowe stosowane w chorobach przewodu pokarmowego; leki przeciwzapalne stosowane w chorobach przewodu pokarmowego; kortykosteroidy do stosowania miejscowego, kod ATC: A 07 EA 06 [23].

## 4.1. Działanie leku

Dokładny mechanizm działania budezonidu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego nie jest znany. Prawdopodobnie polega on na hamowaniu wielu procesów zapalnych, tj.: produkcji cytokin prozapalnych, aktywacji komórek zapalnych oraz ekspresji cząsteczek adhezyjnych na powierzchni komórek nabłonka i śródbłonka. Przy dawce równoważnej z prednizolonem, budezonid wykazuje znacząco mniejszy wpływ na hamowanie osi podwzgórze-prysadka-nadnercza i ma mniejszy wpływ na markery zapalenia [6].

Technologia przedłużonego uwalniania w systemie MMX<sup>®</sup> (ang. *multi-matrix system*) charakteryzuje się budową wielomacierzową, w której tabletkę pokryta jest otoczką dojelitową (odporną na działanie soku żołądkowego), ulegającą rozpadowi dopiero pod wpływem soku jelitowego o wartości pH powyżej 7. W momencie rozpadu ochronnej otoczki następuje kontakt hydrofilowych polimerów macierzy z sokiem jelitowym i uformowania żelowej macierzy pod wpływem jej pęcznienia. Rozpuszczalnik, który wnika w matrycę żelową, rozpuszcza substancję czynną znajdującą się liofilowej matrycy. Budezonid jest następnie uwalniany do przewodu pokarmowego z jelita grubego w sposób kontrolowany [6].

## 4.2. Zarejestrowane wskazanie

Produkt leczniczy Cortiment<sup>®</sup>MMX<sup>®</sup> jest zarejestrowany w następującym wskazaniu:

- ⊕ indukcja remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające [6].
-

---

### 4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Zalecana dawka budezonidu MMX<sup>®</sup> w indukcji remisji u dorosłych chorych wynosi 9 mg raz na dobę. Produkt powinien być zażywany z posiłkiem lub bez, w godzinach rannych. Tabletki należy połykać w całości, popijając szklanką wody. W celu zapewnienia przedłużonego uwalniania leku, tabletek nie należy łamać, rozkruszać ani żuć. Budezonid MMX<sup>®</sup> w dawce 9 mg należy stosować nie dłużej niż 8 tygodni. W przypadku zakończenia leczenia wskazane jest stopniowe zmniejszanie jego dawki [6].

## 5. Przedstawienie potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych)

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Stosowane obecnie leczenie zidentyfikowano na podstawie analizy zagranicznych i polskich wytycznych oraz rekomendacji dotyczących leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w fazie łagodnego lub umiarkowanego rzutu choroby.

Według wszystkich odnalezionych wytycznych rodzaj terapii stosowanej we wrzodziejącym zapaleniu jelit dostosowany jest indywidualnie do chorego i zależy od nasilenia objawów choroby oraz rozległości zmian w obrębie jelit.

Standardowo, leczeniem z wyboru u chorych, u których zmiany zapalne ograniczone są do odbytnicy i esicy, jest stosowanie doodbytniczych preparatów (wlewek, pianek lub czopków) z aminosalicylanami (najczęściej mesalazyną) w monoterapii lub w skojarzeniu z aminosalicylanami stosowanymi doustnie. Lekami drugiego rzutu w przypadku niepowodzenia leczenia mesalazyną w postaci doodbytniczej są leki steroidowe stosowane doodbytniczo.

W przypadku zmian lewostronnych lub rozległych zalecane jest leczenie aminosalicylanami podawanymi doustnie oraz lekami steroidowymi lub aminosalicylanami w postaci doodbytniczej. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie mesalazyną, przeciwskażeń do jej stosowania lub pogorszenia objawów choroby zalecane jest włączenie do terapii leku

---



steroidowego o działaniu ogólnym podawanego w postaci doustnej lub dożyłnej (mogą stanowić terapię skojarzoną z mesalazyną).

U wszystkich chorych, niezależnie od rozległości zmian, u których doszło do niepowodzenia leczenia lekiem steroidowym w wyniku steroidooporności lub u chorych steroidozależnych należy rozważyć terapię z udziałem leków immunosupresyjnych (cyklosporyny, azatiopryny lub merkaptopuryny), a w dalszej kolejności włączenie leczenia lekami biologicznymi (np. infliksymbem).

## 6. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Rozważając wybór komparatora rozpatrywano te technologie, które w praktyce mogą zostać zastąpione przez budezonid MMX<sup>®</sup>. Zatem, ponieważ leki w postaci doodbytniczej stosuje się w WZJG ograniczonym do odbytnicy (w tej postaci choroby nie stosuje się leków steroidowych doustnych), technologie w formie wlewek, pianek i czopków nie stanowią komparatorów w niniejszej analizie. Ponadto, nie stanowią ich też leki, które są stosowane na innych etapach leczenia, tj. leki immunosupresyjne i biologiczne.

Budezonid MMX<sup>®</sup>, podobnie jak inne leki steroidowe doustne, może być stosowany w skojarzeniu z mesalazyną lub innymi lekami z grupy aminosalicylanów, jeśli monoterapia tymi lekami nie przynosi oczekiwanych rezultatów. Zatem, aminosalicylany nie stanowią alternatywy dla budezonidu MMX<sup>®</sup>. Alternatywy nie stanowią też leki steroidowe podawane dożylnie, gdyż taka formę leczenia stosuje się u chorych z ciężkim rzutem choroby.

Budezonid MMX<sup>®</sup>, jako lek steroidowy, powinien być porównany z innymi lekami z tej grupy, które są finansowane w tym samym wskazaniu, tj. postać aktywna WZJG o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym

przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r.*, stwierdzono, iż spośród doustnych leków steroidowych, obecnie w Polsce ze środków publicznych finansowane jest leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego z użyciem prednizonu, prednizolonu, metyloprednizolonu, deksametazonu i triamcynolonu. Obecnie, w leczeniu WZJG nie jest finansowany żaden produkt leczniczy zawierający budezonid.

Jedynym obecnie finansowanym w Polsce lekiem doustnym zawierającym budezonid jako substancję czynną jest preparat o modyfikowanym uwalnianiu Entocort<sup>®</sup>. Zarejestrowany jest on jednak we wskazaniu choroba Leśniowskiego-Crohna o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu obejmująca jelito kręte i (lub) okrężnicę wstępującą. Preparat jest opracowany w sposób umożliwiający uwalnianie substancji czynnej w tych obszarach jelita, które są specyficzne właśnie dla choroby Leśniowskiego-Crohna.

W związku z powyższym, nie stanowi on komparatora w niniejszej analizie.

Ostatecznie, na podstawie przedstawionej w powyższym rozdziale analizy stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla leku Cortiment<sup>®</sup>MMX<sup>®</sup> w zdefiniowanej populacji chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego w fazie łagodnego lub umiarkowanego rzutu choroby są:

- ⊗ prednizon;
- ⊗ prednizolon;
- ⊗ metyloprednizolon.

---

## 6.2. Komparator

### 6.2.1. Prednizolon

Opis produktu leczniczego Encortolon<sup>®</sup> opracowano na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Encortolon<sup>®</sup>* [7].

Produkt leczniczy Encortolon<sup>®</sup> został dopuszczony do obrotu na terenie Polski dnia 17 lutego 1972 roku. Natomiast ostatnie przedłużenie pozwolenia otrzymał w dniu 27 czerwca 2008 roku. Podmiotem odpowiedzialnym są Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.. Encortolon<sup>®</sup> dostępny jest w postaci tabletek w dawce 5 mg (wielkość opakowania 20 tabletek) [7].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) prednizolon należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki hormonalne do stosowania wewnętrznego (bez hormonów płciowych), kortykosteroidy stosowane ogólnie, glikokortykosteroidy, kod ATC: H02AB 06 [23].

#### 6.2.1.1. Działanie leku

Prednizolon jest syntetycznym glikokortykosteroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym. Hamuje on rozwój objawów zapalenia nie wpływając na jego przyczynę. Prednizolon hamuje gromadzenie się makrofagów, leukocytów i innych komórek w rejonie ogniska zapalnego, hamuje fagocytozę, uwalnianie enzymów lizosomalnych oraz syntezę i uwalnianie chemicznych mediatorów zapalenia. Powoduje zahamowanie lokalizacji makrofagów, zmniejszenie rozszerzalności i przepuszczalności naczyń włosowatych, zmniejszenie przylegania leukocytów do endotelium kapilar. Prowadzi to do zahamowania migracji leukocytów i tworzenia obrzęków. Nasila syntezę lipomoduliny, inhibitora fosfolipazy A2 uwalniającej kwas arachidonowy z błony fosfolipidowej, z jednoczesnym hamowaniem jego syntezy [7].

Prednizolon ma działanie immunosupresyjne, wpływa na równowagę wodno-elektrolitową, hamuje wydzielanie ACTH przez przysadkę, nasila katabolizm białek i indukuje enzymy biorące udział w metabolizmie aminokwasów. Ponadto prednizolon wpływa na metabolizm glukozy, nasila lipolizę i uwalnianie kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczowej. Prednizolon zaburza tworzenie kości i nasila ich resorpcję. Nasila również działanie endo- i egzogennych amin katecholowych [7].

---

### 6.2.1.2. Zarejestrowane wskazanie

Encortolon<sup>®</sup> zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) wskazany jest w:

- ⊗ chorobach przewodu pokarmowego – w okresach zaostrzenia (długotrwałe leczenie jest niewskazane):
  - ⊗ **wrzodziejącym zapaleniu okrężnicy;**
  - ⊗ chorobie Leśniowskiego-Crohna;
- ⊗ zaburzeniach endokrynologicznych;
- ⊗ chorobach alergicznych o ciężkim przebiegu, opornych na inne metody leczenia;
- ⊗ kolagenozach w okresach zaostrzenia lub w niektórych przypadkach jako leczenie podtrzymujące;
- ⊗ chorobach dermatologicznych;
- ⊗ chorobach hematologicznych;
- ⊗ chorobach nowotworowych – z równoczesnym leczeniem przeciwnowotworowym lub paliatywnym;
- ⊗ zespole nerczycowym;
- ⊗ chorobach neurologicznych;
- ⊗ chorobach oka (ciężkie ostre i przewlekłe procesy zapalne);
- ⊗ chorobach układu oddechowego;
- ⊗ chorobach reumatycznych (jako leczenie wspomagające w stanach zaostrzenia);
- ⊗ niereumatycznych chorobach układu kostno-stawowego;
- ⊗ innych [7].

### 6.2.1.3. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkę prednizolonu należy ustalać indywidualnie zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie. Po uzyskaniu oczekiwanego działania należy stopniowo zmniejszać dawki do osiągnięcia najmniejszej skutecznej dawki. Także przed planowanym odstawieniem leku dawkę należy zmniejszać stopniowo [7].

Zaleca się podawanie leku zgodnie z rytmem dobowym, na ogół raz na dobę, w godzinach rannych. Jednakże, w niektórych przypadkach może być konieczne częstsze podawanie prednizolonu. Prednizolon należy podawać w trakcie posiłku. Tabletki nie należy dzielić [7].

---

U dorosłych zwykle stosuje się od 5 mg do 60 mg prednizolonu na dobę, maksymalnie do 250 mg/dobę. W razie pominięcia dawki należy zażyć lek jak najszybciej lub, jeśli zbliża się pora dawki następczej, pominiętą dawkę opuścić. Nie należy zażywać dwóch dawek na raz [7].

### 6.2.2. Prednizon

Opis produktu leczniczego Encorton<sup>®</sup> opracowano na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Encorton<sup>®</sup>* [8].

Produkt leczniczy Encorton<sup>®</sup> w zależności od wielkości dawki został dopuszczany do obrotu na terenie Polski w latach od 1990 do 2005 roku. Podmiotem odpowiedzialnym są Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.. Encorton<sup>®</sup> dostępny jest w postaci tabletek w dawce 1 mg, 5 mg, 10 mg i 20 mg [8].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) prednizon należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki hormonalne do stosowania wewnętrznego (bez hormonów płciowych), kortykosteroidy stosowane ogólnie, glikokortykosteroidy, kod ATC: H02AB 07 [23].

#### 6.2.2.1. Działanie leku

Prednizon jest syntetycznym glikokortykosteroidem, pochodną kortyzolu. Jest on związkiem nieaktywnym, a znaczenie kliniczne ma powstający w wątrobie metabolit prednizonu – prednizolon, glikokortykosteroid o silnym działaniu przeciwzapalnym, a także immunosupresyjnym. Prednizolon wpływa na równowagę wodno-elektrolitową, hamuje wydzielanie ACTH przez przysadkę, nasila katabolizm białek i indukuje enzymy biorące udział w metabolizmie aminokwasów. Ponadto prednizolon wpływa na metabolizm glukozy, nasila lipolizę i uwalnianie kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczowej. Prednizolon zaburza tworzenie kości i nasila ich resorpcję. Nasila także działanie endo- i egzogennych amin katecholowych [8].

#### 6.2.2.2. Zarejestrowane wskazanie

Encorton<sup>®</sup> zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) wskazany jest w:

- ⊕ chorobach układu pokarmowego:
  - ⊗ **wrzodziejącym zapaleniu okrężnicy;**
  - ⊗ chorobie Leśniowskiego-Crohna;

- 
- ⊗ chorobach układu endokrynowego;
  - ⊗ chorobach alergicznych o ciężkim przebiegu, opornych na inne metody leczenia;
  - ⊗ kolagenozach (glikokortykosteroidy wskazane są w okresach zaostrzenia lub w niektórych przypadkach jako leczenie podtrzymujące);
  - ⊗ chorobach skóry i błon śluzowych;
  - ⊗ chorobach układu krwiotwórczego;
  - ⊗ chorobach nowotworowych (jako leczenie paliatywne, łącznie z odpowiednim leczeniem przeciwnowotworowym);
  - ⊗ zespole nerczycowym;
  - ⊗ chorobach neurologicznych;
  - ⊗ chorobach oka;
  - ⊗ chorobach układu oddechowego;
  - ⊗ chorobach reumatycznych;
  - ⊗ innych, niereumatycznych stanach zapalnych układu kostno-stawowego;
  - ⊗ innych [8].

### **6.2.2.3. Dawkowanie i sposób podawania**

Dawkę prednizonu należy ustalać indywidualnie zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie. Po uzyskaniu pożądanego efektu wskazane jest stopniowe zmniejszenie dawki do najmniejszej dawki skutecznej. Także przed planowanym odstawieniem leku dawkę należy zmniejszać stopniowo. Prednizon podawany w dawce 40 mg/dobę przez okres krótszy niż 7 dni można odstawić bez ryzyka zahamowania osi przysadka-nadnercza. W celu zmniejszenia ryzyka zahamowania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza zaleca się podawanie leku raz na dobę, w godzinach rannych. Jednakże w niektórych przypadkach może być konieczne częstsze podawanie prednizolonu [8].

U dorosłych i młodzieży prednizon zwykle stosuje się w dawce od 5 mg do 60 mg na dobę, jako dawkę pojedynczą lub w dawkach podzielonych, maksymalna dawka dobową wynosi 250mg [8].

U dzieci stosuje się przeciętnie dawkę 2mg na kg mc. na dobę w dawkach podzielonych co 6 lub 8 godzin, lub w dawce jednorazowej [8].

---

---

## 6.2.4. Metylprednizolon

Substancja czynna metyloprednizolon na terenie Polski została zarejestrowana pod następującymi nazwami handlowymi: Metypred<sup>®</sup>, Medrol<sup>®</sup> oraz Meprelon<sup>®</sup>. W niniejszym opracowaniu dane dotyczące metyloprednizolonu oparto na *Charakterystyce Produktu Leczniczego Meprelon<sup>®</sup>* [10].

Produkt leczniczy Meprelon<sup>®</sup> został dopuszczony do obrotu na terenie Polski dnia 01.12.2010 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest SUN-FARM Sp. z o.o.. Meprelon<sup>®</sup> dostępny jest w postaci tabletek w dawce 4 mg, 8 mg, 16 mg [10].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) metyloprednizolon należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki hormonalne do stosowania wewnętrznego (bez hormonów płciowych), kortykosteroidy stosowane ogólnie, glikokortykosteroidy, kod ATC: H 02 AB 04 [23].

### 6.2.4.1. Zarejestrowane wskazania do stosowania

Meprelon<sup>®</sup> zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) wskazany jest w:

- ⊗ gastroenterologii/hepatologii:
  - ⊗ **wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego;**
  - ⊗ chorobie Leśniowskiego-Crohna;
- ⊗ chorobach reumatycznych;
- ⊗ chorobach pulmonologicznych;
- ⊗ chorobach górnych dróg oddechowych;
- ⊗ chorobach skóry i błon śluzowych, których nie można wystarczająco leczyć kortykosteroidami stosowanymi miejscowo, z powodu ich nasilenia i/lub wielkości albo zajęcia narządów wewnętrznych;
- ⊗ autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej;
- ⊗ leczeniu substytucyjnym (w niewydolności kory nadnerczy o dowolnej przyczynie po zakończeniu wzrostu) [10].

### 6.2.4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawka metyloprednizolonu zależy od rodzaju i nasilenia choroby oraz reakcji pacjenta. Na ogół są stosowane względnie duże dawki początkowe (od 4 mg do 48 mg/dobę), czasami

---

nawet większe. Muszą one być wyraźnie większe w ostrych, ciężkich postaciach chorób, niż w schorzeniach przewlekłych. W zależności od przebiegu choroby można zmniejszać dawkę do możliwie małej dawki podtrzymującej (na ogół od 4 do 12 mg/dobę). Szczególnie w terapii chorób przewlekłych często konieczne jest długotrwałe leczenie z użyciem małych dawek podtrzymujących [10].

Wielkość dawki jest zmienna i musi być ustalona indywidualnie w zależności od rodzaju choroby i reakcji pacjenta, zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami [10].

Do sytuacji wymagających modyfikacji dawki należą:

- ⊗ okres remisji lub zaostrzenia procesu chorobowego,
- ⊗ indywidualna reakcja pacjenta na leczenie,
- ⊗ sytuacje gdy pacjent jest narażony na stres niezwiązany bezpośrednio z leczoną chorobą [10].

Na ogół tabletki przyjmuje się przed albo po jedzeniu, zwykle rano po śniadaniu, nie przeżuwając ich, z wystarczającą ilością płynu. Możliwość przyjmowania leku co drugi dzień (schemat leczenia przerywanego) należy ocenić w zależności od jednostki chorobowej i indywidualnej reakcji. W przypadku braku poprawy stanu klinicznego należy przerwać leczenie produktem Meprelon<sup>®</sup> i zastosować inne leczenie. W przypadku konieczności przerwania długotrwałego leczenia, należy stopniowo zmniejszać dawkę [10].

Natychmiast po uzyskaniu zadowalającego wyniku leczenia dawkę należy zmniejszyć do wymaganej dawki podtrzymującej albo zakończyć leczenie [10].

Po długotrwałym leczeniu, szczególnie z użyciem względnie dużych dawek, podawania metyloprednizolonu nie wolno nagle przerywać, ale należy stopniowo zmniejszać dawkę. W razie konieczności kontrola osi podwzgórze-przysadka-nadnercza [10].

#### *Schemat leczenia przerywanego*

W schemacie leczenia przerywanego stosuje się podwójną dawkę dobową co drugi dzień rano. Celem takiego schematu leczenia jest zapewnienie korzystnego wpływu glikokortykosteroidów i minimalizacja niektórych objawów niepożądanych, takich jak:



---

zahamowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, zespół Cushinga, zahamowanie wzrostu u dzieci oraz objawy nagłego przerwania leczenia glikokortykosteroidami [10].

## 7. Analiza systemu refundacji

Prednizon, prednizolon i metyloprednizolon znajdują się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r.* (dalej nazywanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*) [26]. Są one obecnie finansowane ze środków publicznych w leczeniu wrzodziejącego zapalenia okrężnicy i wydawane z odpłatnością ryczałtową.

Wnioskowanym sposobem finansowania leku Cortiment<sup>®MMX</sup> w dawce 9 mg jest włączenie tego produktu do wykazu leków refundowanych we wskazaniu leczenie dorosłych chorych z łagodnym lub umiarkowanym rzutem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegóły dotyczące finansowania prednizolonu, prednizonu i metyloprednizolonu.

---

Tabela

Szczegóły dotyczące finansowania prednizolonu, prednizonu i metyloprednizolonu ze środków publicznych w Polsce

10.

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Prednizolon	Encorton <sup>®</sup> , tabl., 5 mg	20 tabl.	82.4, Kortykosteroidy dostosowania ogólnego – glikokortykoidydo podawaniadoustnego – prednizolon	9,72	13,75	13,75	Ryczałt
Prednizon	Encorton <sup>®</sup> , tabl., 1 mg	20 tabl.	82.5, Kortykosteroidy dostosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawaniadoustnego - prednizon	7,56	8,32	1,18	Ryczałt
	Encorton <sup>®</sup> , tabl., 5 mg			9,72	12,10	5,92	Ryczałt
	Encorton <sup>®</sup> , tabl., 10 mg			16,20	20,34	11,85	Ryczałt
	Encorton <sup>®</sup> , tabl., 20 mg			21,60	27,95	23,70	Ryczałt
	Encorton <sup>®</sup> , tabl., 5 mg	100 tabl.		22,46	29,62	29,62	Ryczałt
Metyloprednizolon	Medrol <sup>®</sup> , tabl., 4 mg	30 tabl.	82.3, Kortykosteroidy dostosowania ogólnego – glikokortykoidydo podawaniadoustnego – metyloprednisolon	6,50	9,26	8,03	Ryczałt
	Medrol <sup>®</sup> , tabl., 16 mg	50 tabl.		33,48	43,94	43,94	Ryczałt
	Meprelon <sup>®</sup> , tabl., 4 mg	30 tabl.		5,51	8,22	8,03	Ryczałt
	Meprelon <sup>®</sup> , tabl., 8 mg			11,02	15,64	15,64	Ryczałt
	Meprelon <sup>®</sup> , tabl., 16 mg			22,03	29,49	29,49	Ryczałt
	Metypred <sup>®</sup> , tabl., 4 mg	30 tabl.		6,46	9,21	8,03	Ryczałt
	Metypred <sup>®</sup> , tabl., 16 mg			24,51	32,10	32,10	Ryczałt

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [26]

---

## 8. Przegląd systematyczny

### 8.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊕ Medline (przez Pubmed),
- ⊕ Embase (przez Ovid),
- ⊕ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrze badań klinicznych: *National Institutes of Health*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa budezonidu MMX<sup>®</sup> przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* (URPLWMIpB).

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

### 8.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■, ■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■)

---

---

na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 8.3.2, 8.4.2 i 8.5.2

## **8.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne**

### **8.3.1. Strategia wyszukiwania**

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz interwencji badanej (budezonid MMX<sup>®</sup>). Podczas wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń co do metodyki badań. W bazie Embase zastosowano deskryptory odwołujące się do tytułu, abstraktu, typu publikacji oraz nazw handlowych leków. Natomiast przeszukiwanie w bazach Medline i The Cochrane Library prowadzono w pełnym tekście doniesień.

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych MeSH i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazwy substancji czynnej i nazwy handlowej interwencji badanej, w celu zapewnienia jego czułości.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.5. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 12.6.

---

### 8.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane opracowania wtórne (przeglądy systematyczne<sup>3</sup> z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

#### Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające<sup>4</sup>;
- ⊕ **interwencja:** budezonid MMX<sup>®</sup> przyjmowany doustnie w dawce 9 mg/dobę przez 8 tygodni (indukcja remisji), w monoterapii lub w skojarzeniu z aminosalicylanami;
- ⊕ **metodyka:** opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy) publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

#### Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. dzieci lub chorzy z ciężkim rzutem choroby (ang. *severe*);
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **metodyka:** opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne.

### 8.3.3. Badania włączone

<sup>3</sup> przeglądy spełniające kryteria Cook [12]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

<sup>4</sup> Włączano wszystkie opracowania systematyczne dotyczące badań, w których chorzy przyjmowali budezonid MMX<sup>®</sup>, niezależnie od tego, czy w publikacji zawarto stwierdzenie, że leczenie preparatami 5-ASA było u tych chorych niewystarczające. Zgodnie z wytycznymi bowiem leczenie WZJG o łagodnym do umiarkowanego nasileniu rozpoczyna się zawsze od preparatów 5-ASA, chyba że chory wykazuje przeciwwskazania do takiego postępowania. Sformułowanie „leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające” odnosi się również do takich sytuacji.

---

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 530 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

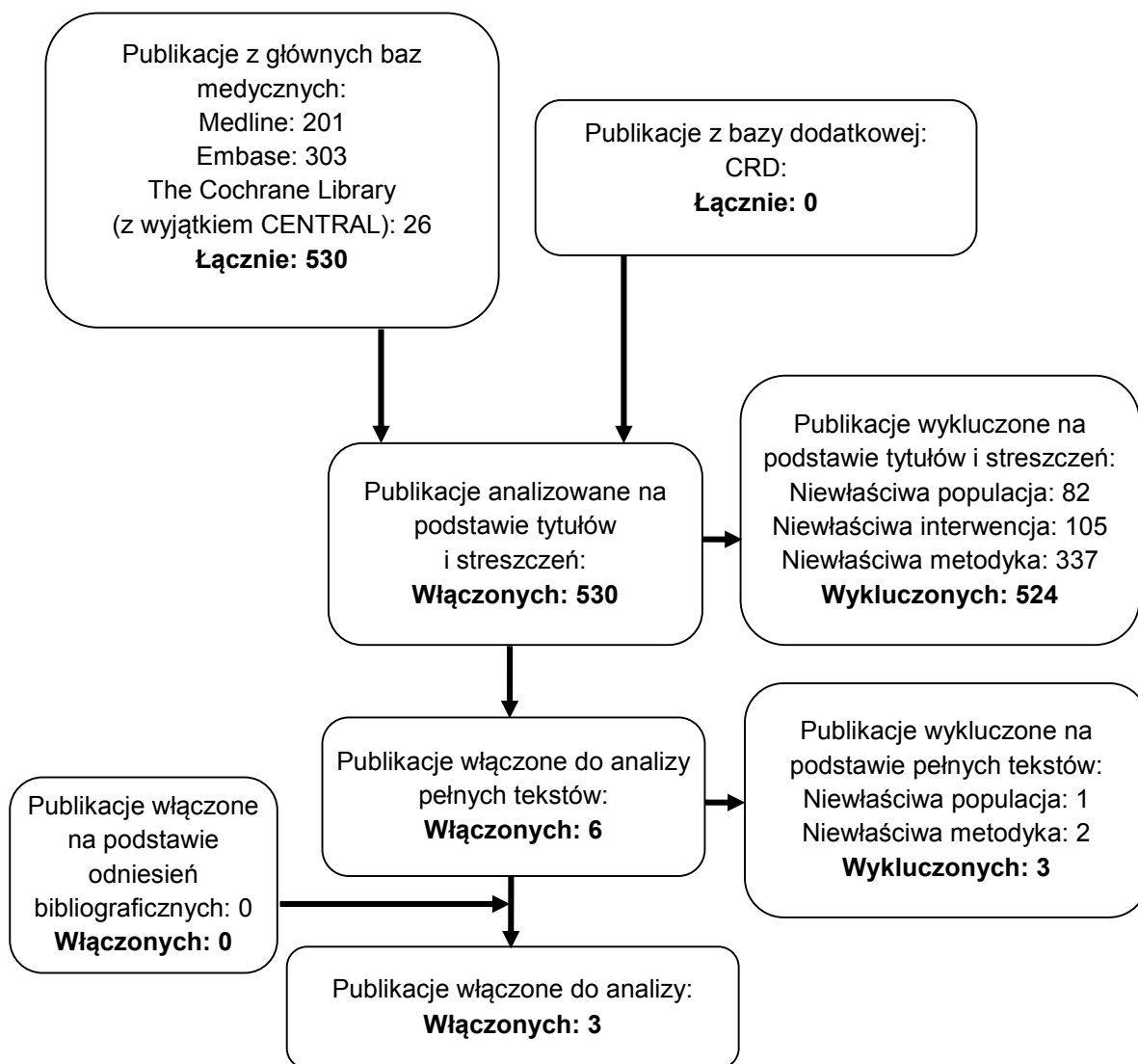
Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której nie odnaleziono żadnej publikacji spełniającej kryteria wyszukiwania.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 3 opracowania wtórne (*Prantera 2013* [57], *De Cassan 2012* [56], *Sherlock 2010* [58]) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 8.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych zostały przedstawione w rozdziale 8.9., a ich pełna ocena krytyczna w rozdziale 12.7. Pomimo, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż w odnalezionych przeglądach bazy medyczne zostały przeszukane najpóźniej w 2011 roku, natomiast wyniki z badań nieopublikowanych, które włączono pochodziły najpóźniej z 2012 roku. Oparcie niniejszej analizy jedynie na przeglądach systematycznych wiązałoby się z pominięciem badań opublikowanych w ostatnich dwóch/trzech latach.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 12.9.

---

**Rysunek** **2.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [29]

---

## 8.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

### 8.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 8.4.2). Szczegółowy jej opis przedstawiono w rozdziale 8.4.1.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących budezonid MMX<sup>®</sup> z prednizonem, prednizolonem lub metyloprednizolonem, a w przypadku braku takich badań, badań porównujących budezonid MMX<sup>®</sup> z jakąkolwiek inną interwencją bądź też bez grupy kontrolnej, które to mogłyby posłużyć do wykonania porównania pośredniego bądź zestawienia wyników. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiałoby wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe, dotyczące oceny zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa terapii. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA oraz URPLW MiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwy substancji czynnej i nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrze badań klinicznych *National Institutes of Health* (NIH – Narodowy Instytut Zdrowia w Stanach Zjednoczonych) szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla budezonidu MMX<sup>®</sup> w indukcji remisji WZJG o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, dlatego zastosowano zapytania odnoszące się do tego leku oraz populacji.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych, umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii z wybranymi komparatorami (badań bezpośrednio porównujących te interwencje lub, w przypadku ich braku, badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego lub badań jednoramiennych dla budezonidu MMX<sup>®</sup>).

---



Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.5. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 12.6.

### 8.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design*-populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

#### Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające<sup>5</sup>;
- ⊕ **interwencja:** budezonid MMX<sup>®</sup> przyjmowany doustnie w dawce 9 mg/dobę przez 8 tygodni (indukcja remisji), w monoterapii lub w skojarzeniu z mesalazyną lub jej analogami bądź z azatiopryną;
- ⊕ **komparator:**
  - ⊕ prednizon, prednizolon, metyloprednizolon, podawane doustnie (nie definiowano dawki *a priori*), w monoterapii lub w skojarzeniu z aminosalicylanami;

---

<sup>5</sup> Włączano badania, w których chorzy z rzutem choroby o ciężkim nasileniu stanowili nie więcej niż 10% wszystkich chorych z grupy. Przyjęto także, że włączane będą wszystkie badania, w których chorzy przyjmowali budezonid MMX<sup>®</sup> lub komparatory, niezależnie od tego, czy w publikacji zawarto stwierdzenie, że leczenie preparatami 5-ASA było u tych chorych niewystarczające. Zgodnie z wytycznymi bowiem leczenie WZJG o łagodnym do umiarkowanego nasileniu rozpoczyna się zawsze od preparatów 5-ASA, chyba że chory wykazuje przeciwwskazania do takiego postępowania. Sformułowanie „leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające” odnosi się również do takich sytuacji.

---

- ◊ dowolny w przypadku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator;
- ◊ brak w przypadku badań jednoramiennych;
- ⊗ **punkty końcowe:** podczas selekcji badań na podstawie abstraktów i pełnych tekstów nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa;
- ⊗ **metodyka:** badania pierwotne: badania eksperymentalne z i bez grupy kontrolnej (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z i bez grupy kontrolnej (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)<sup>6</sup>, badania, w których udział brało co najmniej 10 osób w grupie, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

#### **Kryteria wykluczenia badań:**

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. dzieci lub chorzy na z ciężkim rzutem choroby (ang. *severe*);
- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊗ **komparator:**
  - ◊ niezgodny z założonymi, inne niż wyżej wymienione;
  - ◊ kryterium komparatora nie było brane pod uwagę w przypadku badań włączanych do potencjalnych porównań pośrednich, badań jednoramiennych oraz badań z grupą kontrolną, z których do analizy włączano jedynie dane dla jednej grupy (budezonid MMX<sup>®</sup>);
- ⊗ **punkty końcowe:** nie dotyczy<sup>7</sup>;

---

<sup>6</sup> Nie włączano badań jednoramiennych dla komparatora

<sup>7</sup> Punkty końcowe nie stanowiły kryterium wykluczenia badań na poziomie abstraktów, ani pełnych tekstów, jeśli w badaniach oceniano zarówno istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa punkty końcowe jak również mniej istotne punkty końcowe (np. farmakokinetyka i farmakokinetyka) w analizie uwzględniano jedynie te istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa

---

- ⊕ **metodyka:** przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

Powyższe kryteria są zgodne z zapisami *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* dotyczącymi wyszukiwania publikacji w bazach głównych, natomiast zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, w celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa należy przeszukać bazy dodatkowe.

W celu identyfikacji publikacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa, z uwagi na założony cel wyszukiwania nie definiowano kryteriów włączenia/wykluczenia dla komparatora. Poszukiwano bowiem publikacji dotyczących oceny bezpieczeństwa stosowania budezonidu MMX<sup>®</sup>, a komparator na tym etapie analizy nie stanowił przedmiotu oceny. Ze względu na charakter publikacji urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne (EMA, FDA i URPLW MiPB), dopuszczano także włączenie komunikatów mających charakter ogólny, niezależnie od wskazania oraz dawkowania ocenianego leku.

### 8.4.3. **Badania włączone**

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 556 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊕ stronę internetową FDA, w której odnaleziono 8 publikacji;
- ⊕ stronę internetową EMA, w której nie odnaleziono publikacji;
- ⊕ stronę internetową URPLW MiPB, w której nie odnaleziono publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 3 publikacje. Ponadto włączono do analizy *Charakterystykę Produktu Leczniczego Cortiment<sup>®</sup>MMX<sup>®</sup>*, dostarczoną przez Zamawiającego.

Do analizy włączono 2 badania randomizowane, podwójnie zaślepione, podwójnie maskowane, wieloośrodkowe dla budezonidu MMX<sup>®</sup>.

- ⊗ badanie *CORE I* (publikacja *Sandborn 2012* [60]), porównujące skuteczność i bezpieczeństwa budezonidu MMX<sup>®</sup> 9 mg, budezonidu MMX<sup>®</sup> 6 mg, mesalazyny oraz placebo, z którego w analizie uwzględniono porównanie budezonidu MMX<sup>®</sup> 9 mg oraz placebo;
- ⊗ badanie *CORE II* (publikacja *Travis 2014* [61]), porównujące skuteczność i bezpieczeństwa budezonidu MMX<sup>®</sup> 9 mg, budezonidu MMX<sup>®</sup> 6 mg, preparatu Entocort<sup>®</sup> (budezonidu o modyfikowanym uwanianiu) oraz placebo, z którego w analizie uwzględniono porównanie budezonidu MMX<sup>®</sup> 9 mg oraz placebo.

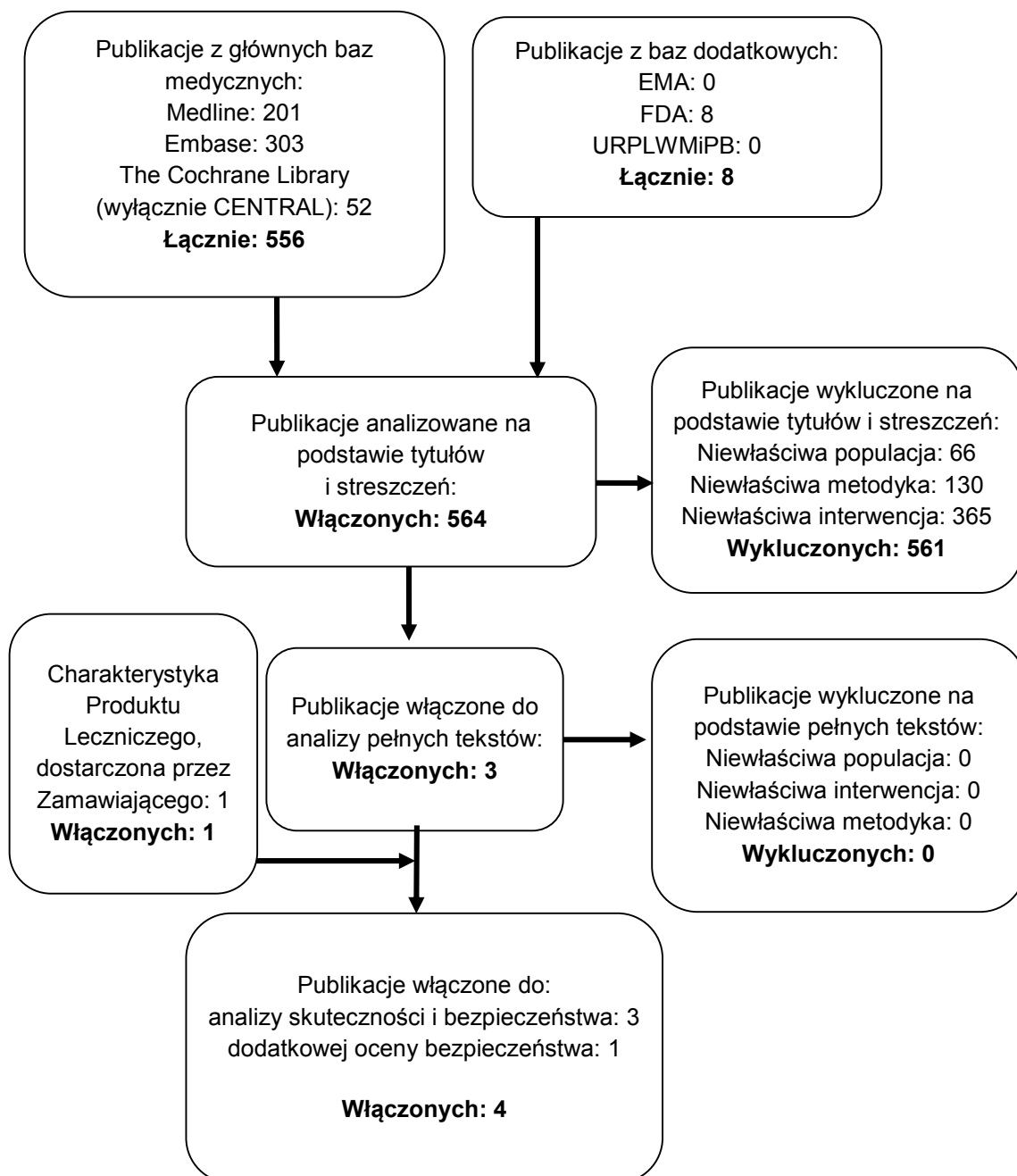
Dodatkowo włączono 1 badanie eksperymentalne 2-etapowe *D'Haens 2010* [59] dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa budezonidu MMX<sup>®</sup> u chorych z lewostronnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, stale przyjmujących mesalazynę lub jej analogi bądź azatioprynę. Ponieważ przez pierwsze 4 tygodnie badanie było zaślepienie (B-MMX<sup>®</sup> vs. PLC), natomiast przez kolejne 4 tygodnie było otwarte i wszyscy chorzy otrzymywali B-MMX<sup>®</sup>, postanowiono przedstawić w niniejszej analizie jedynie wyniki dla grupy chorych otrzymujących budezonid MMX<sup>®</sup> przez 8 tygodni (zalecany czas trwania pełnej terapii).

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnej publikacji pochodzącej ze stron EMA, FDA i URPLW MiPB.

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestru badań klinicznych NIH odnaleziono 2 publikacje opisujące badania kliniczne zakończone (nieopublikowane). Badania przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 12.3. Do jednego z badań odnalezionych na stronie NIH zaprezentowane zostały wyniki, jednakże z uwagi na brak informacji o ich publikacji postanowiono przedstawić je zbiorczo w załączniku 12.3.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 3). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1.

**Rysunek** **3.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [29]

---

## 8.5. III etap przeglądu – badania pierwotne dla komparatorów

### 8.5.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań bezpośrednio porównujących budezonid MMX<sup>®</sup> z którymkolwiek komparatorem. Trzeci etap przeglądu systematycznego przeprowadzono zatem w celu odnalezienia badań dla prednizonu, prednizolonu, lub metyloprednizolonu w populacji docelowej, które umożliwiłyby przeprowadzenie porównania z budezonidem MMX<sup>®</sup>, z wykorzystaniem badań *CORE I*, *CORE II* i/lub *D'Haens 2010*.

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz interwencji badanej (prednizon, prednizolon lub metyloprednizolon). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań (ponieważ dla budezonidu MMX<sup>®</sup> odnaleziono wyłącznie badania eksperymentalne, uznano, że zasadnym jest wykonanie porównania z komparatorami również na podstawie badań tego typu). W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już ograniczone pod względem metodyki. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.5.

### 8.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

---

---

### Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające<sup>8</sup>;
- ⊕ **interwencja:** prednizon, prednizolon, metyloprednizolon, podawane doustnie (nie definiowano dawki *a priori*), przyjmowane w monoterapii lub w skojarzeniu z mesalazyną lub jej analogami bądź z azatiopryną;
- ⊕ **komparator:**
  - ⊕ placebo, mesalazyna w dawce 2,4 g/dobę p.o, budezonid MMX<sup>®</sup> w dawce 6 mg/dobę p.o. lub budezonid w dawce 9 mg/dobę p.o. (porównanie pośrednie z badaniem *CORE I* i/lub *CORE II*);
  - ⊕ placebo (porównanie z badaniem *D'Haens 2010*);
  - ⊕ dowolny w przypadku badań, z których do analizy włączano jedynie dane dla jednej grupy
  - ⊕ brak w przypadku badań jednoramiennych;
- ⊕ **punkty końcowe:** podczas selekcji badań na podstawie abstraktów i pełnych tekstów nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa;
- ⊕ **metodyka:** badania eksperymentalne z lub bez grupy kontrolnej<sup>9</sup>, badania, w których udział brało co najmniej 10 osób w grupie, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

### Kryteria wykluczenia badań:

---

<sup>8</sup> Włączano badania, w których chorzy z rzutem choroby o ciężkim nasileniu stanowili nie więcej niż 10% wszystkich chorych z grupy. Przyjęto także, że włączane będą wszystkie badania, w których chorzy przyjmowali komparatory, niezależnie od tego, czy w publikacji zawarto stwierdzenie, że leczenie preparatami 5-ASA było u tych chorych niewystarczające. Zgodnie z wytycznymi bowiem leczenie WZJG o łagodnym do umiarkowanego nasileniu rozpoczyna się zawsze od preparatów 5-ASA, chyba że chory wykazuje przeciwwskazania do takiego postępowania. Sformułowanie „leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające” odnosi się również do takich sytuacji.

<sup>9</sup> Włączano również badania z grupą kontrolną, z których uwzględniano dane dla jednej z grup

---

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. dzieci lub chorzy na postać ciężką choroby (ang. *severe*);
- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊗ **komparator:**
  - ⊗ niezgodny z założonym, inny niż wyżej wymieniony;
  - ⊗ kryterium komparatora nie było brane pod uwagę w przypadku badań jednoramiennych oraz badań z grupą kontrolną, z których do analizy włączano jedynie dane dla jednej grupy;
- ⊗ **punkty końcowe:** nie dotyczy<sup>10</sup>;
- ⊗ **metodyka:** badania inne niż eksperymentalne, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

### 8.5.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 746 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Nie odnaleziono badań porównujących ww. glikokortykosteroidy z komparatorami, dzięki którym możliwe byłoby wykonanie porównania pośredniego budezonidu MMX<sup>®</sup> względem któregośkolwiek z komparatorów w populacji docelowej. Uznano zatem, że w tej sytuacji należy przeprowadzić zestawienie pojedynczych ramion z badań oraz podjąć próbę wnioskowania na podstawie takich danych.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 8 publikacji.

Włączono 3 badania eksperymentalne w celu wykonania zestawienia pojedynczych ramion z badaniami *CORE I* i *CORE II*:

---

<sup>10</sup> Punkty końcowe nie stanowiły kryterium wykluczenia badań na poziomie abstraktów, ani pełnych tekstów, jeśli w badaniach oceniano zarówno istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa punkty końcowe jak również mniej istotne punkty końcowe (np. farmakokinetyka i farmakokinetyka) w analizie uwzględniano jedynie te istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa



- ⊗ badanie *Baron 1962* [62]: randomizowane, niezaślepienie – ocena skuteczności i bezpieczeństwa prednizonu;
- ⊗ badanie *Lennard-Jones 1960* [65]: nierandomizowane, niezaślepienie, dwuetapowe – ocena skuteczności i bezpieczeństwa prednizonu;
- ⊗ badanie *Truelove 1960* [68]: randomizowane, niezaślepienie – ocena skuteczności prednizolonu.

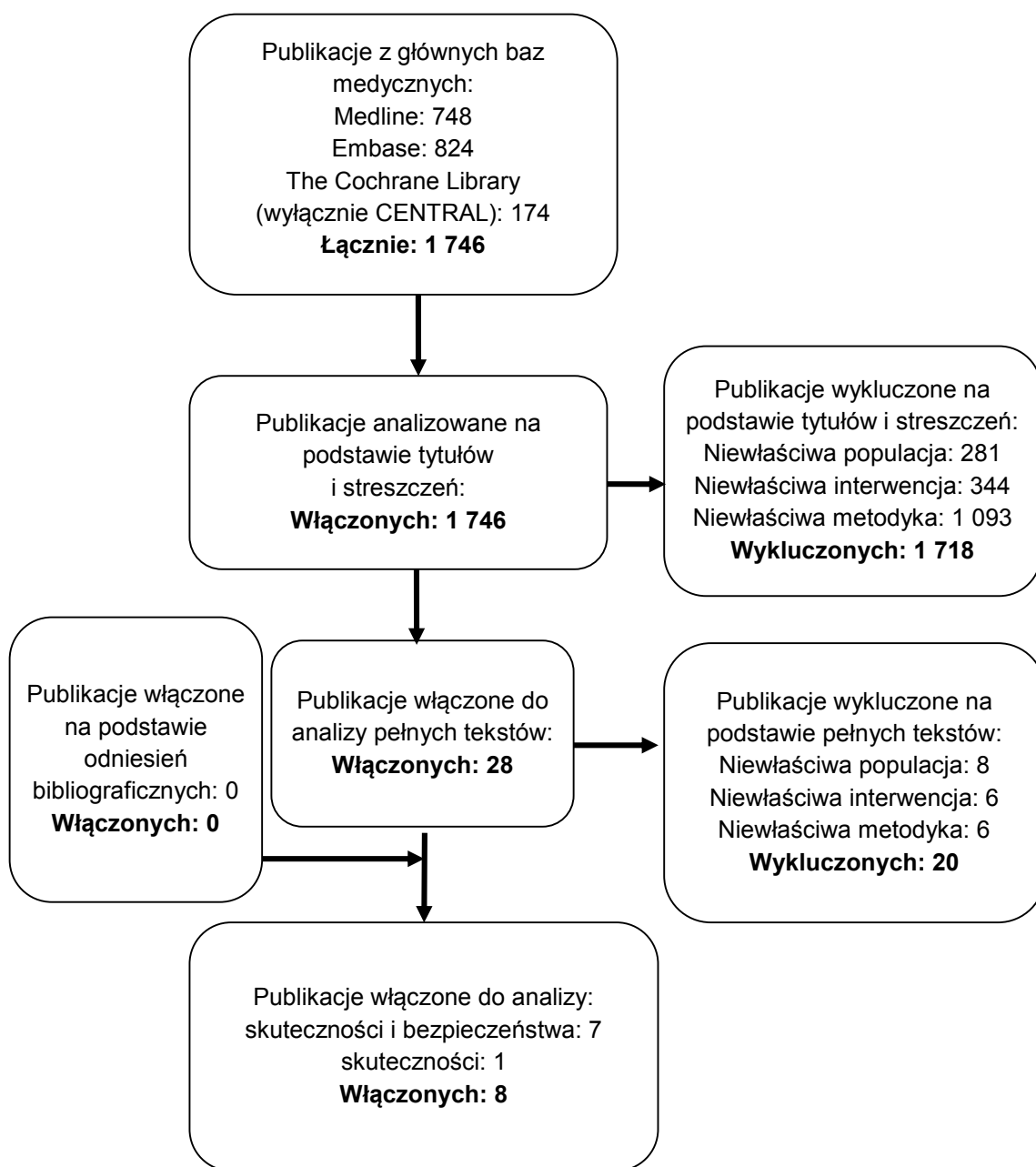
Włączono również 5 badań eksperymentalnych w celu wykonania porównania pojedynczych ramion z badaniem *D’Haens 2010*, w których podobnie jak w tym badaniu, leki steroidowe przyjmowano w skojarzeniu z mesalazyną lub sulfasalazyną:

- ⊗ badanie *Van Assche 2015* [69]: randomizowane, podwójnie zaślepienie – ocena skuteczności i bezpieczeństwa prednizonu
- ⊗ badanie *Guslandi 1998* [64]: randomizowane, podwójnie zaślepienie – ocena skuteczności i bezpieczeństwa prednizonu;
- ⊗ badanie *Rhodes 2008* [67]: randomizowane, podwójnie zaślepienie – ocena skuteczności i bezpieczeństwa prednizolonu;
- ⊗ badanie *Bossa 2008* [63]: randomizowane, niezaślepienie – ocena skuteczności i bezpieczeństwa prednizolonu;
- ⊗ badanie *Löfberg 1966* [66]: randomizowane, podwójnie zaślepienie – ocena skuteczności i bezpieczeństwa prednizolonu.

Nie odnaleziono natomiast żadnego badania dla metyloprednizolonu, dzięki któremu możliwa byłaby ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa tego leku u chorych na WZJG i zestawienie z włączonymi badaniami dla budezonidu MMX<sup>®</sup>.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 4). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 12.9.

**Rysunek** **4.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – III etap**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [29]

---

## 8.6. IV etap przeglądu systematycznego

Odnalezione w II i III etapie przeglądu systematycznego badania dotyczą stosowania budezonidu MMX<sup>®</sup> oraz komparatorów w okresie kilku tygodni. Ocena profilu bezpieczeństwa w tak niedługim okresie czasu nie jest jednak wystarczająca. W praktyce klinicznej bowiem chorzy mogą przyjmować leki steroidowe przez dłuższy okres (zwłaszcza chorzy steroidozależni). Ponadto należy mieć na uwadze, że podczas całego, nierzadko kilkunasto- lub kilkudziesięcioletniego okresu trwania choroby, chorzy wielokrotnie poddawani są terapii lekami steroidowymi, w dawkach i długości trwania leczenia zależnych od aktualnego stanu klinicznego. Można przypuszczać, że po tak długim łącznym okresie przyjmowania tych leków mogą wystąpić działania niepożądane, których nie można wykazać w trwających kilka tygodni badaniach klinicznych. Z tego powodu postanowiono o wykonaniu kolejnego etapu przeglądu systematycznego, który miał na celu odnalezienie badań, które obejmowałyby długi (co najmniej dwuletni) okres leczenia chorych na WZJG i odzwierciedlały praktykę kliniczną, tj. terapię lekami steroidowymi w fazie aktywnej choroby, w dawce i długości trwania leczenia zależnej od potrzeb indywidualnego chorego.

### 8.6.1. Strategia wyszukiwania

Czwarty etap przeglądu systematycznego został wykonany w celu jak najszerszej oceny długookresowego profilu bezpieczeństwa budezonidu MMX<sup>®</sup> oraz komparatorów. Ponieważ w poprzednich etapach przeglądu systematycznego nie ograniczono metodyki badań pod względem okresu obserwacji, a pomimo tego nie odnaleziono żadnych długookresowych badań dla interwencji ani dla komparatorów, uznano, że zasadne jest uwzględnienie nie tylko wskazania w postaci WZJG o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, ale także ciężkie nasilenie tej choroby. Ponadto, z powodu pewnych podobieństw WZJG i choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (obie choroby należą do grupy nieswoistych zapaleń jelit) oraz podobnego sposobu leczenia tych chorób, uznano, że możliwe jest wnioskowanie w niniejszej analizie także na podstawie danych dotyczących chLC.

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (nieswoiste zapalenie jelit) oraz interwencji badanej (budezonid MMX<sup>®</sup>, prednizon, prednizolon, metyloprednizolon bądź leki steroidowe ogółem). Ponadto, w celu osiągnięcia wyższej swoistości wyszukiwania, wykorzystano słowa związane z oceną profilu bezpieczeństwa i zastosowano do nich deskryptory wyszukiwania w tytule publikacji. W

---

przypadku pozostałych zapytań, w bazie Embase zastosowano deskryptory odwołujące się do tytułu, abstraktu, typu publikacji oraz nazw handlowych leków, natomiast przeszukiwanie w bazach Medline i The Cochrane Library prowadzono we wszystkich polach. Podczas wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń co do metodyki badań.

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych MeSH i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.5.

### 8.6.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

#### Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego lub z chorobą Leśniowskiego-Crohna;
- ⊕ **interwencja:** budezonid MMX<sup>®</sup>, prednizon, prednizolon, metyloprednizolon lub leki steroidowe ogółem, podawane doustnie<sup>11</sup> (nie definiowano dawki *a priori*), przyjmowane w monoterapii lub w skojarzeniu z mesalazyną lub jej analogami bądź z azatiopryną;
- ⊕ **komparator:**
  - ⊕ dowolny w przypadku badań, z których do analizy włączano jedynie dane dla jednej grupy;
  - ⊕ brak w przypadku badań jednoramiennych;
- ⊕ **punkty końcowe:** dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa;

---

<sup>11</sup> włączano także badania, w których nie określono drogi podania leków

---

- ⊕ **metodyka:** badania eksperymentalne i obserwacyjne, w których chorzy leczeni byli co najmniej 2 lata lub dotyczące całego okresu trwania choroby<sup>12</sup>, przeglądy systematyczne, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

#### Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. dzieci lub choroba inna niż nieswoiste zapalenie jelita;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **komparator:** kryterium komparatora nie było brane pod uwagę w przypadku badań jednoramiennych oraz badań z grupą kontrolną, z których do analizy włączano jedynie dane dla jednej grupy;
- ⊕ **punkty końcowe:** niedotyczące profilu bezpieczeństwa;
- ⊕ **metodyka:** publikacje pogładowe, opisy przypadków, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

### 8.6.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 669 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Do analizy długookresowego profilu bezpieczeństwa włączono 70 badań, w których dokonano oceny występowania działań niepożądanych leków steroidowych:

- ⊕ wpływu na gęstość mineralną kości: *Abraham 2014* [70], *Azzopardi 2013* [74], *Bartram 2006* [75], *Bernstein 2003* [167], *Boubaker 2003* [77], *Compston 1987* [79], *Cravo 2010* [80], *Dear 2001* [82], *Dinca 1999* [83], *Ezzat 2010* [84], *Frei 2006* [85], *Habtezion 2002* [88], *Heugenberg 2001* [89], *Hilmi 2013* [91], *Jahnsen 2004* [95], *Jahnsen 1997* [94], *Kaya 2011* [97], *Khan 2013* [98], *Kim 2013* [99], *Koczka 2012* [100], *Koutroubakis 2011* [101], *Kusunoki 1992* [102], *Loftus 2003* [103], *Loftus 2002* [104], *Miznerova 2013*

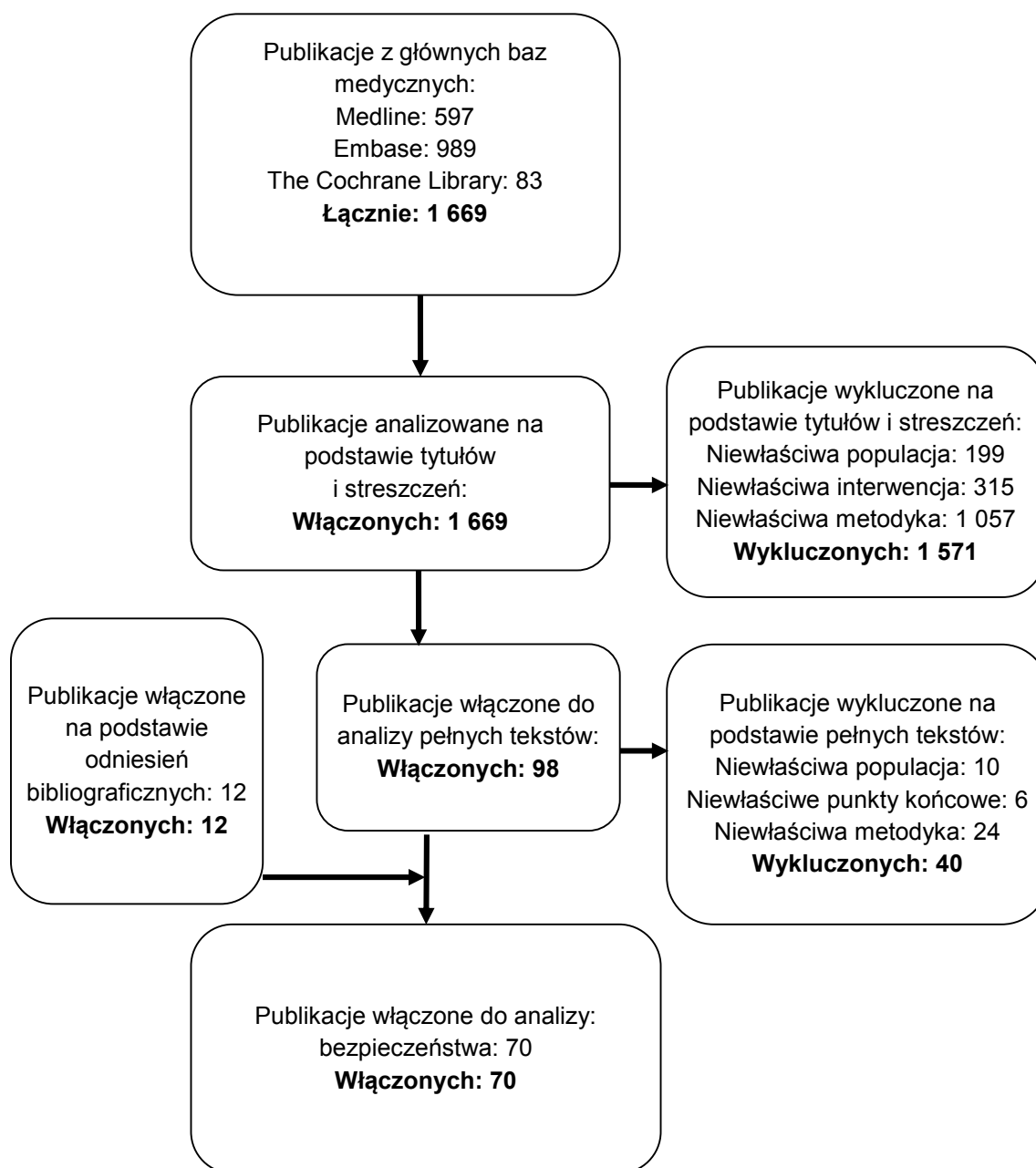
---

<sup>12</sup>w przypadku badań obserwacyjnych, w których rozpatrywano terapię lekami steroidowymi w całym okresie trwania choroby jako czynnik zwiększający ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, podanie przez autorów dokładnego okresu leczenia glikokortykosteroidami nie było wymagane

- [110], *Pigot 1992* [113], *Robinson 1998* [115], *Schoon 2005* [120], *Schulte 1999* [121], *Siffledeen 2004* [123], *Silvennoinen 1995* [124], *Staun 1997* [127], *Targownik 2013b* [128], *Tsironi 2008* [130], *Uchida 2006* [131], *Vahedi 2009* [132], *Van Staa 2003* [133], *Vestergaard 2000* [134], *Von Tirpitz 1999* [135], *Wada 2015* [136];
- ⊗ zakażeń: *Akerkar 1997* [72], *Brassard 2014* [78], *Gupta 2006* [86], *Kaneko 2011* [96], *Long 2013a* [107], *Long 2013b* [108], *Long 2013c* [105], *Marehbian 2009* [109], *Naganuma 2013* [111], *Schneeweiss 2009* [119], *Toruner 2008* [129], *Winthrop 2013* [138], *Yi 2013* [139];
  - ⊗ zaburzeń naczyniowych, krwi i układu chłonnego: *Akerkar 1997* [72], *Higgins 2015* [90], *Kusunoki 1992* [102], *Rungoe 2013* [117], *Uchida 2006* [131]; *Walker 1997* [137].
  - ⊗ zaburzeń psychicznych: *Akerkar 1997* [72], *Ananthakrishnan 2013* [73], *Kusunoki 1992* [102], *Long 2014* [106], *Marehbian 2009* [109], *Schoon 2005* [120];
  - ⊗ innych działań niepożądanych: *Agrawal 2005* [71], *Akerkar 1997* [72], *Cross 2008* [81], *Ha 2015* [87], *Hutfless 2008* [92], *Kusunoki 1992* [102], *Marehbian 2009* [109], *Pooran 2003* [114], *Rubin 2013* [116], *Schoon 2005* [120], *Sourianarayanan 2013* [126], *Uchida 2006* [131], *Walker 1997* [137].

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 4). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 12.9.

**Rysunek** **5.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – IV etap**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [29]

## 8.7. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [12]. W załączniku 12.10 (Tabela 90) przedstawiono opis kryteriów.

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [18], a badania jednoramienne w skali NICE (ang. *The National Institute for Health and Clinical Excellence*) [30]. Ponadto wszystkie badania obserwacyjne oceniono w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa*) [38]. W załączniku 12.10 przedstawiono wzory skali (Tabela 91, Tabela 92 oraz Tabela 93).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE [14] (wzór skali w załączniku 12.10, Tabela 94).

## 8.8. Analiza statystyczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania budezonidu MMX<sup>®</sup> oraz komparatorów porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2010. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak remisji) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowania zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. nasilenie objawów choroby w danej skali) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności.

Parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy



wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

W przypadku, gdy stwierdzono istotne różnice w wynikach, które nie były związane z heterogenicznością badań, metaanalizę przeprowadzano metodą efektów losowych. Natomiast w przypadku, gdy heterogeniczność wyników związana była z brakiem homogeniczności badań, wykonano analizę wrażliwości. Istotne różnice w wynikach badań identyfikowano na podstawie wartości statystyki  $I^2$  w programie RevMan 5.3. Istotną heterogeniczność wyników stwierdzano, gdy wartość  $I^2$  przekraczała 50%. W przeciwnym wypadku metaanalizę przeprowadzano metodą efektów stałych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

**Tabela 11. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje**

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Źródło: opracowanie własne

## 8.9. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

Odnaleziono 3 przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia do analizy: populacji i interwencji podane w rozdziale 8.3.2. (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Do analizy włączono następujące przeglądy systematyczne: *Prantera 2013* [57], *De Cassan 2012* [56] oraz *Sherlock 2010* [58]. Celem przeglądu *Prantera 2013* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia glikokortykosteroidami w populacji chorych na nieswoiste zapalenia jelit (do tej grupy chorób zalicza się także WZJG). W przeglądzie *De Cassan 2012* oceniano skuteczność i bezpieczeństwo nowych leków steroidowych drugiej generacji w leczeniu WZJG oraz choroby Leśniowskiego-Crohna. Celem przeglądu *Sherlock 2010* była ocena skuteczności leczenia doustnym budezonidem chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. We wszystkich odnalezionych przeglądach oceniano terapię budezonidem MMX<sup>®</sup> w dawce 9 mg u chorych z łagodnym lub umiarkowanym rzutem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Odnalezione przeglądy systematyczne spełniają wszystkie kryteria systematyczności Cook. Pośród badań włączonych do tych przeglądów znalazły się 3 badania RCT analizujące skuteczność budezonidu MMX<sup>®</sup> względem placebo (badania *D’Haens 2010*, *CORE I* i *CORE II*).

Na podstawie przeglądów *Prantera 2013* i *De Cassan 2012* stwierdzono, że budezonid MMX<sup>®</sup> stanowi skuteczną opcję terapeutyczną w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. O skuteczności leczenia wnioskowano na podstawie uzyskania remisji u znacznego odsetka chorych, redukcji objawów w skali endoskopowej lub

redukcji nasilenia choroby o co najmniej 50% w skali CAI oraz wykazania istotnie statystycznej przewagi względem placebo po 4 lub 8 tygodniach leczenia. Tylko w przeglądzie *Sherlock 2010*, w którym o skuteczności leczenia wnioskowano na podstawie badania *D'Haens 2010* (badania *CORE I* i *CORE II* były opublikowane później i nie zostały uwzględnione w tym przeglądzie), nie wykazano istotnie statystycznej przewagi w odniesieniu do indukcji remisji u chorych leczonych budezonidem MMX<sup>®</sup> względem grupy otrzymującej placebo.

Szczegółową charakterystykę wszystkich włączonych przeglądów systematycznych i wniosków autorów przedstawiono w załączniku 12.7.

## 8.10. Włączone badania pierwotne

### 8.10.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Do analizy zostało włączonych 11 badań eksperymentalnych, oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo:

- ⊕ budezonidu MMX<sup>®</sup> ( B-MMX<sup>®</sup>):
  - ⊗ badanie *CORE I* – publikacja *Sandborn 2012* [60];
  - ⊗ badanie *CORE II* – publikacja *Travis 2014* [61];
- ⊕ budezonidu MMX<sup>®</sup> w skojarzeniu z mesalazyną, jej analogami lub azatiopryną:
  - ⊗ badanie *D'Haens 2010* [59];
- ⊕ prednizonu:
  - ⊗ badanie *Baron 1962* [62];
  - ⊗ badanie *Lennard-Jones 1960* [65];
- ⊕ prednizonu w skojarzeniu z mesalazyną:
  - ⊗ badanie *Van Assche 2015* [69]
  - ⊗ badanie *Guslandi 1998* [64];
- ⊕ prednizolonu:
  - ⊗ badanie *Truelove 1960* [68];
- ⊕ prednizolonu w skojarzeniu z mesalazyną lub jej analogami:
  - ⊗ badanie *Bossa 2008* [63];
  - ⊗ badanie *Rhodes 2008* [67];
  - ⊗ badanie *Löfberg 2006* [66].

Wszystkie włączone badania były badaniami z grupą kontrolną, (randomizowanymi, z wyjątkiem badania *Lennard-Jones 1960*). Ponieważ w niniejszej analizie ocena skuteczności i bezpieczeństwa budezonidu MMX<sup>®</sup> z komparatorami odbywać się będzie na podstawie zestawienia wyników dla pojedynczych grup z tych badań, w poniższym rozdziale przedstawiono charakterystykę tych właśnie grup chorych. Dodatkowo, w analizie uwzględnione zostanie również porównanie budezonidu MMX<sup>®</sup> względem grupy kontrolnej otrzymującej placebo (*CORE I*, *CORE II* oraz *D'Haens 2010*).

W badaniach *CORE I* oraz *CORE II* analizowano również skuteczność i bezpieczeństwo budezonidu MMX<sup>®</sup> 9 mg względem innych interwencji, w tym: mesalazyny (*CORE I*) i budezonidu MMX<sup>®</sup> 6 mg (*CORE I* i *CORE II*) oraz budezonidu o przedłużonym uwalnianiu (preparat Entocort<sup>®</sup>) (*CORE II*).

Wszystkie badania przeprowadzone były z udziałem chorych z łagodnym lub umiarkowanym rzutem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Badania *CORE I* i *CORE II* są badaniami wielośrodkowymi, podwójnie zaślepionymi<sup>13</sup> i podwójnie maskowanymi<sup>14</sup>, w których oceniano skuteczność leczenia budezonidem MMX<sup>®</sup> u chorych na wrzodziejące zapalenia jelita grubego w fazie łagodnego lub umiarkowanego rzutu choroby. Podejście do testowanej hipotezy badawczej w obu badaniach miało na celu wykazanie przewagi w skuteczności budezonidu MMX<sup>®</sup> 9 mg nad placebo (*superiority*). Badania zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad na 5 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów.

Badanie *D'Haens 2010* jest badaniem podwójnie zaślepionym, wielośrodkowym i międzynarodowym, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia budezonidem MMX<sup>®</sup> w porównaniu do placebo. W obu grupach chorzy przyjmowali także mesalazynę lub jej analogi bądź azatioprynę. W pierwszym etapie trwającym 4 tygodnie chorzy otrzymywali

---

<sup>13</sup>podwójnie zaślepione badanie kliniczne jest to badanie kliniczne, w którym zastosowano podwójne zaślepienia próby, czyli zarówno chory uczestniczący w badaniu, jak i lekarz nie wiedzą, jaką interwencję otrzymuje konkretny uczestnik badania

<sup>14</sup>technika przygotowania leków w badaniu eksperymentalnym z grupą kontrolną w celu uzyskania zaślepienia, w sytuacji gdy dwa (lub więcej) leki są podawane różnymi drogami lub w przypadku różnej częstości stosowania leków. Każdy z uczestników badania podwójnie maskowanego otrzymuje jeden z leków oraz placebo o wyglądzie i drodze podania identycznym jak drugi leki

budezonid MMX<sup>®</sup> lub placebo. W drugim etapie rozpoczynającym się po 4 tygodniach od randomizacji, wszyscy chorzy otrzymywali leczenie budezonidem MMX<sup>®</sup> przez kolejne 4 tygodnie (w przypadku zaostrzenia objawów istniała możliwość wcześniejszego przejścia do etapu II i w konsekwencji wcześniejszego zakończenia badania). Podejście do testowanej hipotezy w tym badaniu miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Zostało ono zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad, według której otrzymała ona 3 z 5 punktów (brak opisu metody randomizacji oraz opisu zaślepienia).

Do analizy włączono również badania randomizowane, niezaślepione: *Bossa 2008* i *Truelove 1960* – badania jednośrodkowe, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia prednizolonem (w przypadku pierwszego z tych badań w skojarzeniu z mesalazyną), oraz badanie *Baron 1962*, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia prednizolonem stosowanym w różnych dawkach. Podejście do testowanej hipotezy we wszystkich wymienionych badaniach miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Badania zaklasyfikowanego do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad, według której badania *Bossa 2008* i *Baron 1962* otrzymały 3 z 5 punktów (brak zaślepienia), natomiast badanie *Truelove 1960* otrzymało 1 punkt spośród 5 możliwych do uzyskania (brak zaślepienia, opisu randomizacji oraz utraty chorych z badania).

Badanie *Lennard-Jones 1996* jest badaniem niezaślepionym, celem którego była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia prednizolonem względem mleczanu wapnia (etap I, nierandomizowany) oraz salzapiryny stosowanej doustnie lub hydrokortyzonu podawanego miejscowo (etap II, randomizowany). Mleczan wapnia stosowany w etapie I został przez autorów badania nazwany placebo, jednak mimo tego badanie nie zostało wykorzystane do porównania pośredniego, ze względu na rozbieżność w definicji punktów końcowych oraz okresie obserwacji. W badaniu tym zastosowano podejście do testowanej hipotezy typu *superiority*. Badanie należy do kategorii IIB dla etapu I i IIA dla etapu II wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii i oceniono je odpowiednio na 1 i 2 punkty z 5 możliwych do uzyskania (w etapie I brak randomizacji, w obu etapach brak zaślepienia i opisu utraty chorych z badania).

Badania *Rhodes 2008* oraz *Löfberg 1996* są badaniami randomizowanymi, podwójnie zaślepionymi, wielośrodkowymi, badanie *Löfberg 1996* jest także podwójnie maskowane.

Podejście do testowanej hipotezy badawczej w badaniu *Rhodes 2008* było typu *non-inferiority*. Natomiast w badaniu *Löfberg 1996* autorzy podali, że badanie miało charakter pilotażowy i jego celem nie było porównanie skuteczności prednizolonu i budezonidu. Badania *Rhodes 2008* i *Löfberg 1996* zaklasyfikowanego do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad, według której oba badanie otrzymały 5 spośród 5 możliwych do uzyskania.

Badanie *Guslandi 1998* jest badaniem zaślepionym, jednośrodkowym, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia prednizonem w skojarzeniu z mesalazyną, w porównaniu do nikotyny (dane dla grupy, w której podawano nikotynę nie zostały uwzględnione, ponieważ nie było to celem niniejszej analizy). Podejście do testowanej hipotezy badawczej w badaniu miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Wiarygodność publikacji, należącej do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych, oceniono na 4 z 5 punktów w skali Jadad (brak opisu zaślepienia). Natomiast drugie badanie, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwa prednizonu w skojarzeniu z aminosalicylanami – badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie *Van Assche 2015* – otrzymało 5 punktów w skali Jadad. W tym przypadku porównywano tę interwencję z beklometazonem i zastosowano podejście *non-inferiority*.

Wszystkie włączone do analizy badania były przeprowadzone z udziałem dorosłych chorych z łagodnym lub umiarkowanym rzutem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Nasilenie rzutu choroby oceniano za pomocą różnych skal, w tym: skali UCDAI (*CORE I*, *CORE II*), skali CAI (*D'Haens 2010*), skali Powella-Tucka (*Bossa 2008*), skali Barona (*Bossa 2008* oraz *Rhodes 2008*), w skali oceny zmian endoskopowych (*Löfberg 1996*), według kryteriów Truelove i Witts'a (*Rhodes 2008* oraz *Guslandi 1998*) lub badania sigmoidoskopowego (*Truelove 1960*). Liczba chorych różniła się pomiędzy badaniami. Najmniejszą liczbę chorych włączono do badania *Bossa 2008*, w którym wynosiła ona 10 chorych, natomiast największą, 128 chorych, włączono do badania *CORE II*. Najczęściej jednak w badaniach uczestniczyło od około 20 do około 60 chorych.

Podsumowując, w ramach terapii lekiem steroidowym chorzy otrzymywali leczenie:

- ⊗ budezonidem MMX<sup>®</sup>, w dawce 9 mg (badania *CORE I*, *CORE II*, *D'Haens 2010*);
- ⊗ prednizonem, w dawce:
  - ⊗ 60 mg (badania *Baron 1962* oraz *Lennard-Jones 1960* – II etap);
  - ⊗ 40-60 mg (badanie *Lennard-Jones 1960* – I etap);
  - ⊗ 40 mg (badanie *Van Assche 2015*);

- ⊗ 30 mg (badanie *Guslandi 1998*);
- ⊗ 20 mg lub 40 mg (badanie *Baron 1962*);
- ⊗ prednizolonem, w dawce:
  - ⊗ 40 mg (badanie *Rhodes 2008* i *Löfberg 1996*);
  - ⊗ 20 mg, podawanej w czterech dawkach podzielonych po 5 mg każda (badanie *Truelove 1960*);
  - ⊗ ustalonej na podstawie masy ciała chorego – 0,5 mg/kg (badanie *Bossa 2008*).

W badaniu *D'Haens 2010* chorzy kontynuowali dodatkowo wcześniejszą terapię doustną mesalazyną, jej analogami lub azatiopryną, w badaniach *Guslandi 1998*, *Bossa 2008* oraz *Rhodes 2008* – mesalazyną, w badaniu *Van Assche 2015* – mesalazyna lub sulfasalazyną, a w badaniu *Löfberg 1966* – mesalazyną, sulfasalazyną lub olsalazyną.

Okresy obserwacji chorych w badaniach różniły się i zależały od rodzaju zastosowanego leku steroidowego. Czas leczenia chorych otrzymujących budezonid MMX<sup>®</sup> wynosił 8 tygodni we wszystkich 3 badaniach (*CORE I*, *CORE II* i *D'Haens 2010*). Należy nadmienić że okres obserwacji w badaniu *CORE I* był wydłużony o dodatkowe 2 tygodnie w celu oceny bezpieczeństwa, natomiast w badaniu *D'Haens 2010* przez pierwsze 4 tygodnie trwania badania chorzy leczeni byli budezonidem MMX<sup>®</sup> lub placebo, po czym przez kolejne 4 tygodnie wszyscy chorzy otrzymywali leczenie tylko budezonidem MMX<sup>®</sup>. Czas leczenia prednizolonem wynosił 8 tygodni w badaniach *Bossa 2008* i *Rhodes 2008*. Po zakończeniu leczenia chorzy pozostawali pod obserwacją przez okres *follow-up trwający* odpowiednio 12 i 4 miesiące. Jednakże ze względu na fakt, iż w okresie *follow-up* chorzy nie kontynuowali leczenia lekiem steroidowym oraz ponieważ w analizie porównywano tylko dane pochodzące z okresu obserwacji zbliżonego do okresu obserwacji w badaniach *CORE I* i *CORE II*, dane te nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie. W badaniu *Löfberg 1996* czas leczenia wynosił 9 tygodni, podczas gdy w badaniu *Truelove 1960* wynosił tylko 2 tygodnie. Czas leczenia prednizolonem wynosił 3 tygodnie u chorych leczonych dawką 60 mg (*Baron 1962*) i 5 tygodni u chorych leczonych prednizolonem w dawce 20 lub 40 mg (*Baron 1962*). Czas leczenia w badaniu *Guslandi 1998* wynosił 5 tygodni. Po zakończeniu terapii prednizolonem chorzy z badania *Guslandi 1998* pozostawali pod obserwacją przez okres *follow-up trwający* 6 miesięcy. Jednak z identycznych powodów jak w badaniach *Bossa 2008* i *Rhodes 2008*, dane z tego okresu nie zostały uwzględnione w analizie. W badaniu *Van Assche 2015* leczenie trwało 8 tygodni, natomiast część wyników przedstawiono tylko lub dodatkowo dla 4 tygodni.

---

Oprócz wyżej opisanych badań, do analizy włączono publikacje odnoszące się do bezpieczeństwa długookresowego stosowania leków steroidowych u chorych z WZJG lub chLC. Wszystkie włączone badania, za wyjątkiem jednego eksperymentalnego badania *Schoon 2005*, są badaniami obserwacyjnymi. Większość z nich była przeprowadzona w sposób retrospektywny i opisuje wpływ różnych czynników na ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Jednym z tych czynników było przyjmowanie podczas całego okresu trwania choroby leków steroidowych. W przypadku części badań określono, że rozpatrywano jedynie doustne postaci tych leków, jednak w przeważającej części badań nie podano takiej informacji.

Badania obejmowały populację szerszą niż określona w niniejszym raporcie, tj. dorośli chorzy na nieswoiste zapalenia jelit (głównie WZJG oraz chLC), o dowolnym nasileniu choroby.

Jakość badań bez grupy kontrolnej oceniono w skalach NOS i NICE, natomiast z grupą kontrolną – w skali NOS. Wynik w skali NICE równy 6/8 punktów oznaczał, że badanie było przeprowadzone w jednym ośrodku oraz że nie podano informacji o włączaniu chorych do badania kolejno. Wynik równy 7/8 oznaczał, że w badaniu zidentyfikowano jedno z tych ograniczeń. W przypadku oceny jakości w skali NOS, badania różniły się głównie pod względem grupy kontrolnej. Jeżeli stanowiły ją osoby zdrowe, odejmowano jeden punkt z kategorii porównywalność. Wspomniane badanie eksperymentalne, randomizowane *Schoon 2005* oceniono w skali Jadad na 2/5 punktów, ponieważ badanie nie było zaślepienie oraz nie podano w nim informacji na temat metodyki randomizacji.

Z racji bardzo dużej liczby badań włączonych do analizy długookresowego profilu bezpieczeństwa, przedstawiono jedynie ich skróconą charakterystykę. Główne dane dotyczące charakterystyki badania i jego oceny umieszczono w tabelach z wynikami w rozdziale 25.

W poniższej tabeli przedstawiono natomiast wstępną charakterystykę badań włączonych do głównej analizy. Zaprezentowano w niej głównie informacje dotyczące tych grup chorych, które zostały uwzględnione w analizie. Natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku (rozdział 12.8).

---



**Tabela**  
**Metodyka badań włączonych do analizy**

12.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	
<b>Leki steroidowe stosowane w monoterapii</b>							
<b>CORE I</b> (Sandborn 2012 [60])	RCT, podwójnie zaślepienie; podwójnie maskowane, wielośrodkowe, międzynarodowe; klasyfikacja AOTMiT: IIA. <i>superiority</i>	Skala Jadad: 5/5	Okres obserwacji 10 tygodni, w tym: * okres leczenia – 8 tygodni; * <i>follow-up</i> – 2 tygodnie (analiza bezpieczeństwa)	Dorośli chorzy z rozpoznaniem WZJG w fazie łagodnego lub umiarkowanego rzutu choroby: * 4-10 punktów w skali UCDAI	Grupa badana: N= 123 Grupa kontrolna: N=121	<u>Interwencja badana:</u> budezonid MMX <sup>®</sup> , p.o., w dawce 9 mg/dobę, przez 8 tygodni	<u>Interwencja kontrolna:</u> placebo* przez 8 tygodni
<b>CORE II</b> (Travis 2014 [61])	RCT, podwójnie zaślepienie; podwójnie maskowane, wielośrodkowe, międzynarodowe; klasyfikacja AOTMiT: IIA. <i>superiority</i>	Skala Jadad: 5/5	Okres obserwacji: 8 tygodni	Dorośli chorzy z rozpoznaniem WZJG w fazie łagodnego lub umiarkowanego rzutu choroby: * 4-10 punktów w skali UCDAI	Grupa badana: N= 128 Grupa kontrolna: N=129	<u>Interwencja badana:</u> budezonid MMX <sup>®</sup> , p.o., w dawce 9 mg/dobę, przez 8 tygodni	<u>Interwencja kontrolna:</u> placebo* przez 8 tygodni

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja
Baron 1962 [62]	RCT, niezaślepienie; klasyfikacja AOTMiT: IIA <i>superiority</i>	Skala Jadad: 3/5	Okres obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 3 tygodnie - chorzy leczeni prednizonem w dawce 60 mg;</li> <li>⊗ 5 tygodni – chorzy leczeni prednizonem w dawce 20 mg i 40 mg</li> </ul>	Dorośli chorzy z rozpoznaniem WZJG w fazie łagodnego lub umiarkowanego rzutu choroby	Grupa badana: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ prednizon 60 mg N=20</li> <li>⊗ prednizon 40 mg N=20;</li> <li>⊗ prednizon 20 mg N=20</li> </ul>	Prednizon p.o. w dawce: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 20 mg/dobę przez maksymalnie 5 tygodni;</li> <li>⊗ 40 mg/dobę przez maksymalnie 5 tygodni;</li> <li>⊗ 60 mg/dobę przez maksymalnie 3 tygodnie.</li> </ul> Prednizon podawano w postaci 5 mg-owych tabletek w 3 lub 4 równych dawkach rozłożonych w ciągu doby, do uzyskania remisji, pogorszenia stanu zdrowia (ciężki rzut choroby) lub wystąpienia działań niepożądanych o ciężkim nasileniu
Lennard-Jones 1960 [65]	RCT, niezaślepienie, 2-etapowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ I etap: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa prednizonu p.o. względem mleczanu wapnia p.o.;</li> <li>⊗ II etap: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa prednizonu p.o., salzapyryny p.o. oraz hydrokortyzonu podawanego miejscowo;</li> </ul> klasyfikacja AOTMiT: IIB <i>superiority</i>	Skala Jadad: 2/5	W badaniu podano jedynie czas trwania leczenia do osiągnięcia remisji lub odpowiedzi na leczenie i wynosił on odpowiednio (średnia): <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ I etap – 3,5. i 11,3 tyg.;</li> <li>⊗ II etap – 3,9. i 9,8 tyg.</li> </ul>	Dorośli chorzy z rozpoznaniem WZJG w fazie rzutu choroby (objawy łagodne, nieogólnoustrojowe)	Grupa badana: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ etap I: N=19</li> <li>⊗ etap II: N=20</li> </ul>	Prednizon p.o w dawce: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <u>etap I</u> – prednizon w dawce 40-60 mg p.o. na dobę przez 1. tydzień, następnie przez 2-3 tygodnie dawkę stopniowo zmniejszano do uzyskania remisji lub maksymalnych rezultatów leczenia;</li> <li>⊗ <u>etap II</u> – prednizon w dawce 60 mg p.o. na dobę przez 1. tydzień, 40 mg na dobę przez 2. tydzień oraz 30 mg na dobę przez 3. tydzień. Jeżeli stwierdzono oczywistą lub domniemaną odpowiedź na leczenie, terapię kontynuowano ze stopniowym zmniejszaniem dawki leku do uzyskania remisji lub maksymalnych rezultatów</li> </ul>

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	
						leczenia. W przypadku braku poprawy po 3 tygodniach, stwierdzano niepowodzenie leczenia i przerywano terapię.	
<i>Truelove 1960 [68]</i>	RCT, jednoosrodkowe; klasyfikacja AOTMiT: IIA <i>superiority</i>	Skala Jadad: 1/5	Okres obserwacji: 2 tygodnie	Dorośli chorzy z rozpoznaniem WZJG w fazie łagodnego lub umiarkowanego rzutu choroby: * rozpoznanie na podstawie sigmoidoskopii	Grupa badana: N=40	Prednizolon w dawce 5 mg przyjmowany 4 razy na dobę	
<b>Leki steroidowe stosowane w skojarzeniu z mesalazyną, sulfasalazyną lub olsalazyną</b>							
<i>D'Haens 2010 [59]</i>	RCT wieloosrodkowe międzynarodowe, 2-etapowe: * etap I: badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie * etap II: badanie niezaślepienie; klasyfikacja AOTMiT: IIA <i>superiority</i>	Skala Jadad: 3/5	Okres obserwacji: * etap I: od dnia randomizacji (dzień 1) do 28 dnia leczenia (w przypadku zaostrzenia choroby chorzy mogli zostać przeniesieni do etapu II w 2. lub 4. tygodni etapu II * etap II: od 28 do 56 dnia leczenia (chorzy przeniesieni do etapu II w 2. lub 4. tygodniu leczenia zakończyli badanie odpowiednio po 28 i 42 dniach leczenia)	Dorośli chorzy ze zdiagnozowanym WZJG w fazie łagodnego lub umiarkowanego rzutu choroby (położonego do zgięcia śledzionowego) * poniżej 14 pkt w skali CAI	Grupa badana: N=18 Grupa kontrolna: N=18	<u>Interwencja badana:</u> Etap I: budezonid MMX <sup>®</sup> p.o, w dawce 9 mg, podawany przez 4 tygodnie	<u>Interwencja kontrolna:</u> placebo podawane przez 4 tygodnie
						Etap II: budezonid MMX <sup>®</sup> p.o, w dawce 9 mg, podawany przez 4 tygodnie	
						Wszyscy chorzy utrzymywali przyjmowaną dotychczas terapię doustną mesalazyną, jej analogami lub azatiopryną w dawce od 0 do 3 g/dobę	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja
<i>Van Assche 2015 [69]</i>	RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe; klasyfikacja AOTMiT: IIA <i>non-inferiority</i>	Skala Jadad: 5/5	Okres obserwacji: 8 tygodni	Dorośli chorzy z rozpoznaniem WZJG w fazie łagodnego lub umiarkowanego rzutu choroby: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ 3-9 pkt w skali DAI;</li> <li>⊕ krwawienie z odbytu;</li> <li>⊕ ≥1 pkt w podskali endoskopowej</li> </ul>	Grupa badana: N=145	<p>Prednizon p.o. w dawce 40 mg/dobę przez 2 tygodnie, następnie 30 mg/dobę przez 2 tygodnie, 20mg/dobę przez 2 tygodnie, 10 mg /dobę przez 2 tygodnie</p> <p>84% chorych utrzymywało przyjmowaną dotychczas terapię podtrzymującą doustną mesalazyną lub sulfasalazyną</p>
<i>Bossa 2008 [63]</i>	RCT, niezaślepienie; jednoośrodkowe; klasyfikacja AOTMiT: IIA <i>superiority</i>	Skala Jadad: 3/5	Okres obserwacji: 8 tygodni (czas leczenia) + 12 miesięcy <i>follow-up</i>	Dorośli chorzy z rozpoznaniem WZJG w fazie łagodnego lub umiarkowanego rzutu choroby: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ ≤ 3 pkt do 14 pkt w skali Powella-Tucka;</li> <li>⊕ ≥0 pkt w skali Barona</li> </ul>	Grupa badana: N=10	<p>Prednizolon w dawce 0,5 mg/kg mc p.o. na dobę przez 2 tygodnie, następnie dawkę stopniowo zmniejszono o 6 mg na tydzień</p> <p>Wszyscy chorzy utrzymywali przyjmowaną dotychczas terapię podtrzymującą doustną mesalazyną</p>
<i>Rhodes 2008 [67]</i>	RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe; klasyfikacja AOTMiT: IIA <i>non-inferiority</i>	Skala Jadad: 5/5	Okres obserwacji: 8 tygodni (czas leczenia) + 4 miesiące <i>follow-up</i>	Dorośli chorzy z rozpoznaniem WZJG w fazie łagodnego lub umiarkowanego rzutu choroby: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ rzut choroby rozpoznany na podstawie kryteriów</li> </ul>	Grupa badana: N= 61	<p>Prednizolon p.o. w dawce 40 mg/dobę przez 2 tygodnie, następnie 30 mg/dobę przez 2 tygodnie, 20mg/dobę przez 2 tygodnie, 10 mg /dobę przez tydzień, 5 mg/dobę przez tydzień oraz placebo przez następne 40 tygodni.</p> <p>Prednizolon podawano w postaci 5 mg-owych tabletek (dodatkowo umieszczonych w kapsułce w celu zachowania zaślepienia), w 2</p>

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja
				Truelove and Witts's; co najmniej 1 w skali Barona		równych dawkach rozłożonych w ciągu doby Wszyscy chorzy utrzymywali przyjmowaną dotychczas terapię podtrzymującą doustną mesalazyną
<i>Guslandi 1998 [64]</i>	RCT, pojedynczo zaślepione, jednoośrodkowe; klasyfikacja AOTMiT: IIA <i>superiority</i>	Skala Jadad: 4/5	Okres obserwacji: 5 tygodni (chorzy uczestniczyli w badaniu do momentu uzyskania remisji przez 15 chorych z grupy)+ 6 miesięcy <i>follow-up</i>	Dorośli chorzy z rozpoznaniem WZJG w fazie łagodnego lub umiarkowanego rzutu choroby (rozpoznanie na podstawie kryteriów Truelove and Witts's)	Grupa badana: N=15	Prednizon w dawce 30 mg p.o. na dobę przez 1 tydzień, następnie dawkę stopniowo zmniejszono o 5 mg co 5 dni przez 5 tygodni Wszyscy chorzy utrzymywali przyjmowaną dotychczas terapię podtrzymującą doustną mesalazyną przez cały okres badania oraz przez follow-up
<i>Löfberg 1996 [66]</i>	RCT, podwójnie zaślepione, podwójnie maskowane, wielośrodkowe; klasyfikacja AOTMiT: IIA; autorzy podali, że badanie miało charakter pilotażowy i jego celem nie było porównanie skuteczności prednizolonu i budezonidu.	Skala Jadad: 5/5	Okres obserwacji: 9 tygodni	Dorośli chorzy z rozpoznaniem WZJG w fazie łagodnego lub umiarkowanego rzutu choroby (co najmniej 2 pkt w skali oceny aktywności endoskopowej co najmniej 1 segmencie jelita grubego)	Grupa badana: N=38	Prednizolon w dawce 40 mg p.o. na dobę przez 2 tygodnie, następnie dawkę stopniowo zmniejszono o 5 mg na tydzień do 8. tygodnia (dawka dobową: 7,5 mg), w 9. tygodniu dawka dobową wynosiła 5 mg Wszyscy chorzy utrzymywali wcześniejszą terapię doustną sulfasalazyną, mesalazyną lub olsalazyną W ramach leczenia wspomagającego chorzy otrzymywali inne leki ważne dla zdrowia chorego (podawano w zależności od decyzji badacza)

\*w badaniu CORE I stosowano maskowanie; w jednej z grup chorzy stosowali mesalazynę 3 razy/dobę, w związku z czym w grupach budezonidu MMX<sup>®</sup> stosowanego raz na dobę dodatkowo przyjmowano 2 tabletki placebo, a w grupie placebo – 3 takie tabletki

Źródło: opracowanie własne

### 8.10.2. Punkty końcowe

W analizie oceniano punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa budezonidu MMX<sup>®</sup> względem placebo (badania *CORE I*, *CORE II* oraz *D'Haens 2010*). Dodatkowo, w ramach wykonania porównania z wybranym komparatorem postanowiono przedstawić wyniki pojedynczych grup z włączonych badań eksperymentalnych, w których oceniano prednizon lub prednizolon.

W przypadku badań *CORE I* oraz *CORE II* przedstawiono wyniki po 8 tygodniach w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- ⊗ uzyskanie remisji;
- ⊗ uzyskanie odpowiedzi klinicznej;
- ⊗ uzyskanie odpowiedzi endoskopowej;
- ⊗ gojenie błony śluzowej;
- ⊗ ustąpienie objawów;
- ⊗ częstość występowania działań niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych raportowanych u co najmniej 5% chorych w jednej z grup z badania;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych specyficznych dla glikokortykosteroidów.

W ramach badania *D'Haens 2010* przedstawiono wyniki po 4 i po 8 tygodniach dla następujących punktów końcowych:

- ⊗ uzyskanie remisji lub redukcji wyniku w skali CAI;
- ⊗ uzyskanie odpowiedzi endoskopowej;
- ⊗ gojenie błony śluzowej;
- ⊗ nasilenie objawów:
  - ⊗ redukcja nasilenia objawów;
  - ⊗ brak zmian lub nasilenie objawów;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Z uwagi na zbieżność punktów końcowych badań *CORE I* oraz *CORE II* postanowiono dokonać oceny homogeniczności i, jeśli będzie ona wystarczająca, metaanalizy ich wyników.

W przypadku badań dla prednizonu (badanie *Baron 1962* oraz *Lennard-Jones 1960*) lub prednizolonu (badanie *Truelove 1960*) podawanego w monoterapii, analizie poddano następujące punkty końcowe:

- ⊗ uzyskanie remisji;
- ⊗ nasilenie objawów:
  - ⊗ redukcja nasilenia objawów;
  - ⊗ brak zmian w ocenie nasilenia objawów choroby;
  - ⊗ nasilenie objawów;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

W przypadku badań dla prednizonu (badania *Van Assche 2015* i *Guslandi 1998*) lub prednizolonu (badanie *Bossa 2008*, *Rhodes 2008* oraz *Lofberg 1996*) podawanego w skojarzeniu z aminosalicylanami, analizie poddano następujące punkty końcowe:

- ⊗ uzyskanie remisji:
  - ⊗ uzyskanie remisji;
  - ⊗ uzyskanie remisji klinicznej;
  - ⊗ uzyskanie remisji endoskopowej;
  - ⊗ uzyskanie remisji histologicznej;
- ⊗ uzyskanie remisji lub odpowiedzi na leczenie;
- ⊗ uzyskanie odpowiedzi klinicznej;
- ⊗ uzyskanie odpowiedzi endoskopowej;
- ⊗ zmiana zawartości krwi w stolcu;
- ⊗ gojenie błony śluzowej;
- ⊗ nasilenie objawów:
  - ⊗ niepowodzenia leczenia;
  - ⊗ nasilenie objawów choroby w skali VAS;
  - ⊗ nasilenie objawów w skali DAI;
  - ⊗ nasilenie objawów w skali CAI;
- ⊗ częstość występowania działań niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych specyficznych dla glikokortykosteroidów.

Podstawowym celem leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest osiągnięcie remisji przez chorego. W analizowanych badaniach klinicznych sposób definiowania ocenianych

punktów końcowych był bardzo zróżnicowany. Powodem różnic jest brak istnienia jednej, zwalidowanej definicji służącej do oceny skuteczności leczenia [35]. We włączonych badaniach remisję określano za pomocą różnych skal (m.in. skala UCDAI, DAI, CAI, Powella-Tucka), a także na podstawie stworzonych przez autorów kryteriów. Najpełniejsza wydaje się definicja przyjęta w badaniu *CORE I* oraz *CORE II* jako połączenie remisji klinicznej (poprawa parametrów klinicznych) oraz endoskopowej (potwierdzenie endoskopowe obrazu śluzówki). Uznaje się, iż samo ustąpienie objawów nie stanowi wystarczającego czynnika pozwalającego na uzyskanie kontroli aktywności choroby i zapobieganie nawrotom choroby oraz uszkodzeniu tkanek. Natomiast ważnym czynnikiem predykcyjnym jest zmniejszenie zapalenia w obrazie śluzówki potwierdzone badaniem endoskopowym [19].

Siłę interwencji określano przyjmując arbitralnie założenie, iż wartość NNT poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienie danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

W analizie długookresowego profilu bezpieczeństwa uwzględniano wszystkie punkty końcowe służące tej ocenie. W odnalezionych badaniach analizowano wpływ stosowania leków steroidowych na zmiany gęstości mineralnej kości, zakażenia, zaburzenia psychiczne, zaburzenia naczyń, krwi i układu chłonnego oraz inne zdarzenia niepożądane.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach oraz ich definicje. Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie przedstawiono w załączniku (rozdział 12.8).



**Tabela**

**13.**

**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych dotyczących skuteczności włączonych do analizy na podstawie badań CORE I, CORE II, D’Haens 2010, Baron 1962, Lennard-Jones 1960, Truelove 1960, Van Assche 2015, Guslandi 1998, Bossa 2008, Rhodes 2008 oraz Lofberg 1996**

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Definicje	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Remisja</b>					
<b>Remisja</b>	<i>CORE I</i>	8 tyg.	Definiowana jako uzyskanie wyniku w skali UCDAI ≤1 (0 punktów w podskali oceniającej obecność krwi w stolcu oraz w podskali dotyczącej częstotliwości wypróżnień (określone na podstawie pełnych danych z 3 dni poprzedzających badanie w 8. tygodniu zebranych w ciągu 5-dniowego okresu czasu przed wizytą (żaden z tych 5 dni nie mógł być dniem w którym wykonywano kolonoskopię lub w którym przygotowywano do niej chorego), a także brak zmian w obrazie śluzówki (podskala oceniająca wygląd śluzówki) oraz redukcja o co najmniej 1 punkt w porównaniu do wartości wyjściowej w ocenie zmian uwidocznionych w badaniu endoskopowym.	Uzyskanie remisji, remisji klinicznej, remisji endoskopowej lub remisji histologicznej jest zdarzeniem korzystnym (wzrost ich częstości jest proporcjonalny do skuteczności leczenia).	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.  Uznaje się połączenie remisji klinicznej (poprawa parametrów klinicznych) oraz endoskopowej (potwierdzenie endoskopowe obrazu śluzówki) jako istotny czynnik predykcyjny uzyskania kontroli aktywności choroby i zapobiegania nawrotom choroby [19].  Remisja endoskopowa oraz histologiczna świadczy o
	<i>CORE II</i>	8 tyg.			
	<i>Baron 1962</i>	3 tyg. 5 tyg.	Definiowana jako brak objawów oraz prawidłowy obraz śluzówki. Wszystkie dolegliwości brzuszne, obecność krwi w stolcu oraz ogólne samopoczucie w subiektywnej ocenie chorego oceniano za pomocą specjalnego formularza przed wykonywaną sigmoidoskopią. Ocenę obrazu z sigmoidoskopii wykonywał badacz znający dane chorego dotyczące objawów oraz drugi zaślepiiony badacz.		
	<i>Lennard-Jones 1960</i>	3,9 (3;8) tyg. 3,5 (1; 10) tyg.	Definiowana jako brak objawów (prawidłowe funkcjonowanie jelita, bez krwawienia oraz wydzieliny) oraz prawidłowy obraz śluzówki w badaniu endoskopowym (widoczny wzór naczyń krwionośnych).		
	<i>Guslandi 1998</i>	5 tyg.	Definiowana jako uzyskanie mniej niż 6 punktów w skali CAI, potwierdzona przez wykonanie elastycznej sigmoidoskopii z wielokrotnym pobraniem biopatów.		
	<i>Truelove 1960</i>	2 tyg.	Definiowana jako brak objawów od rozpoczęcia badania z wynikiem badania endoskopowego (sigmoidoskopia) świadczącym o znaczącej poprawie.		
<b>Remisja kliniczna</b>	<i>Van Assche 2015</i>	4 tyg.	Definiowana jako uzyskanie nie więcej niż 1 punktu w skali DAI		

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Definicje	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>Bossa 2008</i>	4 tyg. 8 tyg.	Definiowana jako uzyskanie wyniku w skali Powella-Tucka $\leq 3$ pkt.		<p>prawidłowym stanie śluzówki, co jest związane z mniejszym ryzykiem nawrotu choroby, rozwoju nowotworu jelita grubego, oraz konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego, a także korzystnie wpływa na jakość życia [19].</p>
	<i>Rhodes 2008</i>	8 tyg.	Definiowana jako uzyskanie wyniku w skali Powella-Tucka $\leq 2$ pkt., (w ocenie remisji wykluczono ocenę endoskopową z powodu niekompletnych danych)		
Remisja endoskopowa	<i>Van Assche 2015</i>	4 tyg.	b/d		
	<i>Bossa 2008</i>	8 tyg.	Definiowana jako uzyskanie wyniku w skali Barona $\leq 1$ pkt.		
	<i>Lofberg 1996</i>	4 tyg.	<p>Zmiany endoskopowe mierzono za pomocą kolonoskopii na początku badania oraz po 4 tygodniach oraz sztywnej lub elastycznej sigmoidoskopii po 2 oraz po 9 tygodniach leczenia. Zmiany makroskopowe oceniono w 4 stopniowej skali (0-3 punktów) w 5 odcinkach jelita grubego (okrężnica wstępująca, okrężnica poprzeczna, okrężnica zstępująca, esica, odbytnica) podczas pełnej kolonoskopii oraz w 2 odcinkach (esica i/lub odbytnica) podczas sigmoidoskopii. Wyniki w skali endoskopowej przedstawiono dla jednego z 5 odcinków jelita grubego w którym stwierdzono najwyższy wynik.</p> <p>Definiowana jako uzyskanie 0 punktów w skali endoskopowej (punktacja 0-3).</p>		
Remisja histologiczna	<i>Lofberg 1996</i>	4 tyg.	<p>Zmiany histologiczne mierzono za pomocą oceny biopsji pobranego z 5 odcinków jelita grubego, z miejsc o najwyższej aktywności choroby. Stopień nasilenia zapalenia została sklasyfikowana za pomocą 5-punktowej skali opracowanej przez Floren i wsp. (1 – prawidłowa śluzówka, 5 – zmiany zapalenie śluzówki o najwyższej ciężkości). Wyniki w skali histologicznej przedstawiono dla jednego z 5 odcinków jelita grubego w którym stwierdzono najwyższy wynik.</p> <p>Definiowana jako uzyskanie 1 punktu w skali histologicznej.</p>		
<b>Remisja lub odpowiedź na leczenie</b>					
Remisja lub redukcja wyniku w skali CAI	<i>D'Haens 2010</i>	4 tyg. 8 tyg.	Definiowana jako uzyskanie remisji (wyniku w skali CAI $\leq 4$ ) lub redukcja wyniku w skali CAI o co najmniej 50% względem wartości początkowej po 4 tygodniach leczenia lub o co najmniej 70% po 8 tygodniach leczenia.	Uzyskanie remisji lub redukcji wyniku w skali CAI lub poprawy stanu zdrowia jest zdarzeniem	Punkty końcowe świadczące o skuteczności, jednak o mniejszym znaczeniu niż uzyskanie remisji.
Remisja lub poprawa stanu	<i>Rhodes 2008</i>	8 tyg.	Remisja definiowana jako uzyskanie wyniku w skali Powella-Tucka $\leq 2$ pkt. lub poprawa stanu zdrowia w ocenie lekarza.		

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Definicje	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
zdrowia w ocenie lekarza				korzystnym (wzrost ich częstości jest proporcjonalny do skuteczności leczenia).	
<b>Odpowiedź na leczenie</b>					
Odpowiedź kliniczna	<i>CORE I</i>	8 tyg.	Definiowana jako redukcja wyniku o co najmniej 3 punkty w skali UCDAI.	Odpowiedź kliniczna lub endoskopowa jest zdarzeniem korzystnym (wzrost ich częstości jest proporcjonalny do skuteczności leczenia).	Punkty końcowe świadczące o skuteczności, jednak o mniejszym znaczeniu niż uzyskanie remisji. Odpowiedź endoskopowa świadczy o poprawie stanu śluzówki, co jest związane z mniejszym ryzykiem nawrotu choroby, rozwoju nowotworu jelita grubego, oraz konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego, a także korzystnie wpływa na jakość życia [19].
	<i>CORE II</i>	8 tyg.			
Odpowiedź endoskopowa	<i>CORE I</i>	8 tyg.	Definiowana jako redukcja wyniku o co najmniej 1 punkt w podskali oceniającej wygląd śluzówki w skali UCDAI.		
	<i>CORE II</i>	8 tyg.			
	<i>D'Haens 2010</i>	4 tyg. 8 tyg.	Definiowana jako ocena zmian w skali endoskopowej opisanej przez Rachmilewita.		
	<i>Lofberg 1996</i>	4 tyg. 9 tyg.	Zmiany endoskopowe mierzono za pomocą kolonoskopii na początku badania oraz po 4 tygodniach oraz sztywnej lub elastycznej sigmoidoskopii po 2 oraz po 9 tygodniach leczenia. Zmiany makroskopowe oceniono w 4 stopniowej skali (0-3 punktów) w 5 odcinkach jelita grubego (okrężnica wstępująca, okrężnica poprzeczna, okrężnica zstępująca, esica, odbytnica) podczas pełnej kolonoskopii oraz w 2 odcinkach (esica i/lub odbytnica) podczas sigmoidoskopii. Wyniki w skali endoskopowej przedstawiono dla jednego z 5 odcinków jelita grubego w którym stwierdzono najwyższy wynik. Definiowana jako redukcja wyniku w skali w porównaniu do wartości początkowej.		
Odpowiedź na leczenie	<i>Van Assche 2015</i>	4 tyg.	Definiowana jako uzyskanie mniej niż 3 punktów lub redukcja o co najmniej 3 punkty dla chorych, u których wartość początkowa wynosiła 7-9 punktów w skali DAI	Odpowiedź na leczenie jest zdarzeniem korzystnym (wzrost jej częstości jest proporcjonalny do skuteczności leczenia).	

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Definicje	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Niepowodzenie leczenia	Rhodes 2008	8 tyg.	Definiowane jako brak adekwatnej odpowiedzi w czasie 2 miesięcy leczenia i konieczność rozpoczęcia terapii innym lekiem.	Niepowodzenie leczenia jest zdarzeniem niekorzystnym (wzrost jej częstości jest proporcjonalny do mniejszej skuteczności leczenia).	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.
<b>Gojenie błony śluzowej</b>					
Gojenie błony śluzowej (ang. <i>histologic healing, mucosal healing</i> )	CORE I	8 tyg.	Definiowane jako uzyskanie 0-1 punktu w skali oceny histologicznej Saverymuttua (odpowiadająca uzyskaniu 0 punktów w skali aktywności histologicznej).	Gojenie błony śluzowej jest zdarzeniem korzystnym (wzrost jej częstości jest proporcjonalny do skuteczności leczenia).	Gojenie błony śluzowej wiąże się z mniejszym ryzykiem nawrotu, rozwoju nowotworu jelita grubego, oraz konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego, a także korzystnie wpływa na jakość życia [19].
	CORE II	8 tyg.			
	D'Haens 2010	4 tyg. 8 tyg.	Definiowane jako ocena zmian w skali histologicznej opisanej przez Saverymuttua.		
	Rhodes 2008	8 tyg.	Definiowane jako uzyskanie w skali Barona wyniku 0 lub 1.		
	Lofberg 1996	4 tyg.	Zmiany histologiczne mierzono za pomocą oceny biopsjatu pobranego z 5 odcinków jelita grubego, z miejsc o najwyższej aktywności choroby. Stopień nasilenia zapalenia została sklasyfikowana za pomocą 5-punktowej skali opracowanej przez Floren i wsp. (1 – prawidłowa śluzówka, 5 – zmiany zapalenie śluzówki o najwyższej ciężkości). Wyniki w skali histologicznej przedstawiono dla jednego z 5 odcinków jelita grubego w którym stwierdzono najwyższy wynik. Definiowana jako redukcja wyniku w skali w porównaniu do wartości początkowej.		
<b>Nasilenie objawów</b>					
Ustąpienie objawów (ang. <i>symptom resolution</i> )	CORE I	8 tyg.	Definiowane jako uzyskanie 0 punktów w podskalach oceniających obecność krwi w stolcu oraz częstotliwość wypróżnień.	Ustąpienie objawów lub ich redukcja jest zdarzeniem	Punkty końcowe świadczące o skuteczności, jednak o mniejszym
	CORE II	8 tyg.			

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Definicje	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Redukcja nasilenia objawów	<i>D'Haens 2010</i>	4 tyg. 8 tyg.	Definiowana jako redukcja nasilenia objawów o mniej niż 50% względem wartości początkowej po 4 tygodniach leczenia lub o mniej niż 70% po 8 tygodniach leczenia.	korzystnym (wzrost ich częstości jest proporcjonalny do skuteczności leczenia).	znaczeniu niż uzyskanie remisji. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.
	<i>Baron 1962</i>	3 tyg. 5 tyg.	Definiowana jako poprawa w ocenie występowania objawów.		
	<i>Lennard-Jones 1960</i>	9,8 (3; 19) tyg. 11,3 (6; 20) tyg.	Definiowana jako poprawa w ocenie występowaniu objawów: częstości wypróżnień oraz obecności krwi w stolcu w porównaniu do poprzedniej wizyty chorego.		
Brak zmian w ocenie nasilenia objawów	<i>Baron 1962</i>	3 tyg. 5 tyg.	b/d	Brak zmian lub nasilenie objawów są zdarzeniami niekorzystnymi (wzrost ich częstości jest proporcjonalny do mniejszej skuteczności leczenia).	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.
	<i>Lennard-Jones 1960</i>	5,5 (5; 6) tyg. 4,0 (3; 5) tyg.	Oceniany w odniesieniu do częstości wypróżnień oraz obecności krwi w stolcu w porównaniu do poprzedniej wizyty chorego.		
Brak zmian lub nasilenie objawów	<i>D'Haens 2010</i>	4 tyg. 8 tyg.	b/d	Większa zmiana w skali DAI świadczy o lepszej skuteczności	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.
Nasilenie objawów	<i>Baron 1962</i>	3 tyg. 5 tyg.	b/d		
Nasilenia objawów choroby w skali DAI	<i>Van Assche 2015</i>	4 tyg.	Wartość początkowa, końcowa oraz zmiana wyniku w skali DAI	Większa zmiana w skali CAI świadczy o lepszej skuteczności	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.
Nasilenia objawów choroby w skali CAI	<i>Van Assche 2015</i>	4 tyg. 8 tyg.	Wartość początkowa oraz zmiana wyniku w skali CAI	Większa zmiana w skali CAI świadczy o lepszej skuteczności	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Definicje	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
					najprawdopodobniej od wielu czynników.
Nasilenia objawów choroby w skali endoskopowej	Van Assche 2015	4 tyg.	Odsetek chorych z remisją, łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim nasileniem objawów endoskopowych. Podano wartości początkowe i końcowe	Uzyskanie remisji endoskopowej lub zmniejszenie nasilenia objawów endoskopowych jest zdarzeniem korzystnym	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.
Nasilenia objawów choroby w skali VAS	Rhodes 2008	8 tyg.	Chorzy dokonywali oceny nasilenia objawów za pomocą skali VAS (ang. <i>visual analogue scale</i> – wizualna skala analogowa) – na linijce o długości 10 cm zaznaczali punkt odpowiadający ich subiektywnej ocenie tego nasilenia, gdzie 0 cm to najsilniejsze możliwe nasilenie objawów (najgorsze samopoczucie), a 10 cm to brak objawów (najlepsze samopoczucie).	Wyższy wynik w skali VAS świadczy o lepszej skuteczności.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.
<b>Zawartość krwi w stolcu</b>					
Zawartość krwi w stolcu	Van Assche 2015	4 tyg. 8 tyg.	Odsetek chorych z obecną znaczną ilością, niewielką ilością lub brakiem krwi w stolcu. Podano wartości początkowe i końcowe	Zmniejszenie ilości krwi w stolcu lub całkowite jej zaniknięcie jest zdarzeniem korzystnym	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.

Źródło: opracowanie własne

**Tabela**

**14.**

**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa włączonych do analizy na podstawie badań CORE I, CORE II, D’Haens 2010, Baron 1962, Lennard-Jones 1960, Guslandi 1998, Bossa 2008, Rhodes 2008, Lofberg 1996 oraz badań włączonych do analizy długookresowego profilu bezpieczeństwa**

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Definicje	Kierunek zmian	Istotność kliniczna	
<b>Bezpieczeństwo</b>						
<b>Profil bezpieczeństwa</b>			<p>Według Cochrane Handbook [16] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane</p> <p><b>Związek z badanym lekiem:</b></p> <p>Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem            Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem            Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem            Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem            Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</p> <p><b>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>)</b> definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone);</li> <li>⊕ umiarkowane;</li> <li>⊙ łagodne.</li> </ul>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Zdarzenia/działania niepożądane są istotne klinicznie [11].</p>	
		<i>CORE I</i>	8 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ częstość występowania działań niepożądanych;</li> <li>⊕ częstość występowania zdarzeń niepożądanych raportowane u co najmniej 5% chorych w jednej z grup z badania;</li> <li>⊕ częstość występowania zdarzeń niepożądanych specyficznych dla glikokortykosteroidów.</li> </ul>		
		<i>CORE II</i>	8 tyg.			
		<i>D’Haens 2010</i>	4 tyg. 8 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ częstość występowania zdarzeń niepożądanych.</li> </ul>		
		<i>Baron 1962</i>	3 tyg. 5 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ częstość występowania zdarzeń niepożądanych – do raportowania zdarzeń niepożądanych nie zastosowano specjalnego formularza. Raportowano jedynie te zdarzenia, które zostały zgłoszone przez chorego.</li> </ul>		

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Definicje	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>Lennard-Jones 1960</i>	b/d	⊕ częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla wszystkich chorych otrzymujących daną interwencję (wspólne dane dla obydwóch grup leczonych prednizonem).		
	<i>Van Assche 2015</i>	8 tyg.	⊕ częstość występowania zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich) specyficznych dla glikokortykosteroidów; ⊕ częstość występowania obniżonego poziomu kortyzolu		
	<i>Guslandi 1998</i>	5 tyg.	⊕ częstość występowania zdarzeń niepożądanych.		
	<i>Rhodes 2008</i>	8 tyg.	⊕ częstość występowania działań niepożądanych; ⊕ częstość występowania zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich) specyficznych dla glikokortykosteroidów.		
	<i>Bossa 2008</i>	8 tyg.	⊕ częstość występowania zdarzeń niepożądanych.		
	<i>Lofberg 1996</i>	9 tyg.	⊕ częstość występowania zdarzeń niepożądanych.		
	<i>Badania włączone do analizy długo-okresowego profilu bezpieczeństwa<sup>15</sup></i>	różnorodny, najczęściej cały okres trwania choroby	⊕ częstość występowania zdarzeń niepożądanych.		

Zródło: opracowanie własne

<sup>15</sup> Abraham 2014, Agrawal 2005, Akerkar 1997, Ananthkrishnan 2013, Azzopardi 2013, Bartram 2006, Bernstein 2003, Boubaker 2003, Brassard 2014, Compston 1987, Cravo 2010, Cross 2008, Dear 2001, Dinca 1999, Ezzat 2010, Frei 2006, Gupta 2006, Ha 2015, Habtezion 2002, Heugenberg 2001, Higgins 2015, Hilmi 2013, Hutfless 2008, Jahnsen 2004, Jahnsen 1997, Kaneko 2011, Kaya 2011, Khan 2013, Kim 2013, Koczka 2012, Koutroubakis 2011, Kusunoki 1992, Loftus 2003, Loftus 2002, Long 2013a, Long 2013b, Long 2013c, Long 2014, Marehbian 2009, Miznerova 2013, Naganuma 2013, Pigot 1992, Pooran 2003, Robinson 1998, Rubin 2013, Rungoe 2013, Schneeweiss 2009, Schoon 2005, Schulte 1999, Siffledeen 2004, Silvennoinen 1995, Sourianarayanan 2013, Staun 1997, Targownik 2013b, Toruner 2008, Tsironi 2008, Uchida 2006, Vahedi 2009, Van Staa 2003, Vestergaard 2000, Von Tirpitz 1999, Wada 2015, Walker 1997, Winthrop 2013, Yi 2013



### 8.10.3. Ocena homogeniczności badań CORE I i CORE II

W powyższych rozdziałach przedstawiono szczegółowe zastawienia, na podstawie których wstępnie porównano badania *CORE I* i *CORE II* pod względem metodyki, populacji, interwencji oraz punktów końcowych. Uznano, że badania te są wysoce zbieżne pod względem tych cech, zatem rozważano możliwość wykonania metaanalizy ich wyników.

Możliwość wykonania metaanalizy oceniano tylko dla porównania grupy badanej przyjmującej budezonid MMX<sup>®</sup> 9 mg względem grupy kontrolnej otrzymującej placebo. W metaanalizach nie uwzględniono innych grup, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia budezonidem MMX<sup>®</sup> 6 mg (*CORE I* oraz *CORE II*), mesalazyną (*CORE I*) oraz budezonidem o kontrolowanym uwalnianiu (preparat Entocort<sup>®</sup>) (*CORE II*), ponieważ nie są one przedmiotem niniejszej analizy.

Populacja chorych w obu badaniach została uznana za homogeniczną w stopniu umiarkowanym, co potwierdzają wyniki porównania wspólnych cech w zakresie charakterystyki populacji. Część różnic pomiędzy chorymi z grup badanych badań *CORE I* i *CORE II* była statystycznie istotna – dotyczy to rasy oraz rozległości choroby. Cechy demograficzne takie jak rasa prawdopodobnie nie odgrywają znaczącej roli w skuteczności i bezpieczeństwie leczenia. Rozległość choroby może mieć natomiast pewien wpływ, jednak wysoka homogeniczność wyników badań świadczy o tym, że był on umiarkowany i cecha ta nie odegrała istotnej roli.

Interwencją badaną w obu badaniach był budezonid MMX<sup>®</sup>, przyjmowany doustnie, w dawce 9 mg/dobę. W grupach kontrolnych podawano zaś placebo.

Metodyka badań *CORE I* i *CORE II* jest wysoce homogeniczna. Obydwa badania są randomizowane, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe i międzynarodowe. Okresy leczenia są identyczne w obu badaniach (8 tygodni). Dodatkowo w celu analizy bezpieczeństwa chorzy z badania *CORE I* po zakończeniu terapii pozostawali pod obserwacją przez okres *follow-up* trwający 2 tygodnie.

W obu badaniach skuteczność terapii była oceniana na podstawie następujących punktów końcowych:

- ⊕ remisji całkowitej;

- ⊗ odpowiedzi na leczenie:
  - ⊗ odpowiedzi klinicznej;
  - ⊗ odpowiedzi endoskopowej;
  - ⊗ gojenia błony śluzowej;
  - ⊗ ustąpienia objawów.

Bezpieczeństwo leczenia było oceniane na podstawie częstości występowania:

- ⊗ działań niepożądanych ogółem;
- ⊗ ciężkich działań niepożądanych;
- ⊗ zdarzeń niepożądanych ogółem i w podziale na podgrupy:
  - ⊗ zdarzeń niepożądanych o łagodnym nasileniu;
  - ⊗ zdarzeń niepożądanych o umiarkowanym nasileniu;
  - ⊗ zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu;
  - ⊗ ciężkich zdarzeń niepożądanych;
  - ⊗ zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia;
  - ⊗ ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ zdarzeń niepożądanych w podziale na podgrupy w oparciu o rodzaj zaburzeń:
  - ⊗ ból głowy;
  - ⊗ wrzodziejące zapalenie jelita grubego;
  - ⊗ nudności;
  - ⊗ ból brzucha;
  - ⊗ gazy jelitowe;
- ⊗ zdarzeń niepożądanych specyficznych dla glikokortykosteroidów ogółem i w podziale na podgrupy w oparciu o rodzaj zaburzeń:
  - ⊗ hirsutyzm;
  - ⊗ zatrzymanie płynów;
  - ⊗ bezsenność;
  - ⊗ zaburzenia snu;
  - ⊗ zmiany nastroju;
  - ⊗ twarz księżycowata;
  - ⊗ zaczerwienienie skóry;
  - ⊗ trądzik.

Na podstawie porównania badań pod względem metodyki, populacji, zastosowanych interwencji, a także punktów końcowych, oceniono ich homogeniczność jako średnią.

Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy homogeniczności budezonidu MMX<sup>®</sup> i placebo uznano że badania *CORE I* i *CORE II* mogą one być wspólnie metaanalizowane.

Szczegółową ocenę homogeniczności pod względem cech populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 15.**  
**Porównanie cech populacji uczestników badań *CORE I* i *CORE II***

Porównywane badania			RD (95% CI)	IS	
Parametr	<i>CORE I</i>	<i>CORE II</i>			
	B-MMX <sup>®</sup> 9 mg N=123	B-MMX <sup>®</sup> 9 mg N=128			
	mediana (zakres):	średnia (zakres):			
Wiek	42 (19; 68)	37,6 (13; 66)	n/o	n/o	
Wynik w skali UCDAI na początku badania	7,0 (2; 10)	6,5 (b/d)	n/o	n/o	
Wynik w skali zmian endoskopowych na początku badania	7,0 (3; 12)	6,5 (b/d)	n/o	n/o	
	n (%)	n (%)			
Mężczyźni		77 (62,6)	70 (54,7)	0,08 (-0,04; 0,20)	NIE
Rasa	Biała	60 (48,8)	126 (98,4)	-0,50 (-0,59; -0,41)	TAK
	Czarna	9 (7,3)	0 (0,0)	0,07 (0,03; 0,12)	TAK
	Hiszpańska/latynoska	8 (6,5)	0 (0,0)	0,07 (0,02; 0,11)	TAK
	Azjatycka	44 (35,8)	1 (0,8)	0,35 (0,26; 0,44)	TAK
	Inna	2 (1,6)	1 (0,8)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
Podział WZJG na podstawie rozległości zmian w jelicie	Zapalenie esicy i odbytnicy	34 (27,6)	58 (45,3)	-0,18 (-0,29; -0,06)	TAK
	Lewostronne WZJG	32 (26,0)	37 (28,9)	-0,03 (-0,14; 0,08)	NIE
	Rozległe WZJG	56 (45,5)	31 (24,2)	0,21 (0,10; 0,33)	TAK
	Brak danych	1 (0,8)	2 (1,6)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
Wcześniejsza terapia mesalazyną	58 (47,2)	66 (51,6)	-0,04 (-0,17; 0,08)	NIE	
	PLC N=121	PLC N=129			
	mediana (zakres):	średnia (zakres):			
Wiek	39 (18; 77)	39,9 (12; 68)	n/o	n/o	
Wynik w skali UCDAI na początku badania	7,0 (1; 11)	6,2 (b/d)	n/o	n/o	
Wynik w skali zmian endoskopowych na początku badania	7,0 (0; 12)	6,6 (b/d)	n/o	n/o	
	n (%)	n (%)			

Porównywane badania			RD (95% CI)	IS	
Parametr	CORE I	CORE II			
Mężczyźni			-0,03 (-0,16; 0,09)	NIE	
Rasa	Biała	64 (52,9)	129 (100,0)	-0,47 (-0,56; -0,38)	TAK
	Czarna	7 (5,8)	0 (0,0)	0,06 (0,01 ; 0,10)	TAK
	Hiszpańska/latynoska	9 (7,4)	0 (0,0)	0,07 (0,03 ; 0,12)	TAK
	Azjatycka	39 (32,2)	0 (0,0)	0,32 (0,24 ; 0,41)	TAK
	Inna	2 (1,7)	0 (0,0)	0,02 (-0,01 ; 0,04)	NIE
Podział WZJG na podstawie rozległości zmian w jelicie	Zapalenie esicy i odbytnicy	41 (33,9)	64 (49,6)	-0,16 (-0,28; -0,04)	TAK
	Lewostronne WZJG	34 (28,1)	44 (34,1)	-0,06 (-0,17; 0,05)	NIE
	Rozległe WZJG	40 (33,1)	20 (15,5)	0,18 (0,07; 0,28)	TAK
	Brak danych	6 (5,0)	0 (0,0)	0,05 (0,01; 0,09)	TAK
Wcześniejsza terapia mesalazyną			0,03 (-0,09; 0,15)	NIE	

Źródło: opracowanie własne na podstawie CORE I i CORE II

W celu weryfikacji, czy w analizowanych badaniach nie występują różnice w efektach zdrowotnych dla wspólnej referencji, jaką było placebo, wykonano porównanie wyników dla grup kontrolnych. Brak znaczących różnic świadczy o fakcie, iż badania CORE I i CORE II mogą być wspólnie metaanalizowane. W przypadku punktów końcowych, dla których różnica pomiędzy grupami kontrolnymi obu badań jest statystycznie istotna, wykonano metaanalizę, ale wnioskowanie na ich podstawie może być obarczone niepewnością.

Szczegółowe wyniki tej oceny zaprezentowano w poniższych tabelach.

**Tabela 16. Uzyskanie remisji całkowitej w grupach kontrolnych na podstawie badań CORE I i CORE II**

Punkt końcowy	Podgrupa	CORE I PLC		CORE II PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Remisja całkowita								
Remisja całkowita	Populacja mITT	9 (7,4)	121	4 (4,5)	89	1,71 (0,51; 5,73)	0,03 (-0,03; 0,09)	NIE
	Populacja ITT	9 (7,0)	128	4 (3,1)	129	2,36 (0,71; 7,88)	0,04 (-0,01; 0,09)	NIE
Remisja całkowita – podgrupy wg rozległości zmian chorobowych								
Remisja całkowita	Postać lewostronna	2 (5,9)	34	b/d (5,8)	b/d	n/o	n/o	n/o

Punkt końcowy	Podgrupa	CORE I PLC		CORE II PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>Remisja całkowita</b>								
	Postać rozległa	2 (5,0)	40	0 (0,0)	b/d	n/o	n/o	n/o

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 17,**  
**Odpowiedź kliniczna w grupach kontrolnych na podstawie badań CORE I i CORE II**

Punkt końcowy	Podgrupa	CORE I PLC		CORE II PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Odpowiedź kliniczna	Populacja mITT	30 (24,8)	121	30 (33,7)	89	0,65 (0,35; 1,18)	-0,09 (-0,21; 0,04)	NIE

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 18,**  
**Odpowiedź endoskopowa w grupach kontrolnych na podstawie badań CORE I i CORE II**

Punkt końcowy	Podgrupa	CORE I PLC		CORE II PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Odpowiedź endoskopowa	Populacja mITT	40 (33,1)	121	28 (31,5)	89	1,08 (0,60; 1,93)	0,02 (-0,11; 0,14)	NIE

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 19,**  
**Gojenie błony śluzowej w grupach kontrolnych na podstawie badań CORE I i CORE II**

Punkt końcowy	Podgrupa	CORE I PLC		CORE II PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Gojenie błony śluzowej	Populacja mITT	8 (6,6)	121	6 (6,7)	89	0,98 (0,33; 2,93)	-0,001 (-0,07; 0,07)	NIE

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 20,**  
**Ustąpienie objawów w grupach kontrolnych na podstawie badań CORE I i CORE II**

Punkt końcowy	Podgrupa	CORE I PLC		CORE II PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Ustąpienie objawów	Populacja mITT	20 (16,5)	121	10 (11,2)	89	1,56 (0,69; 3,53)	0,05 (-0,04; 0,15)	NIE

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 21,**  
**Częstość występowania działań niepożądanych w grupach kontrolnych na podstawie badań CORE I i CORE II**

Punkt końcowy	CORE I PLC		CORE II PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
<b>Działania niepożądane</b>							
Ogółem	34 (26,4)	129	31 (24,0)	129	1,13 (0,64; 1,99)	0,02 (-0,08; 0,13)	NIE
Ciężkie	0 (0,0)	129	0 (0,0)	129	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 22,**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupach kontrolnych na podstawie badań CORE I i CORE II**

Punkt końcowy	CORE I PLC		CORE II PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
<b>Zdarzenia niepożądane</b>							
Ogółem	81 (62,8)	129	57 (44,2)	129	2,13 (1,30; 3,51)	0,19 (0,07; 0,31)	TAK
O łagodnym nasileniu	31 (24,0)	129	18 (14,0)	129	1,95 (1,03; 3,70)	0,10 (0,01; 0,20)	TAK
O umiarkowanym nasileniu	34 (26,4)	129	32 (24,8)	129	1,08 (0,62; 1,90)	0,02 (-0,09; 0,12)	NIE
O ciężkim nasileniu	16 (12,4)	129	5 (3,9)	129	3,51 (1,25; 9,90)	0,09 (0,02; 0,15)	TAK
Ciężkie	3 (2,3)	129	5 (3,9)	129	0,59 (0,14; 2,52)	-0,02 (-0,06; 0,03)	NIE
Prowadzące do przerwania leczenia	24 (18,6)	129	19 (14,7)	129	1,32 (0,68; 2,56)	0,04 (-0,05; 0,13)	NIE
Ciężkie; prowadzące do przerwania leczenia	2 (1,6)	129	2 (1,6)	129	1,00 (0,14; 7,21)	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>							
Ból głowy	19 (14,7)	129	8 (6,2)	129	2,61 (1,10; 6,21)	0,09 (0,01; 0,16)	TAK
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>							
WZJG	21 (16,3)	129	15 (11,6)	129	1,48 (0,72; 3,01)	0,05 (-0,04; 0,13)	NIE
Nudności	8 (6,2)	129	3 (2,3)	129	2,78 (0,72; 10,71)	0,04 (-0,01; 0,09)	NIE

Punkt końcowy	CORE I PLC		CORE II PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Ból brzucha	8 (6,2)	129	7 (5,4)	129	1,15 (0,41; 3,28)	0,01 (-0,05; 0,06)	NIE
Gazy jelitowe	2 (1,6)	129	3 (2,3)	129	0,66 (0,11; 4,03)	-0,01 (-0,04; 0,03)	NIE

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 23,**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specyficznych dla glikokortykosteroidów w grupach kontrolnych na podstawie badań CORE I i CORE II**

Punkt końcowy	CORE I PLC		CORE II PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
<b>Zdarzenia niepożądane specyficzne dla glikokortykosteroidów</b>							
Ogółem	13 (10,1)	129	13 (10,1)	129	1,00 (0,44; 2,25)	0,00 (-0,07; 0,07)	NIE
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>							
Hirsutyzm	0 (0,0)	129	0 (0,0)	129	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>							
Zatrzymywanie płynów	1 (0,8)	129	2 (1,6)	129	0,50 (0,04; 5,54)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
<b>Zaburzenia psychiczne</b>							
Bezsenna	6 (4,7)	129	2 (1,6)	129	3,10 (0,61; 15,64)	0,03 (-0,01; 0,07)	NIE
Zaburzenia snu	7 (5,4)	129	4 (3,1)	129	1,79 (0,51; 6,28)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
Zmiany nastroju	3 (2,3)	129	7 (5,4)	129	0,41 (0,10; 1,64)	-0,03 (-0,08; 0,02)	NIE
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>							
Twarz księżycowata	0 (0,0)	129	4 (3,1)	129	0,13 (0,02; 0,95)*	-0,03 (-0,06; 0,002)	NIE
Zaczerwienienie skóry	1 (0,8)	129	1 (0,8)	129	1,00 (0,06; 16,16)	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>							
Trądzik	3 (2,3)	129	2 (1,6)	129	1,51 (0,25; 9,20)	0,01 (-0,03; 0,04)	NIE

\*dla zdarzenia niepożądanego, w którym liczba zdarzeń wynosiła zero wyliczono petoOR

Źródło: opracowanie własne

## 8.11. Ocena skuteczności budezonidu MMX<sup>®</sup>

Na podstawie odnalezionych badań dla budezonidu MMX<sup>®</sup> oraz prednizonu i prednizolonu (nie odnaleziono żadnych badań dla metyloprednizolonu) wykonano zestawienie wyników dla poszczególnych grup chorych. Zdecydowano o analizowaniu tych wyników, pomimo rozbieżności w czasie trwania badań i, przede wszystkim, w definicjach analizowanych punktów końcowych, ponieważ nie istnieje żadna inna możliwość wykonania oceny skuteczności interwencji badanej względem komparatorów. Należy jednak wyraźnie zaznaczyć, że bardzo różny sposób definiowania punktów końcowych powoduje, że danych liczbowych nie można ze sobą porównywać. Mogłoby to prowadzić do błędnej interpretacji, a co za tym idzie, nieprawidłowego wnioskowania. Przedstawione w poniższych rozdziałach wyniki mają za zadanie zobrazować istniejące dla każdego z leków doniesienia naukowe oraz oddzielne wnioski na podstawie każdego badania.

Ponadto, w celu dostarczenia dodatkowych danych przedstawiono porównanie skuteczności budezonidu MMX<sup>®</sup> względem placebo, na podstawie metaanalizy 2 badań randomizowanych, podwójnie zaślepionych *CORE I* oraz *CORE II*, a także na podstawie randomizowanego badania *D'Haens 2010*. Metaanaliza badań *CORE I* oraz *CORE II* dotyczyła oceny monoterapii budezonidem MMX<sup>®</sup>, natomiast w badanie *D'Haens 2010* oceny budezonidu MMX<sup>®</sup> podawanego w skojarzeniu z mesalazyną, dlatego też wyniki ww. badań postanowiono przedstawić w osobnych rozdziałach.

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano parametr OR i RD, a gdy parametr RD był istotny statystycznie również NNT lub NNH. Dla zmiennych ciągłych obliczano różnicę średnich (MD). Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych np. uzyskanie remisji w populacji ITT<sup>16</sup>, gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1, wynik wskazuje na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego uzyskanie remisji w populacji ITT parametr OR wyniósł 3,64 (95% CI: 1,89; 6,98), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych

<sup>16</sup> ang. *intention to treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem



leczonych budezonidem MMX<sup>®</sup> jest 3,64 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,11 (95% CI: 0,06; 0,16), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 11% większe w grupie leczonej budezonidem MMX<sup>®</sup> niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 10 (95% CI: 7; 17), co oznacza, że należy poddać 10 chorych leczeniu budezonidem MMX<sup>®</sup>, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek uzyskania remisji w czasie 8 tygodni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów MD, OR, RD i NNT zamieszczono w rozdziale 8.8.

## **8.12. Ocena skuteczności budezonidu MMX<sup>®</sup> w monoterapii względem placebo**

Skuteczność budezonidu MMX<sup>®</sup> ( B-MMX<sup>®</sup>) w monoterapii względem placebo (PLC) została oceniona na podstawie metaanalizy randomizowanych badań *CORE I* i *CORE II*, po 8 tygodniach trwania leczenia względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ uzyskania remisji w populacji mITT oraz ITT;
- ⊕ uzyskanie odpowiedzi klinicznej w populacji mITT oraz w podgrupach;
- ⊕ uzyskanie odpowiedzi endoskopowej w populacji ITT;
- ⊕ gojenie błony śluzowej w populacji mITT oraz w podgrupach;
- ⊕ ustąpienie objawów w populacji mITT.

Dodatkowo, na podstawie ww. badań analizowano następujące punkty końcowe, bez wykonywania metaanalizy z uwagi na brak spójnych punktów końcowych lub przedstawienie niepełnych wyników dla obydwu tych badań:

- ⊗ uzyskanie remisji w podgrupach chorych (badanie *CORE I* oraz *CORE II*);
- ⊗ uzyskanie odpowiedzi klinicznej w podgrupach (badanie *CORE I*);
- ⊗ gojenie błony śluzowej w podgrupach (badanie *CORE I*).

Populację mITT<sup>17</sup> stanowili chorzy, poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku i spełniający kryteria włączenia podczas wizyty wstępnej, natomiast populację ITT definiowano jako wszystkich randomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku, natomiast tych, którzy nie spełniali kryteriów podczas wizyty wstępnej, zakwalifikowano do grupy chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie. Ponadto, wszystkich chorych, których utracono z badania, zakwalifikowano do grupy chorych, którzy nie osiągnęli danego punktu końcowego.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 8.12.1. Remisja

Na podstawie metaanalizy wyników badań *CORE I* oraz *CORE II*, stwierdzono istotnie wyższy odsetek remisji u chorych z populacji mITT w grupie budezonidu MMX<sup>®</sup> w porównaniu z placebo w czasie 8 tygodni leczenia i stanowiła odpowiednio około 17% oraz 4-7%. Wyniki dla populacji ITT były zbliżone. Również analiza częstości występowania omawianego punktu końcowego w podgrupach chorych z ośrodków na terenie Europy Wschodniej (badanie *CORE II*), u chorych z postacią lewostronną WZJG (badania *CORE I* oraz *CORE II*), w podgrupie chorych  $\leq 43,5$  r.ż. (badanie *CORE II*) oraz w podgrupie mężczyzn (badanie *CORE II*) wykazała przewagę budezonidu MMX<sup>®</sup> względem PLC.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

---

<sup>17</sup> ang. *modified intention to treat* – zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

---

Tabela

24.

Uzyskanie remisji na podstawie badań CORE I i CORE II

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa	B-MMX <sup>®</sup>		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Remisja</b>										
CORE I	8 tyg.	Populacja mITT	22 (17,9)	123	9 (7,4)	121	3,29 (1,71; 6,36)	0,12 (0,06; 0,17)	9 (6; 17)	TAK
CORE II	8 tyg.		19 (17,4)	109	4 (4,5)	89				
CORE I	8 tyg.	Populacja ITT	22 (17,3)	127	9 (7,0)	128	3,64 (1,89; 6,98)	0,11 (0,06; 0,16)	10 (7; 17)	TAK
CORE II	8 tyg.		19 (15,1)	126	4 (3,1)	129				
<b>Remisja– podgrupy wg regionu umiejscowienia ośrodka</b>										
CORE I	8 tyg.	Ameryka Północna	b/d (14,5)	b/d	b/d (4,9)	b/d	n/o	n/o	n/o	n/o
CORE I	8 tyg.	Indie	b/d (25,0)	b/d	b/d (12,8)	b/d	n/o	n/o	n/o	n/o
CORE II	8 tyg.	Europa Wschodnia	b/d	b/d	b/d	b/d	n/o	n/o	n/o	TAK p=0,0227
<b>Remisja– podgrupy wg rozległości zmian chorobowych</b>										
CORE I	8 tyg.	Zapalenie odbytnicy i esicy	8 (23,5)	34	5 (12,2)	41	2,22 (0,65; 7,55)	0,11 (-0,06; 0,29)	n/d	NIE
CORE I	8 tyg.	Postać lewostronna	10 (31,3)	32	2 (5,9)	34	7,27 (1,45; 36,47)	0,25 (0,07; 0,43)	4 (3; 15)	TAK
CORE II	8 tyg.		b/d (17,7)	b/d	b/d (5,8)	b/d	n/o	n/o	n/o	TAK p=0,0268
CORE I	8 tyg.	Postać rozległa	4 (7,1)	56	2 (5,0)	40	1,46 (0,25; 8,40)	0,02 (-0,07; 0,12)	n/d	NIE
CORE II	8 tyg.		b/d (13,8)	b/d	0 (0,0)	b/d	n/o	n/o	n/o	NIE p=0,1350
<b>Remisja– podgrupy wg wieku</b>										
CORE II	8 tyg.	<43,5 lat	b/d	b/d	b/d	b/d	n/o	n/o	n/o	TAK p=0,0195
<b>Remisja – podgrupy wg płci</b>										
CORE II	8 tyg.	Mężczyźni	b/d	70	b/d	77	n/o	n/o	n/o	TAK p=0,0246

Źródło: opracowanie własne

Wykresy *forest plot* dla poszczególnych punktów końcowych, zawierające także wyniki każdego z metaanalizowanych badań przedstawiono w załączniku 12.1.

### 8.12.2. Odpowiedź kliniczna

Na podstawie metaanalizy badań *CORE I* oraz *CORE II*, nie wykazano istotnych różnic w częstości osiągnięcia odpowiedzi klinicznej w porównaniu grupy badanej z grupą kontrolną w populacji mITT. Niemniej jednak, zarówno w populacji mITT jak i w podgrupach chorych w zależności od stopnia nasilenia rzutu choroby, odsetek tej odpowiedzi był wyższy w grupie budezonidu MMX<sup>®</sup> (33-44%) w porównaniu z grupą placebo (25-34%).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela

25.

Odpowiedź kliniczna na podstawie badań *CORE I* i *CORE II*

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa	B-MMX <sup>®</sup>		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Odpowiedź kliniczna</b>									
<i>CORE I</i>	8 tyg.	Populacja mITT	41 (33,3)	123	30 (24,8)	121	1,48 (0,99; 2,21)	0,09 (-0,00; 0,17)	NIE
<i>CORE II</i>	8 tyg.		46 (42,2)	109	30 (33,7)	89			
<b>Odpowiedź kliniczna – podgrupy wg stopnia nasilenia rzutu choroby</b>									
<i>CORE I</i>	8 tyg.	Rzut łagodny*	b/d (44,4)	b/d	b/d (25,0)	b/d	n/o	n/o	b/d
<i>CORE I</i>	8 tyg.	Rzut umiarkowany**	b/d (39,7)	b/d	b/d (30,1)	b/d	n/o	n/o	b/d

\*4-5 punktów w skali UCDAI

\*\*6-10 punktów w skali UCDAI

Źródło: opracowanie własne

W załączniku 12.1 zamieszczono wykresy *forest plot* dla omawianych punktów końcowych.

### 8.12.3. Odpowiedź endoskopowa

Na podstawie metaanalizy badań *CORE I* oraz *CORE II*, raportowano iż odpowiedź endoskopowa w populacji mITT istotnie częściej występowała w grupie budezonidu MMX<sup>®</sup> względem placebo i stanowiła odpowiednio około 42% oraz 32% w czasie 8 tygodni leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela

26.

**Odpowiedź endoskopowa na podstawie badań CORE I i CORE II**

Badanie	Okres obserwacji	B-MMX <sup>®</sup>		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź endoskopowa w populacji mITT									
CORE I	8 tyg.	51 (41,5)	123	40 (33,1)	121	1,50 (1,02; 2,22)	0,09 (0,00*; 0,18)	12 (6; n/o)	TAK
CORE II	8 tyg.	46 (42,2)	109	28 (31,5)	89				

\*program RevMan podaje wynik metaanalizy w zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku. Podana górna granica przedziału 0,00 jest w rzeczywistości zaokrągleniem liczby większej niż 0, a wynik jest istotny statystycznie (p=0,04)

Źródło: opracowanie własne

Wykresy *forest plot* dla poszczególnych punktów końcowych, zawierające także wyniki każdego z metaanalizowanych badań przedstawiono w załączniku 12.1.

### 8.12.4. Gojenie błony śluzowej

Na podstawie metaanalizy badań CORE I oraz CORE II, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupą B-MMX<sup>®</sup>, a PLC w odniesieniu do odsetka chorych u których obserwowano gojenie błony śluzowej (0-1 punktu w skali oceny histologicznej Saverymuttua) zarówno w populacji mITT jak i w podgrupach wg rozległości zmian chorobowych w okresie 8 tygodni. Należy zwrócić uwagę, iż stwierdzono istotne różnice w wynikach badań (wartość statystyki I<sup>2</sup> wynosiła 75%). Nie zidentyfikowano przyczyny tej heterogeniczności, metaanalizę przeprowadzono metodą efektów losowych. W badaniu CORE I gojenie błony śluzowej częściej raportowano w grupie kontrolnej, odwrotnie natomiast w badaniu CORE II.

Odsetek chorych osiągających wynik równy 0 punktów w podskali UCDAI dotyczącej wyglądu śluzówki był najwyższy w podgrupie chorych z postacią lewostronną, a najniższy – z rozległą. Różnice pomiędzy grupą badaną i kontrolną nie były statystycznie istotne.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela

27.

**Gojenie błony śluzowej na podstawie badań CORE I i CORE II**

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa	B-MMX <sup>®</sup>		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Gojenie błony śluzowej (0-1 punktu w skali oceny histologicznej Saverymuttua)									
CORE I	8 tyg.	Populacja mITT	5 (4,1)	123	8 (6,6)	121	1,32 (0,30; 5,86)	0,03 (-0,09; 0,16)	NIE
CORE II	8 tyg.		18 (16,5)	109	6 (6,7)	89			

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa	B-MMX <sup>®</sup>		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Gojenie błony śluzowej (0 punktów w podskali UCDAI dotyczącej wyglądu śluzówki) – podgrupy wg rozległości zmian chorobowych									
CORE I	8 tyg.	Zapalenie odbytnicy i esicy	11 (32,4)	34	8 (19,5)	41	1,97 (0,69; 5,67)	0,13 (-0,07; 0,33)	NIE
CORE I	8 tyg.	Postać lewostronna	13 (40,6)	32	9 (26,5)	34	1,90 (0,67; 5,37)	0,14 (-0,08; 0,37)	NIE
CORE I	8 tyg.	Postać rozległa	9 (16,1)	56	4 (10,0)	40	1,72 (0,49; 6,05)	0,06 (-0,07; 0,19)	NIE

Źródło: opracowanie własne

Wyniki poszczególnych badań oraz wykres *forest plot* znajduje się w załączniku 12.1.

### 8.12.5. Ustąpienie objawów

Na podstawie metaanalizy badań CORE I oraz CORE II wykazano znamienne istotną przewagę w grupie badanej (około 25%) względem grupy kontrolnej (około 14%) w odniesieniu do częstości ustępowania objawów po 8 tygodniach leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela**  
**Ustąpienie objawów na podstawie badań CORE I i CORE II**

28.

Badanie	Okres obserwacji	B-MMX <sup>®</sup>		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Ustąpienie objawów w populacji mITT									
CORE I	8 tyg.	35 (28,5)	123	20 (16,5)	121	2,18 (1,34; 3,55)	0,12 (0,05; 0,20)	9 (5; 20)	TAK
CORE II	8 tyg.	26 (23,9)*	109	10 (11,2)*	89				

\*w badaniu stwierdzono ustąpienie objawów u 36,1% chorych w grupie B-MMX<sup>®</sup> oraz u 17,5% chorych w grupie PLC w populacji chorych obserwowanych (ang. *observed cases*), niemniej jednak nie podano dokładnej definicji tej populacji oraz jej liczebności

Źródło: opracowanie własne

Wykresy *forest plot* wraz ze szczegółowymi wynikami przedstawiono w załączniku 12.1.

## 8.13. Ocena skuteczności prednizonu w monoterapii

Ocenę skuteczności prednizonu stosowanego w monoterapii u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego w fazie łagodnego lub umiarkowanego rzutu choroby przedstawiono na podstawie grup chorych z randomizowanych, niezaślepionych badań: *Baron 1962* oraz *Lennard-Jones 1960*, w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- ⊗ uzyskanie remisji;
- ⊗ nasilenie objawów:
  - ⊗ redukcja nasilenia objawów;
  - ⊗ brak zmian w ocenie nasilenia objawów choroby;
  - ⊗ nasilenie objawów.

W badaniu *Baron 1962* ocenie poddano 3 grupy chorych, którym podawano prednizon w dawkach 20 mg, 40 mg oraz 60 mg, natomiast w badaniu *Lennard-Jones 1960* w dawce 40-60 mg oraz w dawce 60 mg.

### 8.13.1. Remisja

Częstość występowania remisji w badaniach *Baron 1962* oraz *Lennard-Jones 1960* wynosiła odpowiednio około 65% oraz około 60% w grupie prednizonu podawanego w dawkach 40-60 mg w czasie 3-5-tygodniowego leczenia. Natomiast w przypadku chorych otrzymujących prednizon w dawce 20 mg, odsetek ten był ponad dwukrotnie niższy (30%). Należy tu wyraźnie podkreślić, że ze względu na różnice w definicji punktu końcowego, nie można tych wyników porównywać z wynikami dla budezonidu MMX<sup>®</sup>.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela**

**29.**

**Remisja na podstawie badania *Baron 1962* oraz *Lennard-Jones 1960***

Badanie	Okres obserwacji, średnia (zakres)	Podgrupa	Prednizon	
			n (%)	N
<b>Remisja</b>				
<i>Baron 1962</i>	3 tyg.	Prednizon 60 mg	13 (65,0)	20
<i>Baron 1962</i>	5 tyg.	Prednizon 40 mg	13 (65,0)	20
<i>Baron 1962</i>	5 tyg.	Prednizon 20 mg	6 (30,0)	20
<i>Lennard-Jones 1960</i>	3,9 (3; 8) tyg.	Prednizon 60 mg	11 (55,0)	20

Badanie	Okres obserwacji, średnia (zakres)	Podgrupa	Prednizon	
			n (%)	N
<i>Lennard-Jones 1960</i>	3,5 (1, 10) tyg.	Prednizon 40-60 mg	13 (68,4)	19

Źródło: opracowanie własne

## 8.13.2. Nasilenie objawów

### 8.13.2.1. Redukcja nasilenia objawów

Redukcję nasilenia objawów raportowano u 5-30% chorych w badaniu *Baron 1962* oraz u ponad 20% chorych w badaniu *Lennard-Jones 1960*.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 30.**  
**Redukcja nasilenia objawów na podstawie badania *Baron 1962* oraz *Lennard-Jones 1960***

Badanie	Okres obserwacji, średnia (zakres)	Podgrupa	Prednizon	
			n (%)	N
<b>Redukcja nasilenia objawów</b>				
<i>Baron 1962</i>	3 tyg.	Prednizon 60 mg	6 (30,0)*	20
<i>Baron 1962</i>	5 tyg.	Prednizon 40 mg	1 (5,0)	20
<i>Baron 1962</i>	5 tyg.	Prednizon 20 mg	3 (15,0)*	20
<i>Lennard-Jones 1960</i>	9,8 (3; 19) tyg.	Prednizon 60 mg	5 (25,0)	20
<i>Lennard-Jones 1960</i>	11,3 (6; 20) tyg.	Prednizon 40-60 mg	4 (21,1)	19

\*po jednym chorym z grupy przerwało terapię z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych

Źródło: opracowanie własne

### 8.13.2.2. Brak zmian w ocenie nasilenia objawów choroby

Brak zmian w ocenie nasilenia objawów choroby raportowano u 5-25% chorych z badania *Baron 1962* (wyższy odsetek u chorych przyjmujących niższą dawkę prednizonu) oraz u 10-20% chorych z badania *Lennard-Jones 1960*.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.



**Tabela 31.**  
**Brak zmian w ocenie nasilenia objawów choroby na podstawie badania *Baron 1962* oraz *Lennard-Jones 1960***

Badanie	Okres obserwacji, średnia (zakres)	Podgrupa	Prednizon	
			n (%)	N
Brak zmian w ocenie nasilenia objawów choroby				
<i>Baron 1962</i>	3 tyg.	Prednizon 60 mg	1 (5,0)*	20
<i>Baron 1962</i>	5 tyg.	Prednizon 40 mg	3 (15,0)	20
<i>Baron 1962</i>	5 tyg.	Prednizon 20 mg	5 (25,0)*	20
<i>Lennard-Jones 1960</i>	5,5 (5; 6) tyg.	Prednizon 60 mg	4 (20,0)	20
<i>Lennard-Jones 1960</i>	4,0 (3; 5) tyg.	Prednizon 40-60 mg	2 (10,5)	19

\*po jednym chorzy z grupy przerwało terapię z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych  
Źródło: opracowanie własne

### 8.13.2.3. Nasilenie objawów choroby

W badaniu *Baron 1962* nasilenie objawów choroby występowało u wyższego odsetka chorych przyjmujących prednizon w niższej dawce 20 mg (30%) w porównaniu do grupy przyjmującej prednizon w dawce 40 mg (15%) w czasie 5 tygodni leczenia. W grupie prednizonu w dawce 60 mg, nie zaobserwowano żadnego przypadku nasilenia objawów choroby w czasie 3 tygodni leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 32.**  
**Nasilenie objawów choroby na podstawie badania *Baron 1962***

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa	Prednizon	
			n (%)	N
Nasilenie objawów choroby				
<i>Baron 1962</i>	3 tyg.	Prednizon 60 mg	0 (0,0)	20
<i>Baron 1962</i>	5 tyg.	Prednizon 40 mg	3 (15,0)*	20
<i>Baron 1962</i>	5 tyg.	Prednizon 20 mg	6 (30,0)*	20

\*chorzy, którzy zostali wykluczeni z badania w 3. tygodniu lub wcześniej przed zakończeniem badania z powodu nasilenia objawów  
Źródło: opracowanie własne

## 8.14. Ocena skuteczności prednizolonu w monoterapii

Oceny skuteczności prednizolonu podawanego w dawce 20 mg, w monoterapii dokonano na podstawie badania *Truelove 1960* w którym analizowano częstość występowania remisji w czasie 2 tygodni.

### 8.14.1. Remisja

Na podstawie wyników badania *Truelove 1960* uzyskanie remisji raportowano u 35% chorych po 2 tygodniach leczenia prednizolonem w dawce 20 mg. Jak już wcześniej wspomniano, ze względu na różnice w definicji punktu końcowego, nie można tych wyników porównywać z wynikami dla budezonidu MMX<sup>®</sup>.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela**

**33.**

**Remisja na podstawie badania *Truelove 1960***

Badanie	Okres obserwacji	Prednizolon 20 mg	
		n (%)	N
Remisja			
<i>Truelove 1960</i>	2 tyg.	14 (35,0)	40

Źródło: opracowanie własne

## 8.15. Ocena skuteczności terapii skojarzonej budezonidem MMX<sup>®</sup> z mesalazyną, jej analogami bądź azatiopryną

Skuteczność budezonidu MMX<sup>®</sup> w terapii skojarzonej z mesalazyną, jej analogami lub azatiopryną względem placebo (również w skojarzeniu z tymi lekami) została oceniona na podstawie 2-etapowego badania *D'Haens 2010*, po 4 tygodniach trwania leczenia względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ uzyskanie remisji lub redukcji wyniku w skali CAI;
- ⊕ uzyskanie odpowiedzi endoskopowej;
- ⊕ gojenie błony śluzowej;
- ⊕ nasilenie objawów:
  - ⊗ redukcja nasilenia objawów;

- \* brak zmian lub nasilenie objawów.

Ponieważ po 4 tygodniach w grupie placebo zniesione zostało zaślepienie i wszyscy chorzy mogli otrzymywać budezonid MMX<sup>®</sup>, wyniki po 8 tygodniach leczenia przedstawiono jedynie dla grupy B-MMX<sup>®</sup>.

### 8.15.1. Remisja lub redukcja wyniku w skali CAI

Na podstawie wyników badania *D'Haens 2010*, nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do częstości występowania remisji lub redukcji wyniku w skali CAI w grupie B-MMX<sup>®</sup> względem PLC po 4 tygodniach leczenia. Odsetek chorych u których raportowano remisję lub redukcję wyniku w skali CAI w grupie badanej wynosił 47,1% po 4 tygodniach oraz 53,8% po 8 tygodniach leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela**

**34.**

**Remisja lub redukcja wyniku w skali CAI na podstawie badania *D'Haens 2010***

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa	B-MMX <sup>®</sup>		PLC		OR 95% CI	RD 95% CI	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Remisja lub redukcja wyniku w skali CAI</b>									
<i>D'Haens 2010</i>	4 tyg.	≤ 50% lub CAI≤4	8 (47,1)	17	5 (33,3)	15	1,78 (0,42; 7,47)	0,14 (-0,20; 0,47)	NIE
	8 tyg.	≤ 70% lub CAI≤4	7 (53,8)	13	n/d	n/d	n/o	n/o	n/o

Źródło: opracowanie własne

W ocenie aktywności choroby w skali CAI nie wykazano istotnych różnic statystycznie między grupami po 4 tygodniach leczenia. Natomiast w publikacji odnaleziono informację o istotnej zmianie wyniku w skali po 4 oraz 8 tygodniach leczenia względem wartości początkowej w obydwu grupach chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela**

**35.**

**Ocena aktywności choroby w skali CAI na podstawie badania D'Haens 2010**

Badanie	Okres obserwacji	B-MMX <sup>®</sup>		PLC		MD 95% CI	IS
		średnia (SD)	N	średnia (SD)	N		
Wynik aktywności choroby w skali CAI							
D'Haens 2010	Wartość początkowa	7,88 (2,32)	17	7,13 (1,25)	15	0,75 (-0,52; 2,02)	NIE
D'Haens 2010	4 tyg.	4,47 (3,04)*	17	5,33 (2,53)***	15	-0,86 (-2,79; 1,07)	NIE
D'Haens 2010	8 tyg.	4,92 (3,62)**	13	n/d	n/d	n/d	n/d

\*różnica istotna statystycznie (p-wartość<0,0001) względem wartości początkowej  
 \*\*różnica istotna statystycznie (p-wartość=0,0117) względem wartości początkowej  
 \*\*\*różnica istotna statystycznie (p-wartość=0,0923) względem wartości początkowej  
 Źródło: opracowanie własne

### 8.15.2. Odpowiedź endoskopowa

Nie odnotowano istotnych statystycznie zmian między grupami w odniesieniu do zmian w wyniku skali endoskopowej opisaną przez Rachmilewicz po 4 tygodniach leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela**

**36.**

**Ocena w skali zmian endoskopowych opisaną przez Rachmilewicz na podstawie badania D'Haens 2010**

Badanie	Okres obserwacji	B-MMX <sup>®</sup>		PLC		MD 95% CI	IS
		średnia (SD)	N	średnia (SD)	N		
Wynik w skali zmian endoskopowych							
D'Haens 2010	Wartość początkowa	9,06 (1,79)	17	8,53 (2,10)	15	0,53 (-0,83; 1,89)	NIE
D'Haens 2010	4 tyg.	6,44 (3,27)	16	6,33 (2,64)	15	0,11 (-1,98; 2,20)	NIE
D'Haens 2010	8 tyg.	4,90 (4,48)	10	n/d	n/d	n/d	n/d

Źródło: opracowanie własne

### 8.15.3. Gojenie błony śluzowej

Nie odnotowano istotnych statystycznie zmian między grupami w odniesieniu do zmian w wyniku skali histologicznej opisaną przez Saverymuttera oceniającej stan błony śluzowej po 4 tygodniach leczenia. Natomiast, na podstawie informacji odnalezionych w publikacji,

zaobserwowano regenerację śluzówki jelita grubego po 8 tygodniach leczenia budezonidem MMX<sup>®</sup> w dawce 9 mg.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 37.**  
**Wynik w skali zmian histologicznych opisanej przez Saverymuttua na podstawie badania D'Haens 2010**

Badanie	Okres obserwacji	B-MMX <sup>®</sup>		PLC		MD 95% CI	IS
		średnia (SD)	N	średnia (SD)	N		
Wynik w skali zmian histologicznych							
D'Haens 2010	Wartość początkowa	1,82 (0,53)	17	1,67 (1,05)	15	0,15 (-0,44; 0,74)	NIE
D'Haens 2010	4 tyg.	1,69 (0,70)	16	1,80 (0,77)	15	-0,11 (-0,63; 0,41)	NIE
D'Haens 2010	8 tyg.	1,20 (0,79)	10	n/d	n/d	n/d	n/d

Źródło: opracowanie własne

## 8.15.4. Nasilenie objawów

### 8.15.4.1. Redukcja nasilenia objawów

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do częstości występowania redukcji nasilenia objawów w grupie B-MMX<sup>®</sup> względem PLC po 4 tygodniach leczenia. Odsetek chorych, u których raportowano redukcję nasilenia objawów w grupie badanej wynosił odpowiednio 47,1% po 4 tygodniach oraz 23,1% po 8 tygodniach.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 38.**  
**Odpowiedź kliniczna na podstawie badania D'Haens 2010**

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa	B-MMX <sup>®</sup>		PLC		OR 95% CI	RD 95% CI	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Redukcja nasilenia objawów									
D'Haens 2010	4 tyg.	Ogółem	8 (47,1)	17	5 (33,3)	15	1,78 (0,42; 7,47)	0,14 (-0,20; 0,47)	NIE
	8 tyg.	Ogółem	3 (23,1)	13	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d

Źródło: opracowanie własne

### 8.15.4.2. Brak zmian lub nasilenie objawów choroby

Po 4 tygodniach badania, brak zmian lub nasilenie objawów choroby istotnie częściej raportowano w grupie placebo (33,3%) w porównaniu z grupą budezonidu MMX<sup>®</sup> (5,9%).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 39.**  
**Brak zmian lub nasilenie objawów choroby na podstawie badania D’Haens 2010**

Badanie	Okres obserwacji	B-MMX <sup>®</sup>		PLC		OR 95% CI	RD 95% CI	NNT 95% CI	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Brak zmian lub nasilenie objawów</b>									
D’Haens 2010	4 tyg.	1 (5,9)	17	5 (33,3)	15	0,13 (0,01; 1,23)	-0,27 (-0,54; -0,01)	4 (2; 100)	TAK
D’Haens 2010	8 tyg.	3 (23,1)	13	b/d	b/d	n/o	n/o	n/d	n/o

Źródło: opracowanie własne

## 8.16. Ocena skuteczności terapii skojarzonej prednizonem z aminosalicylanami

Oceny skuteczności terapii skojarzonej prednizonem z aminosalicylanami dokonano na podstawie badań *Van Assche 2015* (prednizon 40 mg + mesalazyna lub sulfasalazyna) oraz *Guslandi 1998* (prednizon 30 mg + mesalazyna).

### 8.16.1. Remisja

Natomiast w badaniu *Guslandi 1998* u 88% chorych przyjmujących prednizon w dawce 30 mg odnotowano remisję choroby po 5 tygodniach leczenia, definiowaną jako uzyskanie mniej niż 6 punktów w skali CAI, potwierdzone przez wykonanie badania endoskopowego z wielokrotnym pobraniem bioptatów. Ponieważ definicje remisji znacząco różnią się pomiędzy badaniami, ich wyników nie można ze sobą porównywać.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 40.**  
**Remisja na podstawie badania *Guslandi 1998***

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa	Prednizon	
			n (%)	N
Remisja				
<i>Guslandi 1998</i>	5 tyg.	Prednizon 30 mg	15 (88,2)	17

Źródło: opracowanie własne

#### 8.16.1.1. Remisja kliniczna

W badaniu *Van Assche 2015* remisję kliniczną, rozumiana jako uzyskanie maksymalnie 1 punktu w skali DAI po 4 tygodniach leczenia zaobserwowano u 21,8 chorych.

Dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 41.**  
**Remisja kliniczna na podstawie badania *Van Assche 2015***

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa	Prednizon	
			n (%)	N
Remisja kliniczna				
<i>Van Assche 2015</i>	4 tyg.	Prednizon 40 mg	31 (21,8)	142

Źródło: opracowanie własne

#### 8.16.1.2. Remisa endoskopowa

Wyniki skali endoskopowej z badania *Van Assche 2015* wskazały, że po 4 tygodniach leczenia znacząco wzrósł odsetek chorych z remisją endoskopową (z 0 do 21,5%).

Dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 42.**  
**Remisja w skali endoskopowej na podstawie badania *Van Assche 2015***

Badanie	Okres obserwacji	Prednizon 40 mg			
		Wartość początkowa, n (%)	N	Wartość końcowa, n (%)	N
Remisja w skali endoskopowej					
<i>Van Assche 2015</i>	4 tyg.	0 (0,0)	142	29 (21,5)	135

Źródło: opracowanie własne

#### 8.16.2. Odpowiedź na leczenie

### 8.16.2.1. Odpowiedź kliniczna

Odpowiedź na leczenie, czyli uzyskanie mniej niż 3 punktów w skali DAI lub zmniejszenie wyniku w tej skali o co najmniej 3 punkty (u chorych z wartością początkową 7-9) uzyskało 63,4% chorych z badania *Van Assche 2015*. Z kolei odpowiedź kliniczną bez wystąpienia zdarzeń niepożądanych specyficznych dla glikokortykosteroidów odnotowano u 23,9%.

Poniższa tabela prezentuje omawiany wynik.

**Tabela 43.**  
**Odpowiedź na leczenie na podstawie badania *Van Assche 2015***

Badanie	Okres obserwacji	Prednizon 40 mg	
		n (%)	N
<b>Odpowiedź kliniczna</b>			
<i>Van Assche 2015</i>	4 tyg.	90 (63,4)	142
<b>Odpowiedź kliniczna bez wystąpienia zdarzeń niepożądanych specyficznych dla glikokortykosteroidów</b>			
<i>Van Assche 2015</i>	4 tyg.	34 (23,9)	142

Źródło: opracowanie własne

### 8.16.2.2. Odpowiedź endoskopowa

Wyniki skali endoskopowej wskazały, że po 4 tygodniach leczenia znacząco zmalał odsetek chorych z ciężkim lub umiarkowanym nasileniem objawów, wzrósł natomiast odsetek chorych z łagodnym nasileniem objawów lub remisją endoskopową.

Dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 44.**  
**Wynik w skali endoskopowej na podstawie badania *Van Assche 2015***

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa	Prednizon 40 mg			
			Wartość początkowa, n (%)	N	Wartość końcowa, n (%)	N
<b>Wynik w skali endoskopowej</b>						
<i>Van Assche 2015</i>	4 tyg.	Nasilenie ciężkie	14 (9,9)	142	2 (1,5)	135
		Nasilenie umiarkowane	90 (63,4)	142	23 (17,0)	135
		Nasilenie łagodne	38 (26,8)	142	81 (60,0)	135

Źródło: opracowanie własne



Wyniki w skalach DAI i CAI zmniejszyły się znacznie po 4 i 8 tygodniach leczenia u chorych z badania *Van Assche 2015*. W przypadku skali DAI podano nawet, że zmiana ta była statystycznie istotna.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela**

**45.**

**Wynik w skali DAI i CAI na podstawie badania *Van Assche 2015***

Badanie	Okres obserwacji	Prednizon 40 mg				
		Wartość początkowa, średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	Zmiana wyniku, średnia (SD)	Istotność statystyczna	N
Wynik w skali DAI						
<i>Van Assche 2015</i>	4 tyg.	6,81 (1,58)	3,10 (2,03)	-3,71 (2,11)	TAK p<0,001	142
Wynik w skali CAI						
<i>Van Assche 2015</i>	4 tyg.	5,72 (2,16)	b/d	-3,60 (b/d)	b/d	142
	8 tyg.	5,72 (2,16)	b/d	-4,32 (b/d)	b/d	142

Źródło: opracowanie własne

### 8.16.3. Zawartość krwi w stolcu

W badaniu *Van Assche 2015*, po 4 i po 8 tygodniach leczenia znacznie zmniejszył się odsetek chorych ze znaczną lub niewielką ilością krwi w stolcu, a u zdecydowanej większości (77,2%) chorych odnotowano brak krwi w stolcu.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela**

**46.**

**Zawartość krwi w stolcu na podstawie badania *Van Assche 2015***

Badanie	Podgrupa	Prednizon 40 mg					
		Wartość początkowa, n (%)	N	Wartość po 4 tyg., n (%)	N	Wartość po 8 tyg., n (%)	N
Zawartość krwi w stolcu							
<i>Van Assche 2015</i>	Znaczna	32 (22,5)	142	2 (1,5)	135	1 (0,8)	132
	Niewielka	110 (77,5)	142	59 (43,7)	135	29 (22,0)	132
	Brak	0 (0,0)	142	74 (54,8)	135	102 (77,2)	132

Źródło: opracowanie własne

## 8.17. Ocena skuteczności terapii skojarzonej prednizolonem z aminosalicylanami

Oceny skuteczności terapii skojarzonej prednizolonem z mesalazyną dokonano na podstawie 3 badań: randomizowanego, niezaślepionego badania *Bossa 2008*, oraz 2 badań randomizowanych, podwójnie zaślepionych: *Rhodes 2008* oraz *Lofberg 1996*, na podstawie których dokonano analizy punktów końcowych dotyczących:

- ⊕ uzyskania remisji:
  - ⊗ uzyskanie remisji klinicznej;
  - ⊗ uzyskanie remisji endoskopowej;
  - ⊗ uzyskanie remisji histologicznej;
- ⊕ uzyskania remisji lub odpowiedzi na leczenie;
- ⊕ uzyskania odpowiedzi endoskopowej;
- ⊕ gojenia błony śluzowej;
- ⊕ nasilenia objawów:
  - ⊗ niepowodzenie leczenia;
  - ⊗ nasilenie objawów choroby w skali VAS.

W badaniu *Bossa 1960* w grupie badanej prednizolon podawano w dawce 0,5 mg/kg mc, w natomiast w badaniach *Rhodes 2008* oraz *Lofberg 1996* w dawce 40 mg.

### 8.17.1. Remisja

#### 8.17.1.1. Remisja kliniczna

W badaniu *Bossa 2008* odsetek chorych, którzy uzyskali remisję kliniczną wynosił 50% po 4 tygodniach oraz 80% po 8 tygodniach. Natomiast w badaniu *Rhodes 2008*, po 8 tygodniach leczenia remisję raportowano u 40,7% chorych. Różnice między badaniami mogły wynikać z odmiennych definicji punktu końcowego, a także ze znaczącej różnicy w liczebności grup.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela**

**47.**

**Remisja kliniczna na podstawie badania *Bossa 2008* oraz *Rhodes 2008***

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa	Prednizolon	
			n (%)	N
<b>Remisja kliniczna</b>				
<i>Bossa 2008</i>	4 tyg.	Prednizolon 0,5 mg/kg mc	5 (50,0)	10
<i>Bossa 2008</i>	8 tyg.	Prednizolon 0,5 mg/kg mc	8 (80,0)	10
<i>Rhodes 2008</i>	8 tyg.	Prednizolon 40 mg	24 (40,7)	59

Źródło: opracowanie własne

Według informacji zawartej w badaniu *Bossa 2008*, wynik w skali Powella-Tucka istotnie statystycznie zmniejszył się po 8 tygodniach terapii prednizolonem względem wartości początkowej (średnia zmiana o 6,1 punktów). W badaniu *Rhodes 2008*, zmiana ta wynosiła 5,3 punktu oraz 4,8 punktu odpowiednio po 4 i po 8 tygodniach trwania badania. Niższy wynik w skali świadczy o mniejszej aktywności choroby.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela**

**48.**

**Ocena aktywności choroby w skali Powella-Tucka na podstawie badania *Bossa 2008* oraz *Rhodes 2008***

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa	Wartość początkowa, średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	Zmiana wyniku, średnia (SD)	N
<b>Wynik w skali Powella-Tucka</b>						
<i>Rhodes 2008</i>	4 tyg.	Prednizolon 40 mg	8,7 (2,9)	3,4 (2,9)	-5,3 (n/o)	59
<i>Bossa 2008</i>	8 tyg.	Prednizolon 0,5 mg/kg mc	10,9 (0,7)	4,8 (3,0)	-6,1 (2,9)*	10
<i>Rhodes 2008</i>	8 tyg.	Prednizolon 40 mg	8,7 (2,9)	3,9 (3,5)	-4,8 (n/o)	59

\*różnica istotna statystycznie (p-wartość=0,0001) wartości końcowej względem wartości początkowej  
Źródło: opracowanie własne

**8.17.1.2. Remisja endoskopowa**

Uzyskanie remisji endoskopowej w badaniu *Lofberg 1996*, po 4 tygodniach leczenia raportowano u 16,7% chorych, natomiast w badaniu *Bossa 2008* po 8 tygodniach leczenia u 80% chorych. Różnice między badaniami mogły wynikać z odmiennych definicji punktu końcowego (bardziej restrykcyjne podejście w badaniu *Lofberg 1996*).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 49.**  
**Remisja endoskopowa na podstawie badania *Bossa 2008* oraz *Lofberg 1996***

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa	Prednizolon	
			n (%)	N
Remisja endoskopowa				
<i>Lofberg 1996</i>	4 tyg.	Prednizolon 40 mg	6 (16,7)	36
<i>Bossa 2008</i>	8 tyg.	Prednizolon 0,5 mg/kg mc	8 (80,0)	10

Źródło: opracowanie własne

### 8.17.1.3. Remisja histologiczna

Na podstawie badania *Lofberg 1996*, stwierdzono iż odsetek chorych u których raportowano wystąpienie remisji histologicznej wynosił 16,7% po 4 tygodniach leczenia prednizolonem.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 50.**  
**Remisja histologiczna na podstawie badania *Lofberg 1996***

Badanie	Okres obserwacji	Prednizolon 40 mg	
		n (%)	N
Remisja histologiczna			
<i>Lofberg 1996</i>	4 tyg.	6 (16,7)	36

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie informacji zawartej w badaniu *Lofberg 1996* stwierdzono, że wynik w skali histologicznej w grupie prednizolonu istotnie zmniejszył się w porównaniu do wartości początkowej (zmiana wynosiła 1,95 punktu). Ponadto lepsze efekty terapeutyczne stwierdzono w przypadku zmian w obrębie okrężnicy zstępującej, esicy oraz odbytnicy po 4 tygodniach leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela** **51.**  
**Ocena zmian histologicznych w skali histologicznej na podstawie badania Lofberg 1996**

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa	Prednizolon			N
			Wartość początkowa, średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	Zmiana wyniku, średnia (SD)	
Wynik w skali histologicznej						
Lofberg 1996	9 tyg.	Ogółem	4,13 (0,6)*	2,18 (1,26)*	-1,95 (n/o)**	36
Wynik w skali histologicznej – wg obszaru jelita grubego						
Lofberg 1996	9 tyg.	Odbytnica	b/d	b/d	-1,17	36
		Esica	b/d	b/d	-1,43	36
		Okreźnica zstępująca	b/d	b/d	-1,03	36
		Okreźnica poprzeczna	b/d	b/d	-0,42	36
		Okreźnica wstępująca	b/d	b/d	-0,38	36

\*dane odczytane z wykresu

\*\*na podstawie informacji zawartej w publikacji, zmiana wyniku w skali istotna statystycznie

Źródło: opracowanie własne

### 8.17.2. Remisja lub odpowiedź na leczenie

W badaniu *Rhodes 2008* odsetek chorych, którzy uzyskali remisję lub poprawę stanu zdrowia w ocenie lekarza wynosił 76,3% chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela** **52.**  
**Remisja lub poprawa stanu zdrowia w ocenie lekarza na podstawie badania Rhodes 2008**

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa	Prednizolon	
			n (%)	N
Remisja lub poprawa stanu zdrowia w ocenie lekarza				
Rhodes 2008	8 tyg.	Prednizolon 40 mg	45 (76,3)	59

Źródło: opracowanie własne

### 8.17.3. Odpowiedź na leczenie

#### 8.17.3.1. Odpowiedź endoskopowa

W badaniu *Lofberg 1996* analizowano częstość występowania odpowiedzi endoskopowej u chorych, która wynosiła 69,4% po 8 tygodniach podawania prednizolonu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 53.**  
**Odpowiedź endoskopowa na podstawie badania Lofberg 1996**

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa	Prednizolon	
			n (%)	N
<b>Odpowiedź endoskopowa</b>				
<i>Lofberg 1996</i>	4 tyg.	Prednizolon 40 mg	25 (69,4)	36

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Bossa 2008* podano iż zmiana wyniku w skali Barona była istotna statystycznie w czasie 8 tygodni trwania badania i wynosiła 1,1 punktu. W badaniu *Lofberg 1996* zmiana wyniku w skali endoskopowej wynosiła 1,36 punktu (większa amiana w zakresie odbytnicy i esicy niż dla okrężnicy). W obu przypadkach zmiana wyniku w skali świadczy o poprawie stanu chorego. Dodatkowo w publikacji tej odnaleziono informację, iż istotnie lepszą odpowiedź endoskopową raportowano u chorych obecnie palących w porównaniu do chorych niepalących lub palących w przeszłości ( $p < 0,01$ ).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 54.**  
**Ocena zmian endoskopowych w skali endoskopowej na podstawie badania Bossa 2008 oraz Lofberg 1996**

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa	Prednizolon			N
			Wartość początkowa, średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	Zmiana wyniku, średnia (SD)	
<b>Wynik w skali Barona</b>						
<i>Bossa 2008</i>	8 tyg.	Ogółem	2,2 (0,4)	1,1 (0,6)	-1,1 (0,5)*	10
<b>Wynik w skali endoskopowej</b>						
<i>Lofberg 1996</i>	9 tyg.	Ogółem	2,59 (0,11)**	1,23 (0,19)**	-1,36 (n/o)	36
<b>Wynik w skali endoskopowej – wg obszaru jelita grubego</b>						
<i>Lofberg 1996</i>	9 tyg.	Odrytnica	b/d	b/d	-1,15	36
		Esica	b/d	b/d	-1,40	36
		Okrężnica zstępująca	b/d	b/d	-0,91	36
		Okrężnica poprzeczna	b/d	b/d	-0,50	36
		Okrężnica wstępująca	b/d	b/d	-0,71	36
<b>Wynik w skali endoskopowej – wg statusu palenia tytoniu</b>						
<i>Lofberg 1996</i>	9 tyg.	Niepalący	b/d	b/d	-0,9 (n/o)	20

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa	Prednizolon			N
			Wartość początkowa, średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	Zmiana wyniku, średnia (SD)	
<i>Lofberg 1996</i>	9 tyg.	Pałacy w przeszłości	b/d	b/d	-0,9 (n/o)	10
<i>Lofberg 1996</i>	9 tyg.	Obecnie pałacy	b/d	b/d	-1,8 (n/o)***	6

\*różnica istotna statystycznie ( $p=0,0001$ ) między wartością początkową a wartością końcową

\*\*dane odczytane z wykresu

\*\*\*różnica istotna statystycznie ( $p$ -wartość $<0,01$ ) zmiany wyniku do chorych pałących względem chorych niepałących lub pałących w przeszłości

Źródło: opracowanie własne

### 8.17.3.2. Niepowodzenie leczenia

W badaniu *Rhodes 2008* u 16,9% chorych którym podawano prednizolon w dawce 40 mg przez 8 tygodni stwierdzono niepowodzenie leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela**

**55.**

**Niepowodzenie leczenia na podstawie badania *Rhodes 2008***

Badanie	Okres obserwacji	Prednizolon 40 mg	
		n (%)	N
Niepowodzenia leczenia			
<i>Rhodes 2008</i>	8 tyg.	10 (16,9)	59

Źródło: opracowanie własne

### 8.17.4. Gojenie błony śluzowej

Gojenie się błony śluzowej raportowano u 86,8% chorych z badania *Rhodes 2008* po 8 tygodniach leczenia oraz u 61,1% chorych z badania *Lofberg 1996* po 4 tygodniach leczenia prednizolonem.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela**

**56.**

**Gojenie błony śluzowej na podstawie badania *Rhodes 2008* oraz *Lofberg 1996***

Badanie	Okres obserwacji	Prednizolon 40 mg	
		n (%)	N
Gojenie błony śluzowej			
<i>Lofberg 1996</i>	4 tyg.	22 (61,1)	36
<i>Rhodes 2008</i>	8 tyg.	33 (86,8)	38

Źródło: opracowanie własne

## 8.17.5. Nasilenie objawów

### 8.17.5.1. Nasilenie objawów choroby w skali VAS

W czasie 4 i 8 tygodni leczenia prednizolonem w badaniu *Rhodes 2008*, zmiana wyniku w skali VAS dotycząca nasilenia objawów choroby wynosiła odpowiednio 2,8 i 3,2 punkty. Ponieważ skala była skonstruowana w ten sposób, że 0 oznacza największe możliwe nasilenie objawów (najgorsze samopoczucie), a 10 – brak objawów (najlepsze samopoczucie), wynik ten świadczy na korzyść prednizonu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 57.**  
**Nasilenie objawów choroby w skali VAS według oceny chorego na podstawie badania *Rhodes 2008***

Badanie	Okres obserwacji	Prednizolon 40 mg			N
		Wartość początkowa, średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	Zmiana wyniku, średnia (SD)	
<b>Nasilenie objawów choroby w skali VAS</b>					
<i>Rhodes 2008</i>	4 tyg.	3,7 (2,0)*	6,5 (2,6)*	2,8 (n/o)	59
	8 tyg.	3,7 (2,0)	6,9 (3,1)	3,2 (n/o)	59

\*dane odczytane z wykresu  
Źródło: opracowanie własne

## 8.18. Podsumowanie oceny skuteczności

Skuteczność budezonidu MMX<sup>®</sup> w dawce 9 mg/dobę oceniono w porównaniu do placebo na podstawie badań randomizowanych *CORE I* i *CORE II*. Podobną analizę wykonano na podstawie badania *D'Haens 2010*, w którym chorzy przyjmowali budezonid MMX<sup>®</sup> lub placebo w skojarzeniu z mesalazyną, jej analogami lub azatiopryną.

Nie odnaleziono żadnych badań umożliwiających wykonanie porównań bezpośrednich lub pośrednich z komparatorami. Do analizy włączono zatem badania, z których możliwe było wyodrębnienie wyników dla co najmniej jednej grupy chorych, przyjmujących prednizon lub prednizolon, w monoterapii bądź w skojarzeniu z mesalazyną lub jej analogami (badania *Baron 1962*, *Lennard-Jones 1960*, *Van Assche 2015*, *Guslandi 1998*, *Truelove 1960*, *Bossa 2008*, *Rhodes 2008* oraz *Löfberg 2006*). Dla metyloprednizolonu nie odnaleziono żadnych doniesień naukowych dla populacji docelowej.



Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności oceniono według zaleceń GRADE [14].

Waga analizowanych punktów końcowych została oceniona jako krytyczna dla remisji i odpowiedzi klinicznej, we wszystkich tych badaniach, gdzie definicja tych punktów obejmowała spadek nasilenia objawów, gdyż wiąże się to z poprawą samopoczucia chorego i wpływa na jakość życia [19]. Dla pozostałych punktów końcowych wagę oceniono na wysoką, ponieważ są świadczą one także o skuteczności leczenia.

Natomiast jakość tych danych uznano:

- ⊗ w przypadku badań *CORE I*, *CORE II* i *D'Haens 2010* jako średnią, ponieważ są to badania randomizowane o wysokiej wiarygodności, jednak w niniejszym raporcie analizowano porównanie z placebo, które nie jest komparatorem. Wyjątek stanowią dane dotyczące gojenia błony śluzowej w badaniach *CORE I* i *CORE II*, ponieważ wyniki tych badań wykazały heterogeniczność podczas przeprowadzania metaanalizy (jakość niska);
- ⊗ w przypadku wyników dotyczących jednej grupy chorych (8-tygodniowego okresu leczenia) badania *D'Haens 2010* oraz w przypadku pozostałych badań jako bardzo niską, z powodu włączenia do analizy danych dla jednej grupy chorych.

Porównanie budezonidu MMX<sup>®</sup> względem placebo w okresie 8 tygodni leczenia wykazało istotną statystycznie różnicę w częstości występowania remisji, odpowiedzi endoskopowej i ustąpienia objawów, na korzyść budezonidu MMX<sup>®</sup>. Można zatem wnioskować, że budezonid MMX<sup>®</sup> jest skuteczną opcją terapeutyczną. W przypadku badania *D'Haens 2010*, w którym wszyscy chorzy oprócz budezonidu MMX<sup>®</sup> lub placebo przyjmowali mesalazynę, jej analogi lub azatioprynę, istotną statystycznie różnicę wykazano jedynie w przypadku braku zmian lub nasilenia objawów (występowały rzadziej w grupie badanej). Z powodu konstrukcji badania (cross-over po 4 tygodniach leczenia) nie można przeprowadzić wnioskowania dla porównania budezonidu MMX<sup>®</sup> względem placebo dla pełnego, 8-tygodniowego okresu leczenia.

Z powodu znaczących rozbieżności w definicjach punktów końcowych oraz okresów leczenia i obserwacji, niemożliwe było wykonanie porównania skuteczności interwencji badanej i komparatorów. Zestawienie tych wyników byłoby wysoce nieadekwatne i prowadziłoby do błędnych wniosków. Jediną konkluzją, jaką można wysnuć na podstawie badań włączonych do analizy jest stwierdzenie, że zarówno budezonid MMX<sup>®</sup>, jak i prednizon oraz prednizolon są opcjami skutecznymi, pozwalającymi na osiągnięcie remisji lub odpowiedzi klinicznej,

endoskopowej lub histologicznej u większości chorych. W przypadku budezonidu MMX<sup>®</sup> wniosek ten jest oparty również o porównanie z placebo, względem którego wykazano znaczną przewagę w efektywności leczenia (duża siła interwencji). Zatem, biorąc pod uwagę powyższe oraz fakt, że wytyczne zagraniczne i polskie traktują leki steroidowe jako grupę leków stosowanych zamiennie i nie wyróżniają żadnego z nich jako bardziej skutecznego, zasadne wydaje się uznanie, że skuteczność budezonidu MMX<sup>®</sup> oraz komparatorów jest porównywalna.

[Redacted text block]

Z powodu braku możliwości porównywania wyników z badań dla budezonidu MMX<sup>®</sup> i dla komparatorów, w poniższej tabeli podsumowującej przedstawiono jedynie wyniki dla porównania budezonidu MMX<sup>®</sup> z placebo.

**Tabela**

**58.**

**Podsumowanie skuteczności dla porównania budezonidu MMX<sup>®</sup> względem placebo**

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla B-MMX <sup>®</sup> (przewaga B-MMX <sup>®</sup> )		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla B-MMX <sup>®</sup> (przewaga placebo)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)		
<b>Badania CORE I i CORE II – budezonid MMX<sup>®</sup> vs placebo</b> Wyniki po 8 tygodniach leczenia									
Remisja – populacja mITT	2 (H)	OR=3,29 (1,71; 6,36)	RD=0,12 (0,06; 0,17) NNT=9 (6; 17)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Krytyczna
Remisja – populacja ITT	2 (H)	OR=3,64 (1,89; 6,98)	RD=0,11 (0,06; 0,16) NNT=10 (7; 17)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Krytyczna
Remisja – podgrupy wg rozległości zmian chorobowych: zapalenie esicy	1	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=2,22 (0,65; 7,55)	RD=0,11 (-0,06; 0,29)	Średnia	Krytyczna
Remisja – podgrupy wg rozległości zmian chorobowych: postać lewostronna	1	OR=7,27 (1,45; 36,47)	RD=0,25 (0,07; 0,43) NNT=4 (3; 15)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla B-MMX <sup>®</sup> (przewaga B-MMX <sup>®</sup> )		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla B-MMX <sup>®</sup> (przewaga placebo)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)		
Remisja – podgrupy wg rozległości zmian chorobowych: postać rozległa	1	n/	n/d	n/d	n/d	OR=1,46 (0,25; 8,40)	RD=0,02 (-0,07; 0,12)	Średnia	Krytyczna
Odpowiedź kliniczna – populacja mITT	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,48 (0,99; 2,21)	RD=0,09 (-0,00; 0,17)	Średnia	Krytyczna
Odpowiedź endoskopowa – populacja mITT	2 (H)	OR=1,50 (1,02; 2,22)	RD=0,09 (0,00; 0,18) NNT=12 (6; n/o)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
Gojenie błony śluzowej (0-1 punktu w skali oceny histologicznej Saverymuttua)	2 (nH)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,32 (0,30; 5,86)	RD=0,03 (-0,09; 0,16)	Niska	Wysoka
Gojenie błony śluzowej (0 punktów w podskali UCDAI dotyczącej wyglądu śluzówki) – podgrupy wg rozległości zmian chorobowych: zapalenie esicy	1	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,97 (0,69; 5,67)	RD=0,13 (-0,07; 0,33)	Średnia	Wysoka

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla B-MMX <sup>®</sup> (przewaga B-MMX <sup>®</sup> )		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla B-MMX <sup>®</sup> (przewaga placebo)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)		
Gojenie błony śluzowej (0 punktów w podskali UCDAI dotyczącej wyglądu śluzówki) – podgrupy wg rozległości zmian chorobowych: postać lewostronna	1	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,90 (0,67; 5,37)	RD=0,14 (-0,08; 0,37)	Średnia	Wysoka
Gojenie błony śluzowej (0 punktów w podskali UCDAI dotyczącej wyglądu śluzówki) – podgrupy wg rozległości zmian chorobowych: postać rozległa	1	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,72 (0,49; 6,05)	RD=0,06 (-0,07; 0,19)	Średnia	Wysoka
Ustąpienie objawów – populacja mITT	2 (H)	OR=2,18 (1,34; 3,55)	RD=0,12 (0,05; 0,20) NNT=9 (5; 20)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Krytyczna
<b>Badanie D'Haens 2010 – budezonid MMX<sup>®</sup> vs placebo, w obu grupach leczenie skojarzone mesalazyną, jej analogami lub azatiopryną Wyniki po 4 tygodniach leczenia</b>									
Remisja lub redukcja wyniku w skali CAI: ≤ 50% lub CAI ≤ 4.	1	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,78 (0,42; 7,47)	RD=0,14 (-0,20; 0,47)	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla B-MMX <sup>®</sup> (przewaga B-MMX <sup>®</sup> )		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla B-MMX <sup>®</sup> (przewaga placebo)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)		
Wynik aktywności choroby w skali CAI	1	n/d	n/d	n/d	n/d	MD=-0,86 (-2,78; 1,06)	n/d	Średnia	Wysoka
Wynik w skali zmian endoskopowych	1	n/d	n/d	n/d	n/d	MD=0,11 (-1,98; 2,20)	n/d	Średnia	Wysoka
Wynik w skali zmian histologicznych	1	n/d	n/d	n/d	n/d	MD=-0,11 (-0,63; 0,41)	n/d	Średnia	Wysoka
Redukcja nasilenia objawów	1	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,78 (0,42; 7,47)	RD=0,14 (-0,20; 0,47)	Średnia	Krytyczna
Brak zmian lub nasilenie objawów	1	OR=0,13 (0,01; 1,23)	RD=-0,27 (-0,54; -0,01) NNT=4 (2; 100)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Krytyczna

\*H oznacza homogeniczność wyników, nH oznacza brak homogeniczności wyników

Źródło: opracowanie własne

---

## 8.19. Ocena bezpieczeństwa budezonidu MMX<sup>®</sup>

Według Cochrane Handbook [16] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Podobnie jak w przypadku oceny skuteczności, analizę bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie porównania budezonidu MMX<sup>®</sup> z placebo (metaanaliza badań *CORE I* oraz *CORE II*) oraz na podstawie wyników z grupy badanej z badania *D'Haens 2010* (w badaniu nie przedstawiono wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa dla grupy placebo). Przedstawiono również wyniki z pojedynczych grup z badań dla komparatorów w oddzielnych podrozdziałach, w podziale na interwencję (prednizolon lub prednizon) oraz obecność leczenia skojarzonego (komparator w monoterapii do porównania z wynikami badań *CORE I* oraz *CORE II* oraz leczenie w skojarzeniu z aminosalicylanami do porównania z wynikami badania *D'Haens 2010*).

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano parametr OR i RD, a gdy parametr RD był istotny statystycznie również NNT lub NNH. Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności.

W przypadku gdy wartość OR wynosi więcej niż 1, a przedział ufności nie zawiera 1 wskazuje to na istotną statystycznie różnicę (częstsze występowanie zdarzeń w grupie badanej).

Przykładowo, dla punktu końcowego obniżenie poziomu kortyzolu we krwi w czasie 8 tygodni leczenia, wartość parametru OR wyniosła 7,40 (95% CI: 0,90; 61,08), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej budezonidem MMX<sup>®</sup> jest 7,4 razy większa w porównaniu do grupy kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta nie jest istotna statystycznie.

Wartość parametru RD wyniosła 0,05 (95% CI: 0,005; 0,09) co oznacza że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 5% większe w grupie B-MMX<sup>®</sup> w porównaniu do grupy PLC. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

---

---

Wartość parametru NNH dla tego punktu końcowego wyniosła 20 (95% CI: 11; 200). Oznacza to, że poddanie 20 chorych terapii budezonidem MMX<sup>®</sup> zamiast placebo, wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego przypadku obniżenia poziomu kortyzolu we krwi w czasie 8 tygodni.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów OR, RD, NNT, NNH zamieszczono w rozdziale 8.8.

---



## 8.20. Ocena bezpieczeństwa budezonidu MMX<sup>®</sup> w monoterapii względem placebo

W badaniu *CORE I* i *CORE II* w ciągu 8-tygodniowego okresu obserwacji oceniano:

- ⊗ częstość występowania działań niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych raportowane u co najmniej 5% chorych w jednej z grup z badania;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych specyficznych dla glikokortykosteroidów.

W badaniu *CORE I* u większości chorych raportowane zdarzenia niepożądane miały charakter łagodny lub umiarkowany oraz w opinii badaczy, nie były związane z leczeniem.

### 8.20.1. Działania niepożądane

Na podstawie metaanalizy badań *CORE I* oraz *CORE II*, nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania działań niepożądanych ogółem (około 27% chorych z grupy B-MMX<sup>®</sup> oraz około 25% chorych z grupy PLC) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (pojedyncze przypadki w grupie badanej).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 59.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badań *CORE I* i *CORE II***

Badanie	Okres obserwacji, mediana	Punkt końcowy	B-MMX <sup>®</sup>		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Działania niepożądane ogółem</b>									
<i>CORE I</i>	8 tyg.	Ogółem	36 (28,3)	127	34 (26,4)	129	1,10 (0,74; 1,63)	0,02 (-0,06; 0,09)	NIE
<i>CORE II</i>	8 tyg.		33 (25,8)	128	31 (24,0)	129			
<b>Ciężkie działania niepożądane</b>									
<i>CORE I</i>	8 tyg.	Ogółem	1 (0,8)	127	0 (0,0)	129	PetoOR=7,48 (0,47; 119,54)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
<i>CORE II</i>	8 tyg.		1 (0,8)	128	0 (0,0)	129			

Źródło: opracowanie własne

Wykresy *forest plot*, zawierające także wyniki każdego z metaanalizowanych badań przedstawiono w załączniku 12.1.

## 8.20.2. Zdarzenia niepożądane

Na podstawie wyników badania *CORE II*, w grupie badanej w porównaniu do grupy placebo istotnie częściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym było występowanie zmniejszenia poziomu kortyzolu we krwi. W odniesieniu do pozostałych zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia, zdarzeń w podziale na ich ciężkość oraz w podziale na układy i narządy nie wykazano różnic istotnych statystycznie między grupami w czasie 8 tygodni trwania badania. Natomiast w przypadku bólu głowy, w badaniu *CORE I* stwierdzono istotnie wyższy odsetek występowania tego zdarzenia u chorych w grupie PLC, natomiast w badaniu *CORE II* istotnie częściej to zdarzenie raportowano w grupie B-MMX<sup>®</sup>, wynik metaanalizy był nieistotny statystycznie. W odniesieniu do niektórych zdarzeń niepożądanych zaobserwowano, iż stosunek ich występowania w grupie badanej do grupy kontrolnej był odmienny w obu badaniach (np. w badaniu *CORE I* zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu występowały częściej w grupie kontrolnej, natomiast w badaniu *CORE II* częściej występowały w grupie badanej).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 60.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań *CORE I* i *CORE II***

Badanie	Okres obserwacji, mediana	Punkt końcowy	B-MMX <sup>®</sup>		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zdarzenia niepożądane</b>										
<i>CORE I</i>	8 tyg.	Ogółem	73 (57,5)	127	81 (62,8)	129	1,12 (0,58; 2,18)	0,03 (-0,13; 0,19)	n/d	NIE
<i>CORE II</i>	8 tyg.		71 (55,5)	128	57 (44,2)	129				
<i>CORE I</i>	8 tyg.	O łagodnym nasileniu	30 (23,6)	127	31 (24,0)	129	1,23 (0,80; 1,89)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	NIE
<i>CORE II</i>	8 tyg.		27 (21,1)	128	18 (14,0)	129				
<i>CORE I</i>	8 tyg.	O umiarkowanym nasileniu	35 (27,6)	127	34 (26,4)	129	1,04 (0,70; 1,54)	0,01 (-0,07; 0,08)	n/d	NIE
<i>CORE II</i>	8 tyg.		32 (25,0)	128	32 (24,8)	129				
<i>CORE I</i>	8 tyg.	O ciężkim nasileniu	8 (6,3)	127	16 (12,4)	129	1,07 (0,21; 5,60)	-0,00 (-0,12; 0,11)	n/d	NIE
<i>CORE II</i>	8 tyg.		12 (9,4)	128	5 (3,9)	129				

Badanie	Okres obserwacji, mediana	Punkt końcowy	B-MMX <sup>®</sup>		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
CORE I	8 tyg.	Ciężkie	3 (2,4)	127	3 (2,3)	129	0,88 (0,31; 2,47)	-0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
CORE II	8 tyg.		4 (3,1)	128	5 (3,9)	129				
CORE I	8 tyg.	Prowadzące do przerwania leczenia	15 (11,8)	127	24 (18,6)	129	0,89 (0,40; 2,00)	-0,01 (-0,12; 0,09)	n/d	NIE
CORE II	8 tyg.		24 (18,8)	128	19 (14,7)	129				
CORE I	8 tyg.	Ciężkie, prowadzące do przerwania leczenia	2 (1,6)	127	2 (1,6)	129	1,53 (0,43; 5,48)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
CORE II	8 tyg.		4 (3,1)	128	2 (1,6)	129				
<b>Zaburzenia psychiczne</b>										
CORE I	8 tyg.	Bezsenna	5 (3,9)	127	9 (7,0)	129	0,55 (0,18; 1,68)	-0,03 (-0,09; 0,03)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>										
CORE I	8 tyg.	Ból głowy	8 (6,3)	127	19 (14,7)	129	1,08 (0,15; 7,88)	0,01 (-0,17; 0,19)	n/d	NIE
CORE II	8 tyg.		21 (16,4)	128	8 (6,2)	129				
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>										
CORE II	8 tyg.	Zapalenie nosogardzieli	1 (0,8)	128	2 (1,6)	129	0,50 (0,04; 5,58)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>										
CORE I	8 tyg.	WZJG	14 (11,0)	127	21 (16,3)	129	0,95 (0,44; 2,06)	-0,01 (-0,10; 0,08)	n/d	NIE
CORE II	8 tyg.		20 (15,6)	128	15 (11,6)	129				
CORE I	8 tyg.	Nudności	5 (3,9)	127	8 (6,2)	129	1,26 (0,29; 5,52)	0,01 (-0,05; 0,07)	n/d	NIE
CORE II	8 tyg.		8 (6,3)	128	3 (2,3)	129				
CORE I	8 tyg.	Ból brzucha	6 (4,7)	127	8 (6,2)	129	0,59 (0,25; 1,38)	-0,02 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE
CORE II	8 tyg.		3 (2,3)	128	7 (5,4)	129				
CORE I	8 tyg.	Biegunka	2 (1,6)	127	7 (5,4)	129	0,28 (0,06; 1,37)	-0,04 (-0,08; 0,01)	n/d	NIE
CORE I	8 tyg.	Gazy jelitowe	1 (0,8)	127	2 (1,6)	129	1,22 (0,37; 4,05)	0,00 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
CORE II	8 tyg.		5 (3,9)	128	3 (2,3)	129				

Badanie	Okres obserwacji, mediana	Punkt końcowy	B-MMX <sup>®</sup>		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>										
CORE I	8 tyg.	Ból pleców	5 (3,9)	127	7 (5,4)	129	0,71 (0,22; 2,31)	-0,01 (-0,07; 0,04)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>										
CORE I	8 tyg.	Gorączka	3 (2,4)	127	9 (7,0)	129	0,32 (0,09; 1,22)	-0,05 (-0,10; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b>										
CORE II	8 tyg.	Obniżony poziom kortyzolu we krwi	7 (5,5)	128	1 (0,8)	129	7,40 (0,90; 61,08)	0,05 (0,005; 0,09)	20 (11; 200)	TAK

Źródło: opracowanie własne

W załączniku 12.1 zamieszczono wykresy *forest plot* dla omawianych punktów końcowych.

### 8.20.3. Zdarzenia niepożądane specyficzne dla glikokortykosteroidów

Analizując częstość występowania zdarzeń niepożądanych specyficznych dla glikokortykosteroidów (grupa zdarzeń szczególnego zainteresowania, które są uznane za prawdopodobnie związane ze stosowaniem glikokortykosteroidów) zarówno na podstawie wyników badań CORE I oraz CORE II jak i metaanalizy tych badań, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w ciągu 8 tygodni leczenia budezonidem MMX<sup>®</sup> lub placebo. Jak w przypadku zdarzeń niepożądanych opisanych we wcześniejszym rozdziale, w odniesieniu do niektórych punktów końcowych zaobserwowano, iż stosunek ich występowania w grupie badanej do grupy kontrolnej był odmienny w obu badaniach (np. w badaniu CORE I zmiany nastroju występowały częściej w grupie badanej, natomiast w badaniu CORE II częściej występowały w grupie kontrolnej). Niemniej, w przypadku żadnego z wyników z poszczególnych badań, jak również żadnego wyniku metaanalizy, różnice pomiędzy grupą badaną i grupą kontrolną nie były statystycznie istotne.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 8. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specyficznych dla glikokortykosteroidów na podstawie badań CORE I i CORE II**

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	B-MMX <sup>®</sup>		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Zdarzenia niepożądane specyficzne dla glikokortykosteroidów</b>									
CORE I	8 tyg.	Ogółem	15 (11,8)	127	13 (10,1)	129	0,89 (0,49; 1,60)	-0,01 (-0,06; 0,04)	NIE
CORE II	8 tyg.		8 (6,3)	128	13 (10,1)	129			
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>									
CORE I	8 tyg.	Hirsutyzm	0 (0,0)	127	0 (0,0)	129	n/d	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
CORE II	8 tyg.		0 (0,0)	128	0 (0,0)	129			
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>									
CORE I	8 tyg.	Zatrzymywanie płynów	2 (1,6)	127	1 (0,8)	129	OR=0,72 (0,14; 3,68) PetoOR=0,68 (0,12; 3,93)	-0,00 (-0,02; 0,01)	NIE
CORE II	8 tyg.		0 (0,0)	128	2 (1,6)	129			
<b>Zaburzenia psychiczne</b>									
CORE I	8 tyg.	Bezsенność	5 (3,9)	127	6 (4,7)	129	0,75 (0,26; 2,21)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
CORE II	8 tyg.		1 (0,8)	128	2 (1,6)	129			
CORE I	8 tyg.	Zaburzenia snu	4 (3,1)	127	7 (5,4)	129	0,63 (0,24; 1,66)	-0,02 (-0,05; 0,02)	NIE
CORE II	8 tyg.		3 (2,3)	128	4 (3,1)	129			
CORE I	8 tyg.	Zmiany nastroju	5 (3,9)	127	3 (2,3)	129	0,71 (0,12; 4,28)	-0,01 (-0,06; 0,04)	NIE
CORE II	8 tyg.		2 (1,6)	128	7 (5,4)	129			
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>									
CORE I	8 tyg.	Twarz księżycowata	0 (0,0)	127	0 (0,0)	129	OR=0,50 (0,09; 2,76) PetoOR=0,51 (0,10; 2,57)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
CORE II	8 tyg.		2 (1,6)	128	4 (3,1)	129			
CORE I	8 tyg.	Zaczerwienienie skóry	0 (0,0)	127	1 (0,8)	129	0,14 (0,01; 2,19)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
CORE II	8 tyg.		0 (0,0)	128	1 (0,8)	129			
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>									
CORE I	8 tyg.	Rozstępy czerwone	0 (0,0)	127	2 (1,6)	129	0,14 (0,01; 2,19)	-0,02 (-0,04; 0,01)	NIE
CORE I	8 tyg.	Trądzik	3 (2,4)	127	3 (2,3)	129	0,81 (0,21; 3,04)	-0,00 (-0,03; 0,02)	NIE
CORE II	8 tyg.		1 (0,8)	128	2 (1,6)	129			

Zródło: opracowanie własne

Wyniki poszczególnych badań oraz wykres *forest plot* znajduje się w załączniku 12.1.

## 8.21. Ocena bezpieczeństwa prednizonu w monoterapii

Ocenę bezpieczeństwa prednizonu stosowanego w monoterapii u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego w fazie łagodnego lub umiarkowanego rzutu choroby przedstawiono na podstawie randomizowanych, niezaślepionych badań: *Baron 1962* oraz *Lennard-Jones 1960*, w odniesieniu częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

### 8.21.1. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u około 20-30% chorych w grupie. W obydwu badaniach notowano występowanie takich zdarzeń niepożądanych jak dyspepsja (5-10%), twarz księżycowata (5-15%), trądzik (5-10%) oraz przyrost masy ciała (4-5%). W badaniu *Lennard-Jones 1960* zaobserwowano występowanie u niewielkiego odsetka chorych zdarzeń niepożądanych prowadzących do obniżenia dawki prednizonu (4%). W publikacji *Baron 1962* podano dodatkowo iż twarz księżycowatą o ciężkim nasileniu stwierdzono jedynie u jednego chorego, jednak po zmniejszeniu dawki prednizonu, ciężkość tego zdarzenia uległa redukcji. W badaniu *Lennard-Jones 1960* żadne z raportowanych zdarzeń niepożądanych nie były ciężkimi zdarzeniami oraz stwierdzono ich zanik po zmniejszeniu dawki leku.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 61.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *Baron 1962* oraz *Lennard-Jones 1960***

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	Podgrupa	Prednizon	
				n (%)	N
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>					
<i>Lennard-Jones 1960</i>	b/d	Ogółem	Prednizon 40-60 mg	0 (0,0)	51
<b>Zdarzenia niepożądane</b>					
<i>Baron 1962</i>	3 tyg.	Ogółem	Prednizon 60 mg	6 (30,0)	20
<i>Baron 1962</i>	5 tyg.		Prednizon 40 mg	4 (20,0)	20
<i>Baron 1962</i>	5 tyg.		Prednizon 20 mg	4 (20,0)	20
<i>Lennard-Jones 1960</i>	b/d		Prednizon 40-60 mg	17 (33,3)	51
<b>Zdarzenia niepożądane prowadzące do obniżenia dawki prednizonu</b>					
<i>Lennard-Jones 1960</i>	b/d	Ogółem	Prednizon 40-60 mg	2 (3,9)	51
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>					

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	Podgrupa	Prednizon	
				n (%)	N
<i>Lennard-Jones 1960</i>	b/d	Palpitacje	Prednizon 40-60 mg	2 (3,9)	51
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>					
<i>Baron 1962</i>	3 tyg.	Obrzęk	Prednizon 60 mg	1 (5,0)	20
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>					
<i>Baron 1962</i>	3 tyg.	Twarz księżycowata	Prednizon 60 mg	3 (15,0)	20
<i>Baron 1962</i>	5 tyg.		Prednizon 40 mg	1 (5,0)	20
<i>Baron 1962</i>	5 tyg.		Prednizon 20 mg	1 (5,0)	20
<i>Lennard-Jones 1960</i>	b/d		Prednizon 40-60 mg	7 (13,7)	51
<i>Baron 1962</i>	3 tyg.	Nadciśnienie tętnicze	Prednizon 60 mg	1 (5,0)*	20
<i>Lennard-Jones 1960</i>	b/d	Zaczerwienienie skóry	Prednizon 40-60 mg	1 (2,0)	51
<i>Lennard-Jones 1960</i>	b/d	Omdlenie	Prednizon 40-60 mg	1 (2,0)	51
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>					
<i>Baron 1962</i>	3 tyg.	Dyspepsja	Prednizon 60 mg	1 (5,0)*	20
<i>Baron 1962</i>	5 tyg.		Prednizon 40 mg	2 (10,0)	20
<i>Baron 1962</i>	5 tyg.		Prednizon 20 mg	2 (10,0)*	20
<i>Lennard-Jones 1960</i>	b/d		Prednizon 40-60 mg	5 (9,8)	51
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>					
<i>Baron 1962</i>	3 tyg.	Trądzik	Prednizon 60 mg	2 (10,0)	20
<i>Baron 1962</i>	5 tyg.		Prednizon 40 mg	1 (5,0)	20
<i>Baron 1962</i>	5 tyg.		Prednizon 20 mg	0 (0,0)	20
<i>Lennard-Jones 1960</i>	b/d		Prednizon 40-60 mg	4 (7,8)	51
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>					
<i>Baron 1962</i>	5 tyg.	Glukozuria	Prednizon 20 mg	1 (5,0)	20
<b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b>					
<i>Baron 1962</i>	3 tyg.	Przyrost masy ciała	Prednizon 60 mg	1 (5,0)	20
<i>Lennard-Jones 1960</i>	b/d		Prednizon 40-60 mg	2 (3,9)	51

\*chorzy, którzy przegrali terapię z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych

Źródło: opracowanie własne

## 8.23. Ocena bezpieczeństwa prednizolonu w monoterapii

Nie odnaleziono odpowiednich badań opisujących profil bezpieczeństwa prednizolonu podawanego w monoterapii w populacji chorych w fazie łagodnego lub umiarkowanego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

## 8.24. Ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej budezonidem MMX<sup>®</sup> i mesalazyną

Bezpieczeństwo budezonidu MMX<sup>®</sup> w terapii skojarzonej z mesalazyną została przedstawiona na podstawie badania *D’Haens 2010* w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na liczbę wszystkich odnotowanych zdarzeń oraz odsetka chorych, u których odnotowano występowanie obniżonego poziomu kortyzolu.

### 8.24.1. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *D’Haens 2010* w czasie 8-tygodniowego czasu leczenia budezonidem MMX<sup>®</sup>, raportowano łącznie 59 zdarzeń niepożądanych, w tym 7 przypadków bólu głowy, 5 przypadków bólu brzucha, 4 przypadki przeziębienia i po 3 przypadki grypy, biegunki oraz gazów jelitowych.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 62.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *D’Haens 2010***

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	B-MMX <sup>®</sup>	
			Liczba zdarzeń (%)	N zdarzeń ogółem
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>				
<i>D’Haens 2010</i>	8 tyg.	Ból głowy	7 (11,9)	59
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>				
<i>D’Haens 2010</i>	8 tyg.	Przeziębienie	4 (6,8)	59
		Grypa	3 (5,1)	59
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>				
<i>D’Haens 2010</i>	8 tyg.	Ból brzucha	5 (8,5)	59
		Biegunka	3 (5,1)	59
		Gazy jelitowe	3 (5,1)	59

Źródło: opracowanie własne



Po 4 tygodniach leczenia budezonidem MMX<sup>®</sup> zaobserwowano u 6 chorych obniżenie poziomu kortyzolu we krwi, w grupie kontrolnej natomiast wartość kortyzolu pozostała w granicach normy (różnica pomiędzy grupami istotna statystycznie). Po 4 tygodniach leczenia zaobserwowano obniżenie stężenia kortyzolu w osoczu u 6 spośród 11 chorych, którzy przyjmowali budezonid MMX<sup>®</sup> przez 8 tygodni oraz u 6 spośród 14 osób leczonych budezonidem MMX<sup>®</sup> przez ostatnie 4 tygodnie trwania badania. U 6 (42,9%) z 14 chorych otrzymujących budezonid przez 8 tygodni, u których doszło do obniżenia poziomu kortyzolu poniżej wartości dopuszczalnej (4,4 µg/dl), po stymulacji produktem Synacthen pobudzającym korę nadnerczy, która pod wpływem terapii kortyzojowej zaprzestała produkować kortyzon, funkcje osi przysadkowo-nadnerczowej wracały do normy.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 63.**  
**Częstość występowania zaburzeń w wynikach diagnostycznych na podstawie badania D'Heans 2010**

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	B-MMX <sup>®</sup>		PLC		PetoOR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b>										
D'Heans 2010	4 tyg.	Obniżony poziom porannego kortyzolu po 4 tygodniach leczenia	6 (50,0) <sup>a</sup>	12	0 (0,0)	14	15,00 (2,49; 90,27)	0,50 (0,21; 0,79)	2 (1; 4)	TAK
	8 tyg.		6 (54,5)	11	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d

Źródło: opracowanie własne

## 8.25. Ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej prednizonem z mesalazyną

Oceny bezpieczeństwa terapii skojarzonej prednizonem z aminosalicylanami dokonano na podstawie badań *Van Assche 2015* i *Guslandi 1998*.

### 8.25.1. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *Guslandi 1998* raportowano pojedyncze przypadki wzrostu łaknienia, rozdrażnienia oraz trądzikopodobnej wysypki na twarzy u chorych po 5 tygodniach leczenia prednizonem. Zdarzenia te miały charakter łagodny oraz przemijający.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 64.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *Guslandi 1998***

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	Prednizolon 30 mg	
			n (%)	N
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>				
<i>Guslandi 1998</i>	5 tyg.	Wzrost łaknienia	1 (5,9)	17
<b>Zaburzenia psychiczne</b>				
<i>Guslandi 1998</i>	5 tyg.	Rozdrażnienie	1 (5,9)	17
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>				
<i>Guslandi 1998</i>	5 tyg.	Trądzikopodobna wysypka na twarzy	1 (5,9)	17
<b>Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia</b>				
<i>Guslandi 1998</i>	5 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	17

Źródło: opracowanie własne

### 8.25.2. Zdarzenia niepożądane specyficzne dla glikokortykosteroidów

W badaniu Van Assche 2015, u 46,9% chorych po 4 tygodniach leczenia i 55,2% chorych po 8 tygodniach leczenia odnotowano zdarzenia niepożądane specyficzne dla glikokortykosteroidów oraz obniżenie poziomu kortyzolu poniżej 150 nmol/l. Samo obniżenie poziomu kortyzolu wystąpiło u odpowiednio 10,3% i 14,5%, a zdarzenia niepożądane bez zaburzeń poziomu kortyzolu – u odpowiednio 44,0% i 48,3%. W grupie chorych leczonych prednizonem nie wystąpiło żadne ciężkie zdarzenie niepożądane.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 65.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specyficznych dla glikokortykosteroidów na podstawie badania *Van Assche 2015***

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	Prednizolon 40 mg	
			n (%)	N
<b>Zdarzenia niepożądane</b>				
<i>Van Assche 2015</i>	0-4 tyg.	Zdarzenia niepożądane oraz poziom kortyzolu < 150 nmol/l	68 (46,9)	145
	4-8 tyg.		21 (14,5)	145
	0-8 tyg.		80 (55,2)	145
	0-4 tyg.	Zdarzenia niepożądane bez zaburzeń poziomu kortyzolu	15 (10,3)	145
	4-8 tyg.		7 (4,8)	145

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	Prednizolon 40 mg	
			n (%)	N
	0-8 tyg.		21 (14,5)	145
	0-4 tyg.	Poziom kortyzolu < 150 nmol/l	62 (44,0)	145
	0-8 tyg.		70 (48,3)	145
	0-8 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane	0 (0,0)	145

Źródło: opracowanie własne

W badaniu podano także informację o braku istotnych klinicznie zmian w skurczowym i rozkurczowym ciśnieniu krwi, tętnie oraz parametrach histochemicznych.

## 8.26. Ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej prednizolonem z aminosalicylanami

Oceny bezpieczeństwa terapii skojarzonej prednizolonem z mesalazyną dokonano na podstawie 3 badań: badania *Bossa 2008*, *Rhodes 2008* oraz *Lofberg 1996*, na podstawie których dokonano analizy następujących punktów końcowych:

- ⊗ częstość występowania działań niepożądanych (badanie *Rhodes 2008*);
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych (badanie *Bossa 2008* oraz *Lofberg 1996*);
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych specyficznych dla glikokortykosteroidów (badanie *Rhodes 2008*).

W badaniu *Bossa 1960* w grupie badanej prednizolon podawano w dawce 0,5 mg/kg mc, w natomiast w badaniach *Rhodes 2008* oraz *Lofberg 1996* w dawce 40 mg.

### 8.26.1. Działania niepożądane

W badaniu *Rhodes 2008* raportowano występowanie działań niepożądanych u 80,3% chorych.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 66.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania Rhodes 2008**

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	Prednizolon 40 mg	
			n (%)	N
Działania niepożądane				
Rhodes 2008	Czas trwania leczenia 8 tyg.	Ogółem	49 (80,3)	61

Źródło: opracowanie własne

### 8.26.2. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane raportowano u 80,0% chorych z badania *Bossa 2008*. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi u chorych biorących udział w tym badaniu był trądzik (80,0%), obniżenie poziomu kortyzolu we krwi (60,0%) oraz przyrost masy ciała (50,0%).

W badaniu *Lofberg 1996* raportowano głównie zdarzenia niepożądane o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, wśród których najczęściej wymieniano obniżenie poziomu kortyzolu we krwi (17%), zaburzenia układu nerwowego ogółem (13,2%) oraz zaburzenia żołądka i jelit ogółem (10,5%). Z grupy badanej leczenie przerwał jeden chory z powodu wystąpienia bezsenności. U jednego chorego stwierdzono obrzęk nóg wymagający hospitalizacji oraz leczenia diuretykami. Stwierdzono również poprawę stanu zdrowia na podstawie raportowanych objawów brzusznych.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 67.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania Bossa 2008**

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	Podgrupa	Prednizolon	
				n (%)	N
Zdarzenia niepożądane					
<i>Bossa 2008</i>	8 tyg.	Ogółem	Prednizolon 0,5 mg/kg mc	8 (80,0)	10
Zaburzenia endokrynologiczne					
<i>Bossa 2008</i>	8 tyg.	Hirsutyzm	Prednizolon 0,5 mg/kg mc	2 (20,0)	10
<i>Bossa 2008</i>	8 tyg.	Brak menstruacji	Prednizolon 0,5 mg/kg mc	2 (20,0)	10
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
<i>Lofberg 1996</i>	9 tyg.	Objawy zespołu Cushinga	Prednizolon 40 mg	1 (2,6)	38
<i>Lofberg 1996</i>	9 tyg.	Obrzęk nóg o ciężkim nasileniu	Prednizolon 40 mg	1 (2,6)	38

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	Podgrupa	Prednizolon	
				n (%)	N
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>					
<i>Lofberg 1996</i>	9 tyg.	Zmiany w ciśnieniu krwi	Prednizolon 40 mg	0 (0,0)	38
<b>Zaburzenia psychiczne</b>					
<i>Bossa 2008</i>	8 tyg.	Bezsennaść	Prednizolon 0,5 mg/kg mc	1 (10,0)	10
<i>Lofberg 1996</i>	9 tyg.		Prednizolon 40 mg	1 (2,6)*	38
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>					
<i>Lofberg 1996</i>	9 tyg.	Ogółem	Prednizolon 40 mg	5 (13,2)	38
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>					
<i>Lofberg 1996</i>	9 tyg.	Ogółem	Prednizolon 40 mg	4 (10,5)	38
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>					
<i>Bossa 2008</i>	8 tyg.	Trądzik	Prednizolon 0,5 mg/kg mc	8 (80,0)	10
<b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b>					
<i>Bossa 2008</i>	8 tyg.	Przyrost masy ciała (≥5% wyjściowej masy ciała)	Prednizolon 0,5 mg/kg mc	5 (50,0)	10
<i>Bossa 2008</i>	8 tyg.	Obniżony poziom kortyzolu we krwi	Prednizolon 0,5 mg/kg mc	6 (60,0)	10
<i>Lofberg 1996</i>	9 tyg.		Prednizolon 40 mg	6 (17,6)	34

\*zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu

Źródło: opracowanie własne

### 8.26.3. Zdarzenia niepożądane specyficzne dla glikokortykosteroidów

W badaniu *Rhodes 2008* podano, że średni wynik w skali VAS w odniesieniu do nasilenia zdarzeń niepożądanych specyficznych dla glikokortykosteroidów po 8 tygodniach leczenia prednizolonem wynosił 6,7 na 10 punktów.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 68.**  
**Nasilenie zdarzeń niepożądanych specyficznych dla glikokortykosteroidów w skali VAS według oceny chorego na podstawie badania *Rhodes 2008***

Badanie	Okres obserwacji	Prednizolon 40 mg	
		średnia (SD)	N
<b>Nasilenie zdarzeń niepożądanych specyficznych dla glikokortykosteroidów w skali VAS według oceny chorego</b>			
<i>Rhodes 2008</i>	4 tyg.	6,8 (2,0)*	60
	8 tyg.	6,7 (2,8)	59

\*dane odczytane z wykresu

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Rhodes 2008* odsetek chorych u których występowały ciężkie zdarzenia niepożądane wynosił 3,3%. Wśród najczęściej raportowanych zdarzeń wymieniano zmiany nastroju (24,6%), twarz księżycowatą (24,6%), hirsutyzm (18,0%), zaburzenia snu (18,0%), zaczerwienienie skóry (16,4%) oraz trądzik (14,8%).

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 69.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specyficznych dla glikokortykosteroidów na podstawie badania *Rhodes 2008***

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	Prednizolon 40 mg	
			n (%)	N
<b>Zdarzenia niepożądane</b>				
<i>Rhodes 2008</i>	8 tyg.	Ciężkie	2 (3,3)	61
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>				
<i>Rhodes 2008</i>	8 tyg.	Hirsutyzm	11 (18,0)	61
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>				
<i>Rhodes 2008</i>	8 tyg.	Zatrzymanie płynów	3 (4,9)	61
<b>Zaburzenia psychiczne</b>				
<i>Rhodes 2008</i>	8 tyg.	Bezsennać	7 (11,5)	61
<i>Rhodes 2008</i>	8 tyg.	Zaburzenia snu	11 (18,0)	61
<i>Rhodes 2008</i>	8 tyg.	Zmiany nastroju	15 (24,6)	61
<b>Zaburzenia serca</b>				
<i>Rhodes 2008</i>	8 tyg.	Palpitacje	5 (8,2)	61
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>				
<i>Rhodes 2008</i>	8 tyg.	Twarz księżycowata	15 (24,6)	61
<i>Rhodes 2008</i>	8 tyg.	Zaczerwienienie skóry	10 (16,4)	61
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>				
<i>Rhodes 2008</i>	8 tyg.	Trądzik	9 (14,8)	61

Źródło: opracowanie własne

## 8.27. Ocena długookresowego bezpieczeństwa leków steroidowych

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 70 badań, w których rozważany był wpływ terapii lekami steroidowymi na występowanie zdarzeń niepożądanych. Większość tych badań ma charakter retrospektywny i ocenia omawiany wpływ w zakresie całego okresu trwania

choroby, podczas którego chorzy wielokrotnie przebywali terapię lekami steroidowymi. W większości badań nie podano szczegółowo jakie leki steroidowe stosowano (traktowane są łącznie, jako grupa leków). Należy zatem uznać, że dane te są właściwe dla komparatorów.

W poniższych rozdziałach zostały przedstawione dane z tych badań, wraz z ich skróconą oceną krytyczną. W zamieszczonych tabelach przedstawiano najważniejsze dane dotyczące oceny metodyki i populacji chorych. Nie podawano danych demograficznych grup kontrolnych złożonych z osób zdrowych. Rozpatrywano tylko najważniejsze wyniki, które odnoszą się do oceny ryzyka wystąpienia danego zdarzenia w grupie chorych stosujących leki steroidowe, jeśli to możliwe to w porównaniu z grupą chorych nieprzyjmujących tych leków. Jeśli dane na to pozwalały, obliczano odsetki chorych, u których wystąpiły zdarzenia w obu tych grupach. Jeżeli w badaniach podane były parametry względne (np. iloraz szans, OR), to w poniższych tabelach przytaczano ich wartości. Natomiast w przypadku braku takich danych w publikacji, tam gdzie było to możliwe samodzielnie dokonywano obliczeń.

### 8.27.1. Zmiany gęstości mineralnej kości

W poniższej tabeli przedstawiono dane z badań dotyczących zmian gęstości kości u chorych stosujących leki steroidowe. Należy jednak zauważyć, że wiele z badań nie określa tych zmian jako działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków steroidowych, a jedynie wskazuje, czy stosowanie tych leków istotnie statystycznie zwiększało ryzyko wystąpienia tych zdarzeń. W przypadku zmian gęstości mineralnej kości istotny wpływ ma bowiem także sama choroba (WZJG lub chLC). Niemniej jednak, w badaniu *Kusunoki 1992*, jak i w badaniu *Uchida 2006*, osteoporoza została wymieniona jako jedno z działań niepożądanych leków steroidowych. W pierwszym z tych badań odsetek występowania tego zdarzenia w grupie chorych młodszych niż 30 lat wynosiło 34,4%, a w grupie chorych w wieku co najmniej 30 lat 32,0%. W drugim badaniu osteoporozę odnotowano u 17,5% chorych. Oba są badaniami retrospektywnymi, kohortowymi, w których udział brali chorzy przyjmujący leki steroidowe podczas całego okresu trwania choroby, zgodnie z aktualnym stanem chorego.

Pozostałe badania także mają w zdecydowanej większości charakter obserwacyjny, retrospektywny. Ich wyniki dotyczące wpływu stosowania leków steroidowych na zwiększenie ryzyka wystąpienia zmian gęstości mineralnej kości nie są spójne. W części badań wykazano, że terapia lekami steroidowymi istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia osteoporozy (*Khan 2013, Robinson 1998, Targownik 2013b* – w przypadku osteoporozy szyjki kości udowej

oraz dowolnej lokalizacji). W badaniach *Compston 1987* i *Habtezion 2002* odnotowano istotną statystycznie korelację pomiędzy częstością występowania osteoporozy a skumulowaną dawką leków steroidowych. Inne badania natomiast nie wykazały istotnego statystycznie wpływu steroidoterapii na ryzyko wystąpienia osteoporozy (*Abraham 2014, Boubaker 2003, Cravo 2010, Dear 2001, Koutroubakis 2011, Staun 1997, Targownik 2013b* – w przypadku osteoporozy kręgosłupa lędźwiowego, kości udowej i krętarza kości udowej, *Vahedi 2009, Von Tirpitz 1999*).

Osteopenia występowała istotnie statystycznie częściej w grupie chorych przyjmujących leki steroidowe (w porównaniu z chorymi nie przyjmującymi tych leków) w badaniach *Abraham 2014, Khan 2013* i *Robinson 1998*, natomiast w badaniach *Koutroubakis 2011* i *Von Tirpitz 1999* nie odnotowano takich różnic.

W wielu badaniach opisywano zmiany gęstości mineralnej kości u chorych na nieswoiste zapalenia jelit. Istotne statystycznie zwiększenie ryzyka u chorych przyjmujących leki steroidowe zaobserwowano w badaniach: *Abraham 2014, Dear 2001, Frei 2006, Heugenberg 2001, Khan 2013, Kim 2013* (gęstość mineralna kości ogółem oraz biodra), *Miznerova 2013* (gęstość mineralna kości udowej), *Pigot 1992, Schulte 1999* (gęstość mineralna szyjki kości udowej i trójkąta Warda), *Siffledeen 2004* oraz *Tsironi 2008*. Negatywną korelację pomiędzy skumulowaną dawką leków steroidowych a gęstością mineralną kości wykazano w badaniach: *Wada 2015, Dinca 1999, Ezzat 2010, Habtezion 2002, Jahnsen 1997, Pigot 1992* (gęstość mineralna kręgosłupa lędźwiowego), *Robinson 1998, Silvennoinen 1995* i *Tsironi 2008*. Brak takiej korelacji opisano natomiast w badaniach *Hilmi 2013* i *Pigot 1992* (inne niż kręgosłupa lędźwiowego). Natomiast dane z badań *Ismail 2012, Jahnsen 1997, Kaya 2011, Kim 2013* (gęstość mineralna szyjki kości udowej), *Koczka 2012, Miznerova 2013* oraz *Schulte 1999* świadczą o braku wpływu steroidoterapii na zwiększenie ryzyka zmian gęstości kości.

Ponadto odnaleziono badania, w których oceniano ryzyko wystąpienia złamań kości u chorych na WZJG lub chLC. W badaniu *Khan 2013* wykazano, że przyjmowanie leków steroidowych istotnie statystycznie zwiększają ryzyko wystąpienia złamań osteoporotycznych, natomiast nie odnotowano takiej zależności w przypadku złamania kręgow, szyjki kości udowej, kości promieniowej lub łokciowej, kości miednicy i innych złamań. Ponadto w badaniu *Van Staa 2003* złamania ogółem i złamania kości biodra istotnie statystycznie częściej występowały w grupie chorych leczonych. Natomiast brak różnic w częstości występowania złamań odnotowano w badaniach *Bernstein 2003, Loftus 2003, Loftus 2002* oraz *Vestergaard 2000*.



---

W jedynym badaniu eksperymentalnym, *Shoon 2005*, porównywano gęstość mineralną kości u chorych z chLC, leczonych budezonidem o modyfikowanym uwalnianiu (Entocort<sup>®</sup>) lub prednizonem. Okres obserwacji wynosił 2 lata i w tym czasie terapia mogła być przerywana, a dawki dostosowywane zależnie od aktualnego stanu chorego. Istotną statystycznie różnicę w średniej zmianie procentowej wskaźnika T-score odnotowano jedynie w podgrupie chorych, którzy przed rozpoczęciem badania nigdy nie przyjmowali leków steroidowych (niższy wskaźnik w grupie prednizonu). Grupa prednizonu i grupa budezonidu nie różniły się w aspekcie występowania złamań.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki omawianych badań.

---

Tabela

70.

Zmiany gęstości mineralnej kości na podstawie badań *Abraham 2014, Azzopardi 2013, Bartram 2006, Bernstein 2003, Boubaker 2003, Compston 1987, Cravo 2010, Dear 2001, Dinca 1999, Ezzat 2010, Frei 2006, Habtezion 2002, Heugenberg 2001, Hilmi 2013, Jahnsen 2004, Jahnsen 1997, Khan 2013, Kim 2013, Koczka 2012, Koutroubakis 2011, Kusunoki 1992, Loftus 2003, Loftus 2002, Miznerova 2013, Pigot 1992, Robinson 1998, Schoon 2005, Schulte 1999, Siffledeen 2004, Silvennoinen 1995, Staun 1997, Targownik 2013b, Tsironi 2008, Uchida 2006, Vahedi 2009, Van Staa 2003, Vestergaard 2000 i Wada 2015*

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS					
Abraham 2014	<b>Rodzaj badania:</b> przekrojowe <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC <b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d <b>Punkt końcowy:</b> *** Skala NICE: 7/8 <b>Sponsor:</b> brak	166: * chorzy przyjmujący leki steroidowe: 83 * chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: 83	Leki steroidowe	<b>Kryteria włączenia:</b> * WZJG, chLC lub nieokreślone zapalenie jelita, potwierdzona kryteriami diagnostycznymi (histologicznym, radiologicznym, endoskopowym i klinicznym) <b>Kryteria wykluczenia:</b> * nie określono <b>Charakterystyka chorych:</b> * wiek, zakres [lata]: 17-70 * wiek w momencie diagnozy choroby; średnia (SD) [lata]: 36 (15,2)	Nieprawidłowa gęstość mineralna kości	chorzy przyjmujący leki steroidowe	<b>45/83</b> <b>(54,2%)</b>	n/d				
						chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych	23/83 (27,7%)	n/d				
											OR=2,4 (95% CI: 1,5; 3,6)	TAK
					Osteopenia	chorzy przyjmujący leki steroidowe	<b>36/74</b> <b>(48,6%)</b>	n/d				
						chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych	18/78 (23,1%)	n/d				
											OR=3,2 (95% CI: 1,6; 6,7)	TAK
Osteoporoza	chorzy przyjmujący leki steroidowe	<b>9/47</b> <b>(19,1%)</b>	n/d									
	chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych	5/64 (7,8%)	n/d									
						OR=3,0 (95% CI: 0,8; 8,7)	NIE					
Azzopardi 2013	<b>Rodzaj badania:</b> przekrojowe <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC <b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność:	83: * chorzy przyjmujący obecnie leki steroidowe: 7; * chorzy przyjmujący leki steroidowe w przeszłości: 58	Leki steroidowe	<b>Kryteria włączenia:</b> * chLC potwierdzona kryteriami diagnostycznymi (histologicznym, radiologicznym, endoskopowym i klinicznym) <b>Kryteria wykluczenia:</b> nie określono <b>Charakterystyka chorych:</b>	Gęstość mineralna kości	U chorych, którzy leczeni byli skumulowaną dawką kortykosteroidów > 10 mg/dobę przez ponad 3 miesiące, gęstość mineralna kości była niższa niż u chorych, którzy byli leczeni niższymi dawkami kortykosteroidów (p=0,01)	TAK					

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS									
	n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 7/8 Sponsor: brak			<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek; średnia [lata]: 39;</li> <li>klasyfikacja montrealaska; n (%): A1: 13 (15,6); A2: 53 (63,8); A3: 17 (20,4); L1: 21 (25,3); L2: 26 (31,3); L3: 36 (43,4); B1: 54 (65,1); B2: 24 (28,9); B3: 5 (4,8)</li> </ul>												
Bartram 2006	<p><b>Rodzaj badania:</b> przekrojowe</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVB</p> <p><b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 8/8 Sponsor: brak</p>	258: <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy przyjmujący obecnie leki steroidowe doustnie: 77</li> <li>chorzy przyjmujący leki steroidowe w przeszłości: 152</li> </ul>	<p>Leki steroidowe</p> <p>Okres leczenia; średnia (SD) [miesiące]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>grupa chorych z osteoporozą kręgosłupa lędźwiowego i/lub biodra (47 chorych): 92.3 ± 16.7;</li> <li>grupa chorych z osteopenią lub prawidłową gęstością mineralną kości (211 chorych): 34,9 ± 3,2</li> </ul>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 25-70 lat</li> <li>chLC, potwierdzona co najmniej dwoma kryteriami diagnostycznymi (histologicznym, radiologicznym, endoskopowym lub chirurgicznym)</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ciąża lub planowanie ciąży</li> </ul> <p><b>Charakterystyka chorych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek; średnia (SD) [lata]: 44,5 (11,5);</li> <li>okres trwania choroby; średnia (SD) [lata]: 14,3 (9,5)</li> </ul>	Osteoporoza	Czas trwania terapii lekami steroidowymi był czynnikiem predykcyjnym występowania osteoporozy kręgosłupa lędźwiowego (p=0,003) oraz biodra (p<0,001) (p-wartość dotyczy porównania czasu stosowania leków steroidowych pomiędzy grupą chorych z osteoporozą i grupą chorych z osteopenią lub prawidłową gęstością mineralną kości)	TAK									
Bernstein 2003	<p><b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne, kliniczno-kontrolne</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIIIE</p> <p><b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: ** Punkt końcowy: ***</p>	316: <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy przyjmujący leki steroidowe: 72;</li> <li>chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: 244</li> </ul>	<p>Leki steroidowe (w okresie 2 lat przed wystąpieniem złamania):</p> <p>doustny prednizon w dawce wyższej niż 5 mg/dobę przez co najmniej</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>WZJG lub chLC, potwierdzona co najmniej pięcioma kontaktami z bazą danych lub co najmniej 3 zdarzeniami medycznymi, jeżeli chory był mieszkańcem prowincji przez 2 lata bądź krócej</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie określono</li> </ul>	Złamania	<table border="1"> <tr> <td>chorzy przyjmujący leki steroidowe</td> <td><b>12/72 (16,7)</b></td> <td>n/d</td> </tr> <tr> <td>chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych</td> <td>28/244 (11,5)</td> <td>n/d</td> </tr> <tr> <td colspan="2">OR=1,75 (95% CI: 0,58; 3,73)</td> <td>NIE</td> </tr> </table>	chorzy przyjmujący leki steroidowe	<b>12/72 (16,7)</b>	n/d	chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych	28/244 (11,5)	n/d	OR=1,75 (95% CI: 0,58; 3,73)		NIE	
chorzy przyjmujący leki steroidowe	<b>12/72 (16,7)</b>	n/d														
chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych	28/244 (11,5)	n/d														
OR=1,75 (95% CI: 0,58; 3,73)		NIE														

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS
	<b>Sponsor:</b> brak		2 tygodnie lub inne leki steroidowe (np. doustny budezonid) przyjmowane w sposób ciągły przez co najmniej 2 miesiące	<b>Charakterystyka chorych:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek; średnia (SD) [lata]: 61,0 (18,7);</li> <li>diagnoza w latach 1980-1989: 177 (55,8%)</li> </ul>			
<i>Boubaker 2003</i>	<b>Rodzaj badania:</b> przekrojowe <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVB <b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 7/8 <b>Sponsor:</b> brak	67: * chorzy przyjmujący leki steroidowe: 37 * chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: 30	Leki steroidowe	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 25-70 lat</li> <li>WZJG lub chLC, potwierdzona kryteriami diagnostycznymi (histologicznym, radiologicznym, endoskopowym i klinicznym)</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>WZJG ograniczone do odbytnicy;</li> <li>spondyloartropatia;</li> <li>niewydolność nerek;</li> <li>pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych;</li> <li>zaburzenia czynności tarczycy;</li> <li>ciąża</li> </ul> <b>Charakterystyka chorych:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek; średnia (SD) [lata]: chLC: 34,1 (11,0); WZJG: 43,1 (14,7);</li> <li>okres trwania choroby; średnia (SD) [lata]: chLC: 74,5 (62,6); WZJG: 57,7 (48,9)</li> </ul>	Osteoporoza szyjki kości udowej	OR=1 (95% CI: 0,99; 1,00)	NIE
				<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nieswoiste zapalenie jelit;</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie określono</li> </ul> <b>Charakterystyka chorych:</b>	Osteoporoza kręgosłupa	OR=1 (95% CI: 0,99; 1,00)	NIE
<i>Compston 1987</i>	<b>Rodzaj badania:</b> przekrojowe <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVB <b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: ***	75	Leki steroidowe	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nieswoiste zapalenie jelit;</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie określono</li> </ul> <b>Charakterystyka chorych:</b>	Osteoporoza kręgosłupa	Wystąpiła negatywna korelacja pomiędzy całkowitą dawką leków steroidowych przyjętych podczas całego okresu trwania choroby a wystąpieniem	TAK

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS									
	Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 8/8 Sponsor: brak			<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek; średnia (SD) [lata]: chorzy, u których wystąpiła osteoporoza: 43,4 (13,6); chorzy, u których nie wystąpiła osteoporoza: 45,9 (15,9)</li> <li>okres trwania choroby; mediana [lata]: chorzy, u których wystąpiła osteoporoza: 12,0; chorzy, u których nie wystąpiła osteoporoza: 9,0</li> </ul>		osteoporozy kręgosłupa (r=-0,241; p<0,05).										
Cravo 2010	<p><b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne, kliniczno-kontrolne</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIIIE</p> <p><b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: * Punkt końcowy: *** Sponsor: brak</p>	<p>99</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy przyjmujący leki steroidowe: 34</li> <li>chorzynieprzyjmują cy leków steroidowych: 65</li> </ul> <p>56 osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną</p>	Leki steroidowe	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chLC;</li> <li>nasilenie choroby łagodne do umiarkowanego</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ciężkie nasilenie choroby;</li> <li>konieczność stosowania układowych leków steroidowych w momencie włączenia do badania</li> </ul> <p><b>Charakterystyka chorych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek; średnia (SD) [lata]: grupa badana: 40 (14); grupa kontrolna: 42 (10);</li> <li>umiarkowane nasilenie choroby: 36 (36,4%) chorych; choroba nieaktywna: 63 (63,6%) chorych</li> </ul>	Osteopenia lub osteoporoza	Nie wykazano związku całkowitej liczby terapii steroidami, liczby terapii steroidami/rok oraz terapii steroidami w okresie ostatniego roku z występowaniem osteoporozy (p>0,05)	NIE									
Dear 2001	<p><b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne, kohortowe, z grupą kontrolną</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIIID</p> <p><b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: * Punkt końcowy: *** Sponsor: brak</p>	<p>95:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy przyjmujący leki steroidowe: 31</li> <li>chorzy leczeni za pomocą specjalnej diety: 33;</li> <li>chorzy nieleczeni: 31</li> </ul>	Leki steroidowe	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>kobiety;</li> <li>chLC, potwierdzona kryteriami diagnostycznymi (histologicznym, endoskopowym i radiologicznym)</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>osteoporoza z przyczyn innych niż chLC;</li> <li>ciąża</li> </ul> <p><b>Charakterystyka chorych:</b></p>	Osteopenia	<table border="1"> <tr> <td>chorzy przyjmujący leki steroidowe</td> <td><b>19/31 (61,3%)</b></td> <td>n/d</td> </tr> <tr> <td>chorzy leczeni za pomocą specjalnej diety</td> <td>12/33 (36,4%)</td> <td>n/d</td> </tr> <tr> <td>chorzy nieleczeni</td> <td>13/31 (41,9%)</td> <td>n/d</td> </tr> </table> <p>Różnica pomiędzy grupą przyjmującą steroidy i grupą leczoną specjalną dietą: OR=2,77 (95% CI: 1,01; 7,63)</p>	chorzy przyjmujący leki steroidowe	<b>19/31 (61,3%)</b>	n/d	chorzy leczeni za pomocą specjalnej diety	12/33 (36,4%)	n/d	chorzy nieleczeni	13/31 (41,9%)	n/d	TAK/ NIE
chorzy przyjmujący leki steroidowe	<b>19/31 (61,3%)</b>	n/d														
chorzy leczeni za pomocą specjalnej diety	12/33 (36,4%)	n/d														
chorzy nieleczeni	13/31 (41,9%)	n/d														

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS
				<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ wiek; średnia (SD) [lata]: grupa chorych przyjmujących leki steroidowe: 40,4 (11,3); grupa chorych leczonych za pomocą specjalnej diety: 39,8 (11); grupa chorych nieleczonych: 44,9 (14);</li> <li>⊕ okres trwania choroby; mediana (rozstęp międzykwartyłowy) [lata]: grupa chorych przyjmujących leki steroidowe: 12 (6-16); grupa chorych leczonych za pomocą specjalnej diety: 10 (7,5-12); grupa chorych nieleczonych: 12 (5,5-18,5);</li> <li>⊕ nasilenie choroby: &lt;3 w skali <i>Harvey and Bradshaw index</i> (remisja): grupa chorych przyjmujących leki steroidowe: 28 (90,3%) chorych; grupa chorych leczonych za pomocą specjalnej diety: 32 (97,0%) chorych; grupa chorych nieleczonych: 30 (96,8%) chorych</li> </ul>		Różnica pomiędzy grupą przyjmującą steroidy i grupą nieleczoną: OR=2,19 (95% CI: 0,79; 6,05)	
					Osteoporoza	chorzy przyjmujący leki steroidowe <b>7/31 (22,6%)</b>	n/d
				chorzy leczeni za pomocą specjalnej diety 2/33 (6,1%)		n/d	
				chorzy nieleczeni 5/31 (16,1%)		n/d	
				Różnica pomiędzy grupą przyjmującą steroidy i grupą leczoną specjalną dietą: OR=4,52 (95% CI: 0,86; 23,76) Różnica pomiędzy grupą przyjmującą steroidy i grupą nieleczoną: OR=1,52 (95% CI: 0,42; 5,43)		NIE	
					Gęstość mineralna kości biodra	Wskaźnik T-score: różnica pomiędzy grupą przyjmującą steroidy i grupą leczoną specjalną dietą: p=0,003 różnica pomiędzy grupą przyjmującą steroidy i grupą nieleczoną: p=0,008	TAK
					Gęstość mineralna kości kręgosłupa lędźwiowego	Wskaźnik T-score: różnica pomiędzy grupą przyjmującą steroidy i grupą leczoną specjalną dietą: p=0,017 Różnica pomiędzy grupą przyjmującą steroidy i grupą nieleczoną:	TAK

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS
						p=0,016	
Dinca 1999	<b>Rodzaj badania:</b> prospektywne, kohortowe <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIIB <b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: * Punkt końcowy: *** <b>Sponsor:</b> grant ministerialny (MURST 60%)	103 (nie podano ilu chorych przyjmowało leki steroidowe, prawdopodobnie wszyscy) 18 osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną 44 chorych uczestniczyło w badaniu prospektywnym, trwającym 21 miesięcy	Leki steroidowe	<b>Kryteria włączenia:</b> * WZJG lub chLC, potwierdzona kryteriami diagnostycznymi (radiologicznym, endoskopowym, i histologicznym) <b>Kryteria wykluczenia:</b> * nie określono <b>Charakterystyka chorych:</b> * wiek; średnia (SEM) [lata]: chLC: 39 (2); WZJG: 38 (2); * okres trwania choroby; średnia (SEM) [lata]: chLC: 6,6 (0,7); WZJG: 8 (1); * skumulowana dawka prednizonu przez całe życie; średnia (SEM) [g]: chLC: 3,38 (0,65); WZJG: 2,68 (0,68)	Gęstość mineralna kości	Negatywna korelacja ze skumulowaną dawką prednizonu p<0,0001	TAK
					Gęstość mineralna kości: zmiana procentowa/rok; średnia (SEM)	chLC: chorzy przyjmujący leki steroidowe: -0,59 (0,85) chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: -0,04 (0,52)	NIE
						WZJG: chorzy przyjmujący leki steroidowe: -3,94 (1,18) chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: -1,00 (0,89)	NIE
Ezzat 2010	<b>Rodzaj badania:</b> przekrojowe <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVB <b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 7/8 <b>Sponsor:</b> brak	30: * chorzy przyjmujący leki steroidowe: 19 * chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: 11	Leki steroidowe Okres leczenia; średnia (SD) [miesiące]: 40,8 (65,8)	<b>Kryteria włączenia:</b> * WZJG lub chLC, potwierdzona kryteriami diagnostycznymi (histologicznym i klinicznym) <b>Kryteria wykluczenia:</b> * nie określono <b>Charakterystyka chorych:</b> * chorzy pochodzący z Azji; * wiek; średnia (SD) [lata]: 40,6 (15,3) * okres trwania choroby; średnia (SD) [miesiące]: 70,2 (63)	Gęstość mineralna kości	Wykazano korelację pomiędzy całkowitą skumulowaną dawką leków steroidowych i długością okresu leczenia a obniżoną gęstością mineralną kości (p<0,001)	TAK
Frei 2006	<b>Rodzaj badania:</b> przekrojowe	88:	Leki steroidowe	<b>Kryteria włączenia:</b>	Gęstość mineralna kości	U chorych stosujących miejscowe leki steroidowe zaobserwowano wyższe ryzyko	TAK

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS
	<p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVB  <b>Ocena jakości:</b>  Skala NOS:  Dobór próby: ***  Porównywalność: n/d  Punkt końcowy: ***  Skala NICE: 6/8  <b>Sponsor:</b> Swiss National Science Foundation</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy przyjmujący leki steroidowe: 82</li> <li>⊗ chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: 6</li> </ul>	<p>Okres leczenia; średnia (SD) [miesiące]: 40,8 (65,8)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ WZJG lub chLC, potwierdzona kryteriami diagnostycznymi (histologicznym, endoskopowym i radiologicznym)</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zapalenie jelita grubego ograniczone do odbytnicy</li> </ul> <p><b>Charakterystyka chorych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek; średnia (SD) [lata]: 40,6 (15,3);</li> <li>⊗ okres trwania choroby; średnia (SD) [lata]: 8,3 (7,2)</li> </ul>	<p>kręgosłupa lędźwiowego</p>	<p>niskiego wskaźnika Z-score (p=0,028)</p> <p>Wśród chorych z nieprawidłowym wskaźnikiem T-score zaobserwowano wyższą skumulowaną dawkę (p=0,034) oraz dłuższy czas terapii lekami steroidowymi (p=0,031) (p-wartości dotyczą porównania dawki oraz długości trwania terapii lekami steroidowymi pomiędzy chorymi z osteoporozą lub osteopenią a chorymi z prawidłową gęstością mineralną kości)</p>	TAK
					<p>Gęstość mineralna szyjki kości udowej</p>	<p>U chorych stosujących miejscowe leki steroidowe zaobserwowano wyższe ryzyko niskiego wskaźnika Z-score (p=0,046)</p>	TAK
Habtezion 2002	<p><b>Rodzaj badania:</b> przekrojowe  <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVB  <b>Ocena jakości:</b>  Skala NOS:  Dobór próby: ***  Porównywalność: n/d  Punkt końcowy: ***  Skala NICE: 7/8  <b>Sponsor:</b> brak</p>	<p>168:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy przyjmujący leki steroidowe: 128</li> <li>⊗ chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: 40</li> </ul>	<p>Leki steroidowe</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chLC, potwierdzona kryteriami diagnostycznymi (histologicznym, endoskopowym i radiologicznym)</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ nie określono</li> </ul> <p><b>Charakterystyka chorych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek; średnia (95% CI) [lata]: 33 (31; 35);</li> <li>⊗ okres trwania choroby; średnia (95% CI) [lata]: 8,0 (6,5; 8,6)</li> </ul>	<p>Gęstość mineralna kości</p>	<p>Wykazano związek wyższej (w porównaniu z niższą) całkowitej skumulowanej dawki leków steroidowych z występowaniem niskiej gęstości mineralnej kości (p=0,003).</p>	TAK
					<p>Gęstość mineralna kości udowej; zmiana procentowa/rok; średnia (SD)</p>	<p>chorzy przyjmujący leki steroidowe: -1,08 (0,50)  chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: -0,21 (0,40)</p>	NIE
					<p>Gęstość mineralna kości</p>	<p>chorzy przyjmujący leki steroidowe: -0,76 (0,38)</p>	TAK



Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS
					křęgosłupa: zmiana procentowa/rok ; średnia (SD)	chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: 0,52 (0,31)	
					Osteoporoza	Całkowita skumulowana dawka leków steroidowych była wyższa w grupie chorych z osteoporozą niż w grupie chorych bez osteoporozy (p=0,01)	TAK
Heugen-berg 2001	<b>Rodzaj badania:</b> przekrojowe, z grupą kontrolną <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC <b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: * Punkt końcowy: *** <b>Sponsor:</b> brak	55: * chorzy przyjmujący leki steroidowe: 40; * chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: 15 52 osoby zdrowe stanowiące grupę kontrolną	Leki steroidowe	<b>Kryteria włączenia:</b> * wiek 20-70 lat; * chLC, potwierdzona kryteriami diagnostycznymi (histologicznym, endoskopowym i radiologicznym); * w przypadku, gdy zapalenie jelita jest jedynym objawem choroby, obszary zapalenia oraz wyniki biopsji potwierdzające chLC <b>Kryteria wykluczenia:</b> * rasa inna niż kaukaska; * brak podstawowych danych; * ciąża <b>Charakterystyka chorych:</b> * wiek; średnia (SD) [lata]: 38,5 (12,7); * okres trwania choroby; średnia (SD) [lata]: 9,1 (7,4)	Gęstość mineralna kości křęgosłupa – odcinek L2-L4	Maksymalna dobową dawką prednizonu: * chorzy ze wskaźnikiem Z-score ≤ 1: 40,0 mg; * chorzy ze wskaźnikiem Z-score > 1: 29,2 mg p=0,04	TAK
						Skumulowana dawka prednizonu: * chorzy ze wskaźnikiem Z-score ≤ 1: 19,4 g; * chorzy ze wskaźnikiem Z-score > 1: 8,4 g p=0,03	TAK
					Gęstość mineralna szyjki kości udowej	Chorzy przyjmujący leki steroidowe stanowili: * chorzy ze wskaźnikiem Z-score ≤ 1: 85,0% * chorzy ze wskaźnikiem Z-score > 1: 65,7% p=0,03	TAK
						Skumulowana dawka prednizonu:	TAK

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS
						<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy ze wskaźnikiem Z-score ≤ 1: 17,2 g;</li> <li>⊗ chorzy ze wskaźnikiem Z-score &gt; 1: 6,8 g</li> </ul> <p>p=0,03</p>	
					Gęstość mineralna kości biodra	<p>Chorzy przyjmujący leki steroidowe stanowili:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy ze wskaźnikiem Z-score ≤ 1: 90,0%</li> <li>⊗ chorzy ze wskaźnikiem Z-score &gt; 1: 62,9%</li> </ul> <p>p=0,01</p>	TAK
<i>Hilmi 2013</i>	<p><b>Rodzaj badania:</b> przekrojowe  <b>Klasyfikacja</b>  <b>AOTMiT:</b> IVB  <b>Ocena jakości:</b>            Skala NOS:            Dobór próby: ***            Porównywalność: n/d            Punkt końcowy: ***            Skala NICE: 6/8  <b>Sponsor:</b> grant University of Malaya Research, Malaysian Society of Gastroenterology and Hepatology</p>	72 (wszyscy przyjmowali leki steroidowe)	Leki steroidowe	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ WZJG lub chLC (diagnoza postawiona po wykluczeniu ostrego zakażenia jelita oraz gruźlicy)</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ nie określono</li> </ul> <p><b>Charakterystyka chorych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek; średnia (SD) [lata]: 45,4 (16,3);</li> <li>⊗ okres trwania choroby; średnia (SD) [lata]: 9,45 (8,6)</li> </ul>	Gęstość mineralna kości kręgosłupa	<p>Wskaźnik T-score:            całkowita skumulowana dawka leków steroidowych w okresie całego życia:            r=-0,049; p=0,688            całkowita skumulowana dawka leków steroidowych w okresie 6 miesięcy:            r=-0,073; p=0,543</p>	NIE
					Gęstość mineralna kości biodra	<p>Wskaźnik T-score:            całkowita skumulowana dawka leków steroidowych w okresie całego życia:            r=0,098; p=0,493            całkowita skumulowana dawka leków steroidowych w okresie 6 miesięcy:            r=0,066; p=0,647</p>	NIE
<i>Ismail 2012</i>	<b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne,	95:	Leki steroidowe	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek 18-70 lat</li> </ul>	Gęstość mineralna	<p>chorzy przyjmujący leki steroidowe</p> <p>-2,60 (1,51)</p>	n/d

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS					
	kohortowe, bez grupy kontrolnej <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC <b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 7/8 <b>Sponsor:</b> brak	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy przyjmujący leki steroidowe dłużej niż 3 miesiące: 90;</li> <li>⊗ chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych dłużej niż 3 miesiące: 5</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ WZJG lub chLC, potwierdzona kryteriami diagnostycznymi (klinicznym, histologicznym, endoskopowym i radiologicznym)</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ nowotwory;</li> <li>⊗ niewydolność nerek;</li> <li>⊗ niewydolność wątroby;</li> <li>⊗ inne niż WZJG lub chLC powody występowania osteoporozy</li> </ul> <b>Charakterystyka chorych:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek; średnia (SD) [lata]: 30,9 (11,6);</li> <li>⊗ okres trwania choroby; średnia (SD) [lata]: 5,9 (4,4)</li> </ul>	kości kręgosłupa L1-L4; wskaźnik Z-score (SD)	chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych -1,34 (1,71) Brak różnic pomiędzy grupami NIE	n/d					
					Gęstość mineralna proksymalnej kości udowej; wskaźnik Z-score (SD)	chorzy przyjmujący leki steroidowe -1,40 (0,92) chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych -0,92 (1,36) Brak różnic pomiędzy grupami NIE	n/d					
					Gęstość mineralna kości kręgosłupa L1-L4; wskaźnik T-score (SD)	chorzy przyjmujący leki steroidowe -3,67 (1,75) chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych -1,56 (1,78) Brak różnic pomiędzy grupami NIE	n/d					
					Gęstość mineralna proksymalnej kości udowej; wskaźnik T-score (SD)	chorzy przyjmujący leki steroidowe -2,47 (1,70) chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych -1,23 (1,30) Brak różnic pomiędzy grupami NIE	n/d					
					Gęstość mineralna kości	Brak korelacji ze stosowaniem leków steroidowych	NIE					
					Jahnsen 2004	<b>Rodzaj badania:</b> prospektywne, kohortowe, z grupą kontrolną <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIID <b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: ****	120: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy przyjmujący leki steroidowe: 71 (przez cały okres trwania badania: 14);</li> <li>⊗ chorzy nieprzyjmujący</li> </ul>	Leki steroidowe  Okres trwania badania: 2 lata	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ WZJG lub chLC, potwierdzona kryteriami diagnostycznymi (histologicznym, endoskopowym i radiologicznym)</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ uzależnienie od narkotyków;</li> <li>⊗ zaburzenia psychiczne;</li> </ul>	Gęstość mineralna kości	Istotne obniżenie w czasie 2 lat trwania badania: <b>6/14 (42,9%)</b>	n/d

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS
	Porównywalność:* Punkt końcowy: ** <b>Sponsor:</b> brak	leków steroidowych: 49 60 osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną		<ul style="list-style-type: none"> <li>rasa azjatycka</li> </ul> <b>Charakterystyka chorych:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek; mediana (zakres): WZJG: 38 (21; 75); chLC: 36 (21; 75);</li> <li>okres trwania choroby; mediana (zakres) [lata]: WZJG: 7 (0,5; 32); chLC: 10 (1; 38)</li> </ul>			
Jahnsen 1997	<b>Rodzaj badania:</b> przekrojowe, z grupą kontrolną <b>Klasyfikacja AOTMI:</b> IVC <b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność:* Punkt końcowy: *** <b>Sponsor:</b> brak	120: <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy przyjmujący leki steroidowe: 71;</li> <li>chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: 49</li> </ul> 60 osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną	Leki steroidowe	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>WZJG lub chLC, potwierdzona kryteriami diagnostycznymi (histologicznym, endoskopowym i radiologicznym)</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>uzależnienie od narkotyków;</li> <li>zaburzenia psychiczne;</li> <li>rasa azjatycka</li> </ul> <b>Charakterystyka chorych:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek; mediana (zakres): WZJG: 38 (21; 75); chLC: 36 (21; 75);</li> <li>okres trwania choroby; mediana (zakres) [lata]: WZJG: 7 (0,5; 32); chLC: 10 (1; 38)</li> </ul>	Gęstość mineralna kości kręgosłupa lędźwiowego	Wskaźnik Z-score; średnia (95% CI): WZJG: <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy przyjmujący leki steroidowe: 0,29 (-0,18; 0,77);</li> <li>chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: 0,06 (-0,44; 0,32)</li> </ul>	NIE
						Wskaźnik Z-score; średnia (95% CI): chLC: <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy przyjmujący leki steroidowe: -0,52 (-0,88; -0,17);</li> <li>chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: -0,07 (-0,63; 0,49)</li> </ul>	NIE
						Korelacja ze skumulowaną dawką leków steroidowych: $r=-0,313$ ; $p=0,018$	TAK
					Gęstość mineralna kości szyjki kości udowej	Wskaźnik Z-score; średnia (95% CI): WZJG: <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy przyjmujący leki steroidowe: 0,16 (-0,34; 0,66);</li> </ul>	NIE

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS
						<p>⊗ chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: 0,09 (-0,27; 0,45)</p> <p>Wskaźnik Z-score; średnia (95% CI): chLC:</p> <p>⊗ chorzy przyjmujący leki steroidowe: -0,97 (-1,41; -0,53);</p> <p>⊗ chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: -0,17 (-0,89; 0,55)</p>	NIE
						<p>Wskaźnik Z-score; średnia (95% CI): WZJG:</p> <p>⊗ chorzy przyjmujący leki steroidowe: -0,07 (-0,54; 0,40);</p> <p>⊗ chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: -0,27 (-0,69; 0,14)</p>	NIE
					Gęstość mineralna kości	<p>Wskaźnik Z-score; średnia (95% CI): chLC:</p> <p>⊗ chorzy przyjmujący leki steroidowe: -1,15 (-1,47; -0,82);</p> <p>⊗ chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: -0,10 (-0,48; 0,28)</p>	TAK
						<p>Korelacja ze skumulowaną dawką leków steroidowych: r=-0,421; p=0,0008</p>	TAK

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS
Kaya 2011	<p><b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne, kohortowe, z grupą kontrolną</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIID</p> <p><b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: * Punkt końcowy: ***</p> <p><b>Sponsor:</b> brak</p>	<p>40:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy przyjmujący leki steroidowe: 10;</li> <li>chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: 30</li> </ul> <p>29 osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną</p>	Leki steroidowe	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>WZJG</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie określono</li> </ul> <p><b>Charakterystyka chorych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek; średnia (SD) [lata]: 41,53 (11,93);</li> <li>okres trwania choroby; średnia (SD) [miesiące]: 38,60 (36,10)</li> </ul>	Gęstość mineralna kości	Brak korelacji ze stosowaniem leków steroidowych	NIE
Khan 2013	<p><b>Rodzaj badania:</b> przekrojowe</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVB</p> <p><b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 7/8</p> <p><b>Sponsor:</b> Department of Veterans Affairs, Veteran Health Administration, Office of Research and development Health Services</p>	<p>34 665:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy przyjmujący leki steroidowe (w okresie 10 lat): 10 574;</li> <li>chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: 24 091</li> </ul>	Doustny prednizon	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>WZJG</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie określono</li> </ul> <p><b>Charakterystyka chorych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek; średnia [lata]: 60;</li> <li>okres trwania przyjmowania leków steroidowych; średnia [miesiące]: 9,2</li> </ul>	Niska gęstość mineralna kości	<p><b>1 821/10 574 (17,2%)</b></p> <p>Chorzy stosujący doustny prednizon stanowili:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wśród chorych z niską gęstością mineralną kości: 49%;</li> <li>wśród chorych z prawidłową gęstością mineralną kości: 28%</li> </ul> <p>p&lt;0,001</p> <p>Korelacja ze skumulowaną dawką prednizonu</p>	TAK
					Osteopenia	<p>chorzy przyjmujący leki steroidowe</p> <p><b>316/4970 (6,4%)</b></p>	n/d
					Osteopenia	<p>chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych</p> <p>344/13522 (2,5%)</p>	n/d
					Osteoporoza	<p>chorzy przyjmujący leki steroidowe</p> <p><b>469/4970 (9,4%)</b></p>	n/d
						OR=2,60 (2,22; 3,04)	TAK

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS	
						chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych	622/ 13522 (4,6%)	n/d
						OR=2,16 (1,91; 2,45)		TAK
					Złamania osteoporotyczne	chorzy przyjmujący leki steroidowe	<b>92/4970 (1,9%)</b> Korelacja ze skumulowaną dawką prednizonu	n/d
						chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych	129/ 13522 (1,0%)	n/d
						OR=1,96 (1,50; 2,56)		TAK
					Złamania kręgow	chorzy przyjmujący leki steroidowe	<b>29/4970 (0,6%)</b>	n/d
						chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych	49/ 13522 (0,4%)	n/d
						OR=1,61 (1,02; 2,56)		TAK
					Złamania szyjki kości udowej	chorzy przyjmujący leki steroidowe	<b>28/4970 (0,6%)</b>	n/d
						chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych	40/ 13522 (0,3%)	n/d
						OR=1,91 (1,18; 3,10)		TAK

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS	
					Złamanie końca dalszego kości promieniowej lub łokciowej	chorzy przyjmujący leki steroidowe	<b>24/4970 (0,5%)</b>	n/d
						chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych	26/13522 (0,2%)	n/d
						OR=2,52 (1,44; 4,39)		TAK
					Złamania kości miednicy	chorzy przyjmujący leki steroidowe	<b>6/4970 (0,1%)</b>	n/d
						chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych	12/13522 (0,1%)	n/d
						OR=1,36 (0,51; 3,63)		NIE
					Inne złamania	chorzy przyjmujący leki steroidowe	<b>5/4970 (0,1%)</b>	n/d
						chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych	2/13522 (0,0%)	n/d
						OR=6,81 (1,32; 35,10)		TAK
Kim 2013	<b>Rodzaj badania:</b> przekrojowe <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVB <b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 6/8 <b>Sponsor:</b> brak	44: * chorzy przyjmujący leki steroidowe: 35; * chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: 9	Leki steroidowe	<b>Kryteria włączenia:</b> * wiek 18-70 lat; * WZJG lub chLC, potwierdzona kryteriami diagnostycznymi (klinicznym, histologicznym, endoskopowym i radiologicznym) <b>Kryteria wykluczenia:</b> * kolektomia; * menopauza; * cukrzyca; * zaburzenia tarczycy; * zaburzenia przytarczyc;	Gęstość mineralna kości kręgosłupa	Niższa w grupie chorych stosujących leki steroidowe niż w grupie niestosującej tych leków (p<0,01)	TAK	
						Wskaźnik T-score: niższy w grupie chorych stosujących leki steroidowe niż w grupie niestosującej tych leków (p<0,01)	TAK	
						Wskaźnik Z-score: niższa w grupie chorych stosujących leki steroidowe niż	TAK	



Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki		IS
				<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ przewlekła choroba wątroby;</li> <li>⊗ przewlekła choroba nerek (klirens kreatyniny &lt;50 mm/min);</li> <li>⊗ dysfunkcje seksualne;</li> <li>⊗ złamania kości udowej w wywiadzie;</li> <li>⊗ choroby metaboliczne kości (włączając hiperkalcemię i hipokalcemię);</li> <li>⊗ suplementacja witaminy D w wywiadzie;</li> <li>⊗ przyjmowanie hormonów płciowych w wywiadzie;</li> <li>⊗ przyjmowanie bisfosfonianów w wywiadzie</li> </ul> <p><b>Charakterystyka chorych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek: poniżej 30 lat w momencie diagnozy: 21 chorych, powyżej 30 lat w momencie diagnozy: 23 chorych;</li> <li>⊗ okres trwania choroby; mediana (zakres) [lata]:4 (0; 34)</li> <li>⊗ nasilenie choroby: łagodne: 24; umiarkowane: 81; ciężkie: 32 chorych;</li> <li>⊗ okres trwania leczenia; średnia (SD) [miesiące]: chorzy poniżej 30 lat w momencie diagnozy: 9,6 (12,2), chorzy powyżej 30 lat w momencie diagnozy: 9,4 (12,3)</li> </ul>		w grupie niestosującej tych leków (p<0,01)		
					Gęstość mineralna szyjki kości udowej	Niższa w grupie chorych stosujących leki steroidowe niż w grupie niestosującej tych leków (p=0,06)		NIE
						Wskaźnik T-score: niższa w grupie chorych stosujących leki steroidowe niż w grupie niestosującej tych leków (p=0,05)		NIE
						Wskaźnik Z-score: niższa w grupie chorych stosujących leki steroidowe niż w grupie nie stosującej tych leków (p=0,17)		NIE
					Gęstość mineralna kości biodra	Niższa w grupie chorych stosujących leki steroidowe niż w grupie nie stosującej tych leków (p=0,04)		TAK
						Wskaźnik T-score: niższa w grupie chorych stosujących leki steroidowe niż w grupie nie stosującej tych leków (p=0,04)		TAK
						Wskaźnik Z-score: niższa w grupie chorych stosujących leki steroidowe niż w grupie nie stosującej tych leków (p=0,13)		NIE
Koczka 2012	Rodzaj badania: retrospektywne,	24:	Leki steroidowe	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek ≥18 lat;</li> </ul>		chorzy przyjmujący leki	<b>9</b> <b>(60,0%)</b>	n/d

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki		IS
	<p>kohortowe, bez grupy kontrolnej</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC</p> <p><b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d</p> <p>Punkt końcowy: ***</p> <p>Skala NICE: 7/8</p> <p><b>Sponsor:</b> brak</p>	<p>⊗ chorzy przyjmujący leki steroidowe: 15</p> <p>⊗ chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: 9</p>		<p>⊗ nieswoiste zapalenie jelit</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <p>⊗ nie określono</p> <p><b>Charakterystyka chorych:</b></p> <p>⊗ wiek, średnia (SD) [lata]: chorzy ze wskaźnikiem T-score &lt; -1: 51 (20,4); chorzy ze wskaźnikiem T-score &gt; -1: 50,1 (4,9).</p> <p>⊗ okres trwania choroby w chwili przeprowadzenia densytometrii; średnia [lata]: chorzy ze wskaźnikiem T &lt; -1: 8,7; chorzy ze wskaźnikiem T &gt; -1: 10,7</p>	Gęstość mineralna kości	Wskaźnik T-score < -1	<p>steroidowe</p> <p>chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych</p> <p>5 (55,6%)</p>	n/d
						<p>Chorzy leczeni lekami steroidowymi w chwili densytometrii stanowili:</p> <p>⊗ wśród chorych ze wskaźnikiem T-score &lt; -1: 64%;</p> <p>⊗ wśród chorych ze wskaźnikiem T-score &gt; -1: 60%</p> <p>p=1,0</p>		NIE
Koutrou-bakis 2011	<p><b>Rodzaj badania:</b> obserwacyjne, prospektywne</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IV C</p> <p><b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d</p> <p>Punkt końcowy: ***</p> <p>Skala NICE: 8/8</p> <p><b>Sponsor:</b> brak</p>	<p>118:</p> <p>⊗ chorzy przyjmujący obecnie leki steroidowe: 30;</p> <p>⊗ chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: 88</p>	Leki steroidowe	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <p>⊗ WZJG lub chLC, potwierdzone kryteriami diagnostycznymi</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <p>⊗ choroba nowotworowa;</p> <p>⊗ celiakia;</p> <p>⊗ zespół jelita krótkiego;</p> <p>⊗ niewydolność nerek;</p> <p>⊗ choroby wątroby;</p> <p>⊗ choroby tarczycy;</p> <p>⊗ cukrzyca;</p> <p>⊗ przyjmowanie leków: bisfosfonianów, fluorku sodu, kalcytoniny</p> <p><b>Charakterystyka chorych:</b></p> <p>⊗ wiek; średnia [lata]: 39;</p> <p>⊗ okres trwania choroby; średnia [lata]: 9,1</p>	Osteopenia	chorzy przyjmujący leki steroidowe	<b>24 (80,0%)</b>	n/d
					Osteopenia	chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych	31 (35,2%)	n/d
					Osteoporoza	chorzy przyjmujący leki steroidowe	<b>11 (36,7%)</b>	n/d
					Osteoporoza	chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych	12 (13,6%)	n/d
					<p>Chorzy leczeni lekami steroidowymi stanowili:</p> <p>⊗ prawidłowa gęstość kości: 39,0%;</p> <p>⊗ osteopenia: 43,7%;</p> <p>⊗ osteoporoza: 47,5%</p> <p>p=0,56</p>		NIE	

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS	
Kusunoki 1992	<b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne, kohortowe, bez grupy kontrolnej <b>Klasyfikacja</b> AOTMiT: IVC <b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 6/8 <b>Sponsor:</b> brak	54: * wszyscy chorzy byli leczeni w przeszłości lekami steroidowymi	Leki steroidowe	<b>Kryteria włączenia:</b> * WZJG <b>Kryteria wykluczenia:</b> * nie określono <b>Charakterystyka chorych:</b> * wiek, średnia (SD) [lata]: 30,4 (1,7); * okres trwania choroby; średnia (SD) [miesiące]: 39,3 (5,0)	Osteoporoza	<30 lat	<b><u>10/29 (34,5%)</u></b>	n/d
						≥30 lat	<b><u>8/25 (32,0%)</u></b>	
Loftus 2003	<b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne, kohortowe z grupą kontrolną <b>Klasyfikacja</b> AOTMiT: IIID <b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: **** Porównywalność: * Punkt końcowy: *** Skala NICE: 6/8 <b>Sponsor:</b> Narodowy Instytut Zdrowia (NIH), Mayo Fundacja Edukacji i Badań Medycznych	273: * chorzy otrzymujący leki steroidowe przez pierwszy rok po rozpoznananiu WZJG: 36; * chorzy otrzymujący leki steroidowe kiedykolwiek podczas całego okresu trwania choroby: 103  4421 osób zdrowych, stanowiących grupę kontrolną	Leki steroidowe	<b>Kryteria włączenia:</b> * WZJG <b>Kryteria wykluczenia:</b> * nie określono <b>Charakterystyka chorych:</b> * wiek, średnia (SD; zakres) [lata]: 37,4 (16,2; 7-87)	Złamania	Stosowanie leków steroidowych ogółem: HR=1,1 (95% CI: 0,7; 1,8)	NIE	
						Stosowanie leków steroidowych przez co najmniej 6 miesięcy: HR=0,7 (95% CI: 0,2; 1,9)	NIE	
						Stosowanie leków steroidowych w skumulowanej dawce powyżej 2609 mg: HR=1,0 (95% CI: 0,5; 2,1)	NIE	
					Złamania osteoporo- tyczne	Stosowanie leków steroidowych ogółem: HR=1,1 (95% CI: 0,5; 2,5)	NIE	
						Stosowanie leków steroidowych przez co najmniej 6 miesięcy: HR=0,7 (95% CI: 0,2; 2,9)	NIE	
						Stosowanie leków steroidowych w skumulowanej dawce powyżej 2609 mg: HR=0,9 (95% CI: 0,3; 3,0)	NIE	

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS
Loftus 2002	<b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne, kohortowe z grupą kontrolną <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIID <b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: **** Porównywalność: ** Punkt końcowy: *** Skala NICE: 6/8 <b>Sponsor:</b> Narodowy Instytut Zdrowia (NIH), Amerykańska Publiczna Służba Zdrowia	238: * chorzy otrzymujący leki steroidowe przez pierwszy rok po rozpoznaniu WZJG: 55; * chorzy otrzymujący leki steroidowe kiedykolwiek podczas całego okresu trwania choroby:124	Leki steroidowe	<b>Kryteria włączenia:</b> * chLC <b>Kryteria wykluczenia:</b> * nie określono <b>Charakterystyka chorych:</b> * wiek, średnia (SD; zakres) [lata]: 33,4 (16,3; 4-84)	Złamania	Stosowanie leków steroidowych ogółem: HR=1,0 (95%CI: 0,6;1,6)	NIE
						Stosowanie leków steroidowych przez co najmniej 6 miesięcy: HR=0,8 (95%CI: 0,4; 1,4)	NIE
						Stosowanie leków steroidowych w skumulowanej dawce powyżej 3730 mg: HR=0,7 (95%CI: 0,4; 1,3)	NIE
						Stosowanie leków steroidowych w skumulowanej dawce powyżej 17 000 mg: HR=1,0 (95%CI: 0,5; 2,2)	NIE
Miznerova 2013	<b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne, kohortowe, bez grupy kontrolnej <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIID <b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: **** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 6/8 <b>Sponsor:</b> grant Ministerstwa Zdrowia Republiki Słowackiej	76: * chorzy przyjmujący leki steroidowe: 50; * chorzy nie przyjmujący leków steroidowych: 26	Leki steroidowe	<b>Kryteria włączenia:</b> * WZJG lub chLC <b>Kryteria wykluczenia:</b> * nie określono <b>Charakterystyka chorych:</b> * wiek, mediana (zakres) [lata]: 36 (19; 73) * okres trwania choroby; mediana (zakres) [lata]: 8,2 (1,4; 41,2); * okres przyjmowania leków steroidowych w przebiegu całego życia, mediana (zakres) [miesiące]: 7 (0-121)	Gęstość mineralna kości biodra	Wskaźnik Z-score: brak istotnej statystycznie korelacji z doustnym przyjmowaniem leków steroidowych, kumulacyjną dawką prednizonu i całkowitym okresem przyjmowania leków steroidowych w ciągu całego życia	NIE
					Gęstość mineralna kości kręgosłupa lędźwiowego	Wskaźnik Z-score: brak istotnej statystycznie korelacji z doustnym przyjmowaniem leków steroidowych, kumulacyjną dawką prednizonu i całkowitym okresem przyjmowania leków steroidowych w ciągu całego życia	NIE

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki		IS	
					Gęstość mineralna kości udowej	Wskaźnik Z-score: istotna statystycznie korelacja ze średnią dawką prednizonu r=0,27, p=0,025		TAK	
Pigot 1992	<b>Rodzaj badania:</b> prospektywne, kohortowe <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC <b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: **** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ** Skala NICE: 7/8 <b>Sponsor:</b> brak	61: * chorzy przyjmujący leki steroidowe: 43; * chorzy nie przyjmujący leków steroidowych: 18	Leki steroidowe	<b>Dawka; średnia (SD) [mg/dobę]:</b> WZJG: 7,6 (8,3); chLC: 4,0 (6,2); zespolenie jelita cienkiego z odbytem: 4,4 (7,1);  <b>Kryteria włączenia:</b> * WZJG lub chLC, potwierdzona kryteriami diagnostycznymi (klinicznym, histologicznym, endoskopowym i radiologicznym)  <b>Kryteria wykluczenia:</b> * WZJG ograniczone do odbytnicy  <b>Charakterystyka chorych:</b> * wiek, średnia (SD) [lata]: 36 (11) * okres trwania choroby; średnia (SD) [miesiące]: WZJG: 63 (75); chLC: 75 (100); zespolenie jelita cienkiego z odbytem: 31 (16)	Gęstość mineralna kości	Wskaźnik Z-score <1 SD	chorzy przyjmujący leki steroidowe	<b>32 (74,4%)</b>	TAK
							chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych	3 (16,7%)	
						Wskaźnik Z-score <2 SD	chorzy przyjmujący leki steroidowe	<b>14 (32,6%)</b>	TAK
							chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych	0 (0,0%)	
						Skumulowana dawka leków steroidowych; średnia (SD) [mg]: * chorzy z osteopenią: 5 613 (6 781); * chorzy bez osteopenii: 7 539 (12 978)		NIE	
Dawka dobową leków steroidowych; średnia (SD) [mg]:		NIE							

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS						
						<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy z osteopenią: 5,43 (7,17);</li> <li>⊗ chorzy bez osteopenii: 6,17 (7,73)</li> </ul>							
					Gęstość mineralna kości kręgosłupa lędźwiowego	Korelacja z dawką dobową leków steroidowych r=0,271; p=0,046	TAK						
					Gęstość mineralna szyjki kości udowej	Korelacja z dawką dobową leków steroidowych	NIE						
					Gęstość mineralna kości trójkąta Warda	Korelacja z dawką dobową leków steroidowych	NIE						
					Gęstość mineralna kości udowej	Korelacja z dawką dobową leków steroidowych	NIE						
<i>Robinson 1998</i>	<p><b>Rodzaj badania:</b> przekrojowe  <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVB  <b>Ocena jakości:</b>  Skala NOS:  Dobór próby: ****  Porównywalność: n/d  Punkt końcowy: ***  Skala NICE: 7/8  <b>Sponsor:</b> brak</p>	<p>117:  <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy przyjmujący leki steroidowe w przeszłości: 100;</li> <li>⊗ chorzy przyjmujący leki steroidowe obecnie: 26</li> </ul> </p>	Doustne leki steroidowe	<p><b>Kryteria włączenia:</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chLC, potwierdzona kryteriami diagnostycznymi (klinicznym, histologicznym, endoskopowym i radiologicznym)</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek &lt;18 lat;</li> <li>⊗ ciąża;</li> <li>⊗ zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa;</li> <li>⊗ choroby mające wpływ na gęstość mineralną kości: choroby nerek, wątroby, hipogonadyzm, zaburzenia</li> </ul> </p>	Osteoporoza	<table border="1"> <tr> <td>chorzy przyjmujący leki steroidowe</td> <td>7 (26,9%)</td> <td>n/d</td> </tr> <tr> <td>chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych</td> <td>7 (7,7%)</td> <td>n/d</td> </tr> </table> <p>OR=6,7 (95% CI: 1,89; 23,5)  Skumulowana dawka leków steroidowych; średnia (SD) [g]:  <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy z osteoporozą: 23,6 (29,5);</li> <li>⊗ chorzy bez osteoporozy: 7,3 (9,3)</li> </ul> p&lt;0,0001</p>	chorzy przyjmujący leki steroidowe	7 (26,9%)	n/d	chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych	7 (7,7%)	n/d	TAK
chorzy przyjmujący leki steroidowe	7 (26,9%)	n/d											
chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych	7 (7,7%)	n/d											

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki		IS	
				przytarczyc, nieleczone choroby tarczycy) * przyjmowanie leków mających wpływ na gęstość kości (hormonalna terapia zastępcza, bisfosfoniany, witamina D, fluorek, wapń, kalcytonina) <b>Charakterystyka chorych:</b> * wiek; średnia (SD) [lata]: 40,6 (13,3); * okres trwania choroby; średnia (SD) [lata]: 9,6 (8,0) * nasilenie choroby w skali HBI; średnia (SD): 1,52 (1,86)	Osteopenia	Skumulowana dawka leków steroidowych; średnia (SD) [g]: chorzy z osteopenią: 9,6 (10,2) chorzy bez osteopenii: 7,3 (9,3) p<0,0001		TAK	
					Gęstość mineralna szyjki kości udowej	Korelacja ze skumulowaną dawką leków steroidowych: r=-0,32; p=0,001		TAK	
					Gęstość mineralna krętarza	Korelacja ze skumulowaną dawką leków steroidowych: r=-0,27; p=0,006		TAK	
					Gęstość mineralna kości trójkąta Warda	Korelacja ze skumulowaną dawką leków steroidowych: r=-0,31; p=0,002		TAK	
					Gęstość mineralna kości kręgosłupa lędźwiowego	Korelacja ze skumulowaną dawką leków steroidowych: r=-0,20; p=0,048		TAK	
					Gęstość mineralna kości	chorzy przyjmujący leki steroidowe vs chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych		NIE	
Schoon 2005	<b>Rodzaj badania:</b> eksperymentalne, randomizowane, bez zaślepienia <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIA <b>Ocena jakości:</b>	272: * budezonid o modyfikowanym uwalnianiu (Entocort <sup>®</sup> ): 138; * prednizolon: 134	* budezonid o modyfikowanym uwalnianiu (Entocort <sup>®</sup> ), doustnie, 9 mg/dobę;	<b>Kryteria włączenia:</b> * wiek 20-70 lat; * chLC z zajęciem jelita krętego, odcinka krętniczko-kątniczego i/lub okrężnicy wstępującej, potwierdzona kryteriami Lennarda-Jonesa	Niska gęstość mineralna kości (średnia zmiana procentowa):	chorzy wcześniej nieleczeni lekami steroidowymi	Budezonid	-1,04	TAK
						Prednizon	-3,84		
							p=0,0084		
						chorzy, wcześniej	Budezonid	-1,66	NIE

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki		IS	
	Skala Jadad: 3/5 <b>Sponsor:</b> AstraZeneca Szwecja		⊗ prednizolon, doustnie 40 mg/dobę Okres trwania badania: 2 lata; w tym okresie dawka leku mogła być dostosowywana do przebiegu choroby indywidualnego chorego, leczenie mogło być także przerywane i ponownie rozpoczynane	<p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zajęcie proksymalnego odcinka jelita krętego;</li> <li>⊗ aktywna choroba w obrębie odbytnicy;</li> <li>⊗ wcześniejsza operacja żołądka;</li> <li>⊗ resekcja ponad 100 cm jelita cienkiego lub tkanek położonych dystalnie od środkowej części okrężnicy poprzecznej;</li> <li>⊗ powikłania chLC (ropień, perforacje, niedrożności);</li> <li>⊗ nadwrażliwość na leki steroidowe;</li> <li>⊗ terapia hormonalna, bisfosfonianami, androgenami i steroidami anabolicznymi w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub immunosupresantami w ciągu ostatnich 3 miesięcy</li> </ul> <p><b>Charakterystyka chorych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek, średnia [lata]: chorzy nieleczeni lekami steroidowymi w przeszłości: 35,4; chorzy leczeni lekami steroidowymi w przeszłości: 36,6; chorzy steroidozależni: 38,7;</li> <li>⊗ okres trwania choroby; mediana [lata]: chorzy nieleczeni lekami steroidowymi w przeszłości: 3,3; chorzy leczeni lekami steroidowymi w przeszłości: 9,5; chorzy steroidozależni: 7,3;</li> <li>⊗ nasilenie choroby w skali Crohn's Disease Activity Index; mediana: chorzy nieleczeni lekami steroidowymi w przeszłości: 234; chorzy leczeni lekami steroidowymi</li> </ul>		leczeni lekami steroidowymi	Prednizon	-0,15	
							p>0,05		
						chorzy, leczeni lekami steroidowymi w chwili rozpoczęcia badania	Budezonid	0,17	NIE
							Prednizon	0,49	
								p>0,05	
					Złamania nieurazowe	Budezonid	1 (0,7%) (pogorszenie istniejącego)		n/d
					Złamania nieurazowe	Prednizon	1 (0,7%)		n/d
						OR= 0,97 (0,06; 15,68)		NIE	
					Złamania urazowe	Budezonid	2 (1,4%)		n/d
					Złamania urazowe	Prednizon	2 (1,5%)		n/d
						OR= 0,97 (0,13; 6,99)		NIE	



Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS	
				w przeszłości: 240; chorzy steroidozależni: 133				
Schulte 1999	<b>Rodzaj badania:</b> prospektywne, kohortowe <b>Klasyfikacja</b> AOTMiT: IVC <b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: **** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ** Skala NICE: 6/8 <b>Sponsor:</b> brak	80: * chorzy przyjmujący leki steroidowe: 28; * chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: 52	Leki steroidowe  Dwaka, średnia (SD) [mg/dobę]: WZJG: 7,9 (8,7); chLC: 5,5 (6,9)  Okres trwania badania; średnia (SD) [dni]: 568 (60)	<b>Kryteria włączenia:</b> * WZJG lub chLC <b>Kryteria wykluczenia:</b> * nie określono <b>Charakterystyka chorych:</b> * wiek, średnia (SD) [lata]: WZJG: 41 (15); chLC: 37,6 (13,6); * okres trwania choroby, średnia (SD) [lata]: WZJG: 8,9 (6); chLC: 11,6 (7);	Gęstość mineralna kości kręgosłupa	chorzy przyjmujący leki steroidowe vs chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych	NIE	
					Gęstość mineralna szyjki kości udowej	chorzy przyjmujący leki steroidowe vs chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych	TAK	
					Gęstość mineralna kości trójkąta Warda	chorzy przyjmujący leki steroidowe vs chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych	TAK	
					Gęstość mineralna kości	chorzy przyjmujący leki steroidowe vs chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych	NIE	
Siffledeen 2004	<b>Rodzaj badania:</b> przekrojowe <b>Klasyfikacja</b> AOTMiT: IVB <b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 8/8 <b>Sponsor:</b> Crohn's and Colitis Foundation Kanada;	242: * chorzy przyjmujący leki steroidowe w roku poprzedzającym badanie: 125; * chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych w roku poprzedzającym badanie: 117	Leki steroidowe	<b>Kryteria włączenia:</b> * chLC, potwierdzona kryteriami diagnostycznymi (endoskopowym, radiologicznym i histologicznym) <b>Kryteria wykluczenia:</b> * wiek < 18 lat; * choroby kości, inne niż osteoporoza (nadczynność przytarczyc, choroba Pageta, osteodystrofia nerkowa, udokumentowana osteomalacja); * zaburzenia funkcji tarczycy; * znacząca niewydolność nerek (poziom kreatyniny ≥ 2- krotnej wartości normy);	Gęstość mineralna odcinka L1-L4 kręgosłupa	chorzy przyjmujący leki steroidowe w roku poprzedzającym badanie  chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych w roku poprzedzającym badanie	Wskaźnik T-score, średnia (SD): -1,07 (1,12)  Wskaźnik T-score, średnia (SD): -0,59 (1,16)	TAK

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS
	nieograniczony grant badawczy Proctor and Gamble Pharmaceuticals, Kanada			<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ zespół krótkiego jelita;</li> <li>⊕ chorzy z całkowitym żywieniem pozajelitowym lub dojelitowym</li> <li>⊕ anatomia kręgosłupa uniemożliwiająca prawidłową ocenę podczas boczego prześwietlenia kręgosłupa za pomocy badania absorpcjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego</li> <li>⊕ chorzy, którzy przyjmowali bisfosfoniany w okresie 24 miesięcy przed przystąpieniem do badania, suplementy fluorku w okresie 24 miesięcy przed przystąpieniem do badania, suplementy wapnia w dawce powyżej 1,0g/dobę oraz suplementy witaminy D w dawce większej niż 1000 IU/dobę w okresie 6 miesięcy przed przystąpieniem do badania</li> </ul> <p><b>Charakterystyka chorych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ wiek, średnia (SD) [lata]: 38,7 (12,3)</li> <li>⊕ okres trwania choroby, średnia (SD) [lata]: 11,1 (8,7)</li> </ul>	Gęstość mineralna szyjki kości udowej	<p>chorzy przyjmujący leki steroidowe w roku poprzedzającym badanie</p> <p>Wskaźnik Z-score, średnia (SD): -1,06 (1,07)</p> <p>chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych w roku poprzedzającym badanie</p> <p>Wskaźnik Z-score, średnia (SD): -0,73 (1,09)</p>	TAK
					Gęstość mineralna kości biodrowej	<p>chorzy przyjmujący leki steroidowe w roku poprzedzającym badanie</p> <p>Wskaźnik Z-score, średnia (SD): -0,67 (1,01)</p> <p>chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych w roku poprzedzającym badanie</p> <p>Wskaźnik Z-score, średnia (SD): -0,20 (1,05)</p>	TAK
					Gęstość mineralna ultradystalnego odcinka kości promieniowej	<p>chorzy przyjmujący leki steroidowe w roku poprzedzającym badanie</p> <p>Wskaźnik Z-score, średnia (SD): -1,29 (1,07)</p>	TAK

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS
						chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych w roku poprzedzającym badanie Wskaźnik Z-score, średnia (SD): -0,95 (0,99)	
Silvennoinen 1995	<b>Rodzaj badania:</b> prospektywne, kohortowe z grupą kontrolną <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIID <b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: **** Porównywalność: * Punkt końcowy: ** <b>Sponsor:</b> Finnish Foundation for Gastroenterology Research	152: * chorzy przyjmujący leki steroidowe: 110; * chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: 42	Doustne leki steroidowe	<b>Kryteria włączenia:</b> * wiek 19-60 lat * nieswoiste zapalenie jelit <b>Kryteria wykluczenia:</b> * diagnoza późniejsza niż 1999 r.; * nieswoiste zapalenie jelita ograniczone do odbytnicy; * ciąża <b>Charakterystyka chorych:</b> * wiek, średnia (SD) [lata]: WZJG: 42,0 (9,6); chLC: 38,6 (8,7); nieokreślone zapalenie jelita: 35,6 (9,7); * okres trwania choroby, średnia (SD) [lata]: 13,1 (6,2); * okres od diagnozy, średnia (SD) [miesiące]: 11,5 (6,0); * okres przyjmowania leków steroidowych; średnia (SD): 17,4 (23,4)	Gęstość mineralna kości kręgosłupa lędźwiowego	Korelacja ze skumulowaną dawką leków steroidowych: r=-0,164; p=0,04 Korelacja z okresem przyjmowania leków steroidowych: r=0,214; p=0,023	TAK
					Gęstość mineralna szyjki kości udowej	Korelacja ze skumulowaną dawką leków steroidowych: r=-0,185; p=0,02	TAK
					Gęstość mineralna kości trójkąta Warda	Korelacja ze skumulowaną dawką leków steroidowych: r=-0,167; p=0,04	TAK
					Gęstość mineralna krętarza	Korelacja ze skumulowaną dawką leków steroidowych: r=-0,237; p=0,003 Korelacja z okresem przyjmowania leków steroidowych: r=0,215; p=0,013	TAK
Staub 1997	<b>Rodzaj badania:</b> prospektywne, kohortowe z grupą kontrolną	108 (nie podano, ilu chorych przyjmowało leki steroidowe –	Prednizolon	<b>Kryteria włączenia:</b> * chLC; * co najmniej jedna resekcja jelit <b>Kryteria wykluczenia:</b>	Osteoporoza kręgosłupa lędźwiowego	Wskaźnik Z-score: * chorzy z zachowaną okrężnicą: (r=0,04) * chorzy z usuniętą okrężnicą: (r=-0,01)	NIE

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS
	<b>Klasyfikacja</b> <b>AOTMiT:</b> IIID <b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: **** Porównywalność: ** Punkt końcowy: ** <b>Sponsor:</b> brak	prawdopodobnie wszyscy  * chorzy z zachowaną okrężnicą: 40; * chorzy z usuniętą okrężnicą: 68		* ciężkie zaburzenia wchłaniania; * żywienie pozajelitowe przez okres dłuższy niż 4 tygodnie; * dysfunkcja wątroby i niewydolność nerek wymagająca dializowania <b>Charakterystyka chorych:</b> * wiek, średnia (SD) [lata]: chorzy z zachowaną okrężnicą: 40,1 (17; 64); chorzy z usuniętą okrężnicą: 36,5 (17; 69); * okres trwania choroby, średnia (SD) [lata]: chorzy z zachowaną okrężnicą: 13 (1; 40); chorzy z usuniętą okrężnicą: 11,8 (1; 29); * okres przyjmowania prednizonu, średnia (SD) [miesiące]: chorzy z zachowaną okrężnicą: 20 (33); chorzy z usuniętą okrężnicą: 22 (30)		Brak korelacji z okresem przyjmowania leków steroidowych  Wskaźnik Z-score: * chorzy z zachowaną okrężnicą: (r=0,00) * chorzy z usuniętą okrężnicą: (r=-0,10)  Brak korelacji z okresem przyjmowania leków steroidowych	
Targownik 2013b	<b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne, kohortowe z grupą kontrolną <b>Klasyfikacja</b> <b>AOTMiT:</b> IIID <b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: **** Porównywalność: * Punkt końcowy: *** <b>Sponsor:</b> Nagroda w dziedzinie badań klinicznych Amerykańskiego Kolegium Gastroenterologii 2011	1230: * chorzy przyjmujących leki steroidowe: 317; * chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: 913  44 484 osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną	Leki steroidowe	<b>Kryteria włączenia:</b> * WZJG lub chLC <b>Kryteria wykluczenia:</b> * nie określono <b>Charakterystyka chorych:</b> * wiek, mediana (rozstęp międzykwartyłowy): 51 (40; 62); * okres trwania choroby: <5 lat: 247 chorych; 5-10 lat: 261 chorych; ≥10 lat: 635 chorych	Osteoporoza kręgosłupa lędźwiowego	OR=1,38 (0,82; 2,30)	NIE
					Osteoporoza szyjki kości udowej	OR=2,00 (1,04; 3,86)	TAK
					Osteoporoza krętarza kości udowej	OR=1,69 (0,42; 1,23)	NIE
					Osteoporoza kości biodra	OR=0,79 (0,35; 1,79)	NIE
					Osteoporoza dowolnej lokalizacji	OR=1,73 (1,12; 2,66)	TAK

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS
Tsironi 2008	<b>Rodzaj badania:</b> przekrojowe <b>Klasyfikacja</b> AOTMiT: IVC <b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 8/8 <b>Sponsor:</b> brak	122 (wszyscy przyjmowali leki steroidowe)  * grupa chorych przyjmujących obecnie leki steroidowe: 33	Leki steroidowe:  prednizolon: ≥5 mg; 41 chorych; <5 mg 63 chorych	<b>Kryteria włączenia:</b> * WZJG lub chLC, potwierdzone kryteriami diagnostycznymi (endoskopowym, klinicznym, radiologicznym i histologicznym)  <b>Kryteria wykluczenia:</b> * chorzy z nieokreślonym zapaleniem jelita grubego; * przebyte kolektomie w wyniku WZJG; * wiek <18 lat; * przedwczesna menopauza; * przewlekła choroba wątroby; * przewlekła niewydolność nerek (stężenie kreatyniny <1,5 mg/dl) * nieleczona choroba tarczycy; * cukrzyca typu I; * przebyte resekcji żołądka * przyjmowanie leków o udowodnionym wpływie na stan mineralizacji kości (poza lekami steroidowymi)  <b>Charakterystyka chorych:</b> * wiek; średnia SD [lata]: 44,8 (14,8); * okres trwania choroby; średnia (SD) [miesiące]: 90,3 (83)	Gęstość mineralna szyjki kości udowej	Wskaźnik T-score: negatywna korelacja ze skumulowaną dawką leków steroidowych: r=-0,404 (p<0,001).  Obecne stosowanie leków steroidowych było istotnym czynnikiem ryzyka niskiego wskaźnika T-score (p=0,003).  Ryzyko wystąpienia niskiego wskaźnika T-score u chorych przyjmujących całkowitą skumulowaną dawkę prednizolonu ≥5 g: OR=3,41; (95% CI: 1,50; 7,73)	TAK
						Wskaźnik Z-score : negatywna korelacja ze skumulowaną dawką leków steroidowych: r=-0,377 (p<0,001).  Obecne stosowanie leków steroidowych było istotnym czynnikiem ryzyka niskiego wskaźnika Z-score (p=0,007).	TAK
Uchida 2006	<b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne, kohortowe, bez grupy kontrolnej <b>Klasyfikacja</b> AOTMiT: IVC <b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność:	85 (wszyscy chorzy przyjmowali leki steroidowe)  w tym: 57 chorych dorosłych	Leki steroidowe	<b>Kryteria włączenia:</b> * WZJG potwierdzone kryteriami diagnostycznymi (klinicznym i histologicznym); * przebyte całkowitej proktokolektomie z zespoleniem zbiornika jelitowego z odbytem  <b>Kryteria wykluczenia:</b> * nie określono	Osteoporoza	<b>10 (17,5)</b>	n/d

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS
	n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 7/8 Sponsor: brak			<b>Charakterystyka chorych:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek w momencie diagnozy; średnia (zakres) [lata]: dorośli: 30,5 (11; 82)</li> <li>okres trwania objawów; średnia (zakres) [lata]: dorośli: 6,7 (0,4; 23);</li> <li>nasilenie choroby: łagodne: 27; umiarkowane: 19; ciężkie: 11 chorych</li> </ul>			
Vahedi 2009	<b>Rodzaj badania:</b> kliniczno-kontrolne <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIIIE <b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: **** Porównywalność: ** Punkt końcowy: *** Sponsor: brak	115 (wszyscy przyjmowali leki steroidowe): <ul style="list-style-type: none"> <li>grupa chorych z osteoporozą: 30;</li> <li>grupa chorych bez osteoporozy: 85</li> </ul>	Leki steroidowe	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 20-80 lat;</li> <li>chLC potwierdzona kryteriami diagnostycznymi (klinicznym, histologicznym, endoskopowym i radiologicznym)</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>obecność innej przewlekłej choroby, która mogłaby wpłynąć na stan mineralizacji kości;</li> <li>hormonalna terapia zastępcza lub inne leczenie hormonalne</li> </ul> <b>Charakterystyka chorych:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek: &lt;40 lat; 72 chorych; ≥40 lat: 43 chorych;</li> <li>okres trwania choroby: &lt;5 lat: 58 chorych; ≥5 lat: 54 chorych</li> </ul>	Osteoporoza	Skumulowana dawka leków steroidowych 10-35 mg vs. <10 mg OR=1,52 (95% CI: 0,54; 4,30)	NIE
						Skumulowana dawka leków steroidowych >35 mg vs. <10 mg OR=0,46 (95% CI: 0,16; 1,31)	NIE
Van Staa 2003	<b>Rodzaj badania:</b> kliniczno-kontrolne <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIIIE <b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: ** Punkt końcowy: *** Sponsor: brak	231 778 chorych ze złamaniem oraz 231 778 chorych bez złamania, w tym:  2102 chorych na WZJG lub chLC (z lub bez złamań)	Leki steroidowe	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥ 18 lat;</li> <li>WZJG lub chLC</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie określono</li> </ul> <b>Charakterystyka chorych:</b> Nie podano dla grupy chorych z WZJG lub chLC	Złamania	OR=1,10 (95% CI: 1,00; 1,20)	TAK
					Złamania biodra	OR=1,46 (95%CI, 1,04; 2,04)	TAK

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS																		
Vester-gaard 2000	<p><b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne, kohortowe z grupą kontrolną</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMIT:</b> IIID</p> <p><b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: * Punkt końcowy: *** Skala NICE: 7/8</p> <p><b>Sponsor:</b> brak</p>	<p>1452:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy przyjmujący leki steroidowe: 744;</li> <li>chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: 708</li> </ul>	<p>Leki steroidowe</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w postaci wlewek doodbytniczych: 395 chorych</li> <li>o działaniu układowym: 619 chorych</li> </ul>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>WZJG lub chLC lub osoby zdrowie (grupa kontrolna)</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>brak finalnej diagnozy WZJG lub chLC;</li> <li>brak pewności chorego co do postawionej diagnozy</li> </ul> <p><b>Charakterystyka chorych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek; mediana (zakres) [lata]: chLC: 39 (8; 82); WZJG: 39 (11; 86); grupa kontrolna: 43 (19; 93);</li> <li>okres trwania choroby; mediana (zakres) [lata]: chLC: 8(0; 51); WZJG: 7 (0; 46);</li> <li>okres trwania leczenia: &lt;1 roku: chLC: 151 chorych; WZJG: 179 chorych; <math>\geq 1</math> roku: chLC: 173 chorych; WZJG: 205 chorych</li> </ul>	Złamanie	<p>Stosowanie leków steroidowych w jakiegokolwiek postaci, w porównaniu do braku stosowania leków steroidowych:</p> <p>chLC: RR=1,6 (95% CI: 0,6; 4,1) WZJG: RR=0,8 (95% CI: 0,3; 2,1)</p> <p>Stosowanie leków steroidowych w postaci wlewek doodbytniczych, w porównaniu do braku stosowania leków steroidowych:</p> <p>chLC: RR=2,7 (95% CI: 0,6; 13,1) WZJG: RR=0,5 (95% CI: 0,1; 1,9)</p>	NIE																		
Von Tirpitz 1999	<p><b>Rodzaj badania:</b> przekrojowe</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMIT:</b> IVB</p> <p><b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 6/8</p> <p><b>Sponsor:</b> brak</p>	<p>140:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy przyjmujący leki steroidowe: 59;</li> <li>chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: 81</li> </ul>	<p>Leki steroidowe działające ogólnie</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>WZJG lub chLC;</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek poniżej 18 lat lub powyżej 70 lat;</li> <li>ciąża;</li> <li>osteopenia lub ostemalacja z przyczyn innych niż WZJG lub chLC;</li> <li>przyjmowanie profilaktyki przeciw osteoporozie;</li> <li>inne choroby wymagające leczenia</li> </ul> <p><b>Charakterystyka chorych:</b></p>	<p>Osteoporoza (wskaźnik Z-score &lt;-3 SD)</p> <p>Osteoporoza (wskaźnik Z-score &lt;-2 SD)</p>	<table border="1"> <tr> <td>chorzy przyjmujący leki steroidowe</td> <td><b>9</b> <b>(15,3%)</b></td> <td>n/d</td> </tr> <tr> <td>chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych</td> <td>8 (9,9%)</td> <td>n/d</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Chorzy przyjmujący leki steroidowe stanowili:</td> </tr> <tr> <td colspan="3"> <ul style="list-style-type: none"> <li>osteoporoza: 52,9%;</li> <li>prawidłowa gęstość mineralna kości: 34,0%</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>chorzy przyjmujący leki steroidowe</td> <td><b>14</b> <b>(23,7%)</b></td> <td>n/d</td> </tr> <tr> <td>chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych</td> <td>12 (14,8%)</td> <td>n/d</td> </tr> </table>	chorzy przyjmujący leki steroidowe	<b>9</b> <b>(15,3%)</b>	n/d	chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych	8 (9,9%)	n/d	Chorzy przyjmujący leki steroidowe stanowili:			<ul style="list-style-type: none"> <li>osteoporoza: 52,9%;</li> <li>prawidłowa gęstość mineralna kości: 34,0%</li> </ul>			chorzy przyjmujący leki steroidowe	<b>14</b> <b>(23,7%)</b>	n/d	chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych	12 (14,8%)	n/d	NIE
chorzy przyjmujący leki steroidowe	<b>9</b> <b>(15,3%)</b>	n/d																							
chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych	8 (9,9%)	n/d																							
Chorzy przyjmujący leki steroidowe stanowili:																									
<ul style="list-style-type: none"> <li>osteoporoza: 52,9%;</li> <li>prawidłowa gęstość mineralna kości: 34,0%</li> </ul>																									
chorzy przyjmujący leki steroidowe	<b>14</b> <b>(23,7%)</b>	n/d																							
chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych	12 (14,8%)	n/d																							

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS
				<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek; średnia (SD) [lata]: 38,4 (11,8);</li> <li>okres trwania choroby; średnia (SD) [lata]: 11,49 (8,4)</li> </ul>		<p>Chorzy przyjmujący leki steroidowe stanowili:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>osteoporoza: 53,8%;</li> <li>prawidłowa gęstość mineralna kości: 34,0%</li> </ul>	NIE
					Osteopenia (wskaźnik Z-score <-1 SD)	<p>chorzy przyjmujący leki steroidowe</p> <p><b>18 (30,5%)</b></p>	n/d
						<p>chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych</p> <p>11 (13,6%)</p>	n/d
						<p>Chorzy przyjmujący leki steroidowe stanowili:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>osteopenia: 62,1%;</li> <li>prawidłowa gęstość mineralna kości: 34,0%</li> </ul>	NIE
Wada 2015	<p><b>Rodzaj badania:</b> przekrojowe</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVB</p> <p><b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 6/8 <b>Sponsor:</b> brak</p>	388 (nie podano, ilu chorych przyjmowało leki steroidowe – prawdopodobnie wszyscy)	Leki steroidowe	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 20-50 lat;</li> <li>WZJG lub chLC potwierdzone kryteriami diagnostycznymi (klinicznym, histologicznym, endoskopowym i radiologicznym)</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ciąża lub menopauza</li> </ul> <p><b>Charakterystyka chorych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek, średnia (SD) [lata]: 35,9 (8,0);</li> <li>okres trwania choroby, średnia (SD) [lata]: 10,62 (7,56);</li> <li>nasilenie, średnia (SD): WZJG w skali CAI: 3,1 (2,9); chLC w skali Crohn's Disease Activity Index: 97,2 (78,5)</li> </ul>	Gęstość mineralna kości kręgosłupa lędźwiowego	<p>Wskaźnik T-score: negatywna korelacja ze skumulowaną dawką leków steroidowych: r=-0,100 (p=0,033).</p>	TAK

Źródło: opracowanie własne



---

### 8.27.2. Zakażenia

W wielu odnalezionych badaniach badano wpływ stosowania leków steroidowych na zwiększenie ryzyka występowania zakażeń. Istotny statystycznie wpływ wykazano w badaniach: *Brassard 2014* – ciężkie zakażenia (hospitalizacja z powodu zakażenia); *Gupta 2006*, *Long 2013a* i *Winthrop 2013* (dawka leków steroidowych  $\geq 10$  mg/dobę) – półpasiec, *Long 2013b* – zapalenie płuc, *Marehbian 2009* – półpasiec, zakażenia oportunistyczne, kandydoza i sepsa, *Toruner 2008* – zakażenia oportunistyczne oraz *Schneeweiss 2009* – zakażenie *Clostridium difficile*. Brak takiej zależności wskazano natomiast w badaniach *Akerkar 1997* – zakażenia szpitalne, *Kaneko 2011* – zakażenie *Clostridium difficile*, *Marehbian 2009* – zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, *Naganuma 2013* (analiza wieloczynnikowa) – zakażenia oportunistyczne, *Schneeweiss 2009* – bakteremia i ciężka infekcja bakteryjna, *Winthrop 2013* (dawka leków steroidowych  $< 10$  mg/dobę) – półpasiec oraz *Yi 2013* – zakażenie wirusem cytomegalii (CMV, ang. *cytomegalovirus*).

Wyniki zostały przedstawione szczegółowo w tabeli poniżej.

---

Tabela

71.

Zakażenia na podstawie badań *Akerkar 1997, Brassard 2014, Gupta 2006, Kaneko 2011, Long 2013a, Long 2013b, Long 2013c, Marehbian 2009, Naganuma 2013, Schneeweiss 2009, Toruner 2008, Winthrop 2013 i Yi 2013*

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS
Akerkar 1997	<p><b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne, kohortowe, z grupą kontrolną</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIID</p> <p><b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: ** Punkt końcowy: ***</p> <p><b>Sponsor:</b> brak</p>	<p>115:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy przyjmujący leki steroidowe: 55</li> <li>⊗ chorzy (z czego 49% przyjmowało leki steroidowe przed rozpoczęciem badania);</li> <li>⊗ nieprzyjmujący leków steroidowych: 60</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ prednizon doustnie (23%);</li> <li>⊗ leki steroidowe dożylnie (63%);</li> <li>⊗ leki steroidowe domięśniowo (14%)</li> </ul> <p>w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ hydrokortyzon (36%);</li> <li>⊗ metyloprednizolon (18%);</li> <li>⊗ prednizon (24%);</li> <li>⊗ prednizolon (22%);</li> </ul> <p>Wszystkie leki w wysokich dawkach</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek ≥50 lat;</li> <li>⊗ chLC;</li> <li>⊗ przyjęcie do szpitala z powodu zaostrzenia choroby</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> nie określono</p> <p><b>Charakterystyka chorych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek; średnia (SD) [lata]: 65,3 (10,8)</li> <li>⊗ nasilenie choroby w skali <i>Severity Index</i> (0-8); średnia (SD): 3,44 (1,29)</li> </ul>	Zakażenia szpitalne	<p>chorzy przyjmujący leki steroidowe</p> <p><b>6 (10,9%)</b></p>	n/d
					<p>chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych</p> <p>6 (10,0%)</p>	n/d	
					RR=1,09 (95% CI: 0,37; 3,18)	NIE	
<p>Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami chorych przyjmującymi poszczególne rodzaje leków steroidowych (hydrokortyzon, metyloprednizolon, prednizon, prednizolon) w aspekcie wszystkich zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Nie wykazano także wpływu dawki leku na ryzyko wystąpienia tych zdarzeń.</p>							
Brassard 2014	<p><b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne, kohortowe z analizą kliniczno-kontrolną</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC/IIIE</p> <p><b>Ocena jakości:</b></p>	<p>3 210:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ grupę badaną stanowili chorzy, u których wystąpiły ciężkie zakażenia: 564</li> <li>⊗ grupę kontrolną w analizie kliniczno-kontrolnej</li> </ul>	<p>Doustne leki steroidowe: betametazon, budezonid, octan kortyzonu, deksametazon, hydrokortyzon, metyloprednizolon, prednizolon,</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek co najmniej 66 lat</li> <li>⊗ WZJG lub chLC;</li> <li>⊗ co najmniej jedna hospitalizacja lub co najmniej 4 decyzje lekarza odnośnieterapii WZJG lub chLC;</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ nie określono</li> </ul>	Ciężkie zakażenia (hospitalizacja z powodu zakażenia)	RR=2,3 (95% CI: 1,8; 2,9)	TAK

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS
	<p>Skala NOS: Dobór próby: **** Porównywalność:* Punkt końcowy: ***</p> <p>Skala NICE: 8/8</p> <p><b>Sponsor:</b> McGill University health center</p>	<p>stanowili chorzy, u których nie wystąpiły ciężkie zakażenia: 2646</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy przyjmujący leki steroidowe (kiedykolwiek podczas całego okresu trwania choroby): 702</li> <li>⊗ chorzy nigdy nieprzyjmujący leków steroidowych: 2 508</li> </ul>	<p>prednizon, triamcynolon, fludrokortyzon</p>	<p><b>Charakterystyka chorych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek; średnia (SD) [lata]: grupa badana: 75,45 (6,5); grupa kontrolna: 75,38 (6,4);</li> <li>⊗ okres obserwacji; średnia (SD) [lata]: 2,86 (2,8)</li> </ul>		<p>Podgrupa chorych stosujących leki steroidowe w okresie 45 dni przed datą włączenia do badania:</p> <p>RR=2,8 (95% CI: 2,1; 3,7)</p>	TAK
Gupta 2006	<p><b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne, kohortowe, z grupą kontrolną, z analizą kliniczno-kontrolną</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIID/IIIE</p> <p><b>Ocena jakości:</b></p> <p>Skala NOS: Dobór próby: **** Porównywalność:* Punkt końcowy: ***</p> <p><b>Sponsor:</b> brak</p>	<p>W badaniu kohortowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 19 753 chorych na nieswoiste zapalenie jelit</li> <li>⊗ 79 563 osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną</li> </ul> <p>W analizie kliniczno-kontrolnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 451 chorych z półpaścem,</li> <li>⊗ 1787 chorych bez półpaśca</li> </ul>	Leki steroidowe	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ WZJG lub chLC;</li> <li>⊗ co najmniej roczny okres obserwacji</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ niesprecyzowane nieswoiste zapalenie jelit;</li> <li>⊗ jednoczesna diagnoza WZJG i chLC;</li> <li>⊗ brak odpowiednich danych w rejestrze;</li> <li>⊗ diagnoza półpaśca przed lub w okresie 3 miesięcy od rozpoczęcia obserwacji;</li> <li>⊗ chorzy, dla których niemożliwe było dopasowanie osoby z grupy kontrolnej;</li> <li>⊗ w przypadku analizy kliniczno-kontrolnej: zakażenie HIV, przebyte przeszczepienia narządów</li> </ul>	Półpaśiec	<p>Chorzy przyjmujący leki steroidowe stanowili:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zakażenia: 10,6%</li> <li>⊗ brak zakażeń: 6,6%</li> </ul> <p>p=0,00</p> <p>OR=1,5 (95% CI: 1,1; 2,2)</p>	TAK

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy przyjmujący leki steroidowe: 166;</li> <li>chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: 2 072</li> </ul>		<b>Charakterystyka chorych:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek; średnia (SD) [lata]: chorzy z półpaścem: 55,3 (17,4); chorzy bez półpaśca: 55,3 (17,3);</li> <li>okres trwania leczenia; mediana (rozstęp międzykwartyłowy) [lata]: chorzy z półpaścem: 2,2 (0,9; 4,1); chorzy bez półpaśca: 2,2 (0,9; 4,1)</li> </ul>				
Kaneko 2011	<b>Rodzaj badania:</b> przekrojowe <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVB <b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d <b>Punkt końcowy:</b> *** Skala NICE: 7/8 <b>Sponsor:</b> brak	137:	Leki steroidowe	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>WZJG</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie określono</li> </ul> <b>Charakterystyka chorych:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek; mediana (zakres) [lata]: 36 (14; 82);</li> <li>okres trwania choroby; mediana (zakres) [lata]: 4 (0; 34)</li> <li>nasilenie choroby: łagodne: 24; umiarkowane: 81; ciężkie: 32 chorych</li> </ul>	Zakażenie <i>Clostridium difficile</i> (obecność toksyny A w płukaniu jelita)	chorzy przyjmujący leki steroidowe	<b>28 (35,4%)</b>	n/d
		<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy przyjmujący leki steroidowe: 79</li> <li>chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: 58;</li> <li>chorzy przyjmujący leki steroidowe oraz immunomodulujące: 16</li> </ul>				chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych	27 (46,6%)	n/d
						Chorzy przyjmujący leki steroidowe stanowili: <ul style="list-style-type: none"> <li>zakażenia: 50,9%</li> <li>brak zakażeń: 62,2% p=0,22</li> </ul>	NIE	
Long 2013a	<b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne, kohortowe, z grupą kontrolną, z analizą kliniczno-kontrolną <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIID/IIIE <b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: **** Porównywalność: * <b>Punkt końcowy:</b> *** <b>Sponsor:</b> nagroda za rozwój zawodowy od Crohn's and Colitis	W badaniu kohortowym: <ul style="list-style-type: none"> <li>108 604 chorych na nieswoiste zapalenie jelit</li> <li>434 416 osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną</li> </ul> W analizie kliniczno-kontrolnej: <ul style="list-style-type: none"> <li>2659 chorych z półpaścem;</li> <li>10 470 chorych bez półpaśca</li> </ul>	Leki steroidowe	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≤64 lat;</li> <li>ustalony plan zdrowia na co najmniej 12 miesięcy;</li> <li>WZJG lub UC, potwierdzona zgodnie z definicją: chorzy z co najmniej 3 zdarzeniami medycznymi związanymi z WZJG lub chLC, w różnych dniach, lub z co najmniej 1 zdarzeniem co najmniej 1 wypisaną receptą na którykolwiek z następujących leków: mesalamina, olsalazyna, balsalazyd, sulfasalazyna, 6-merkaptopuryna, azatiopryna, metotreksat, infliksymab, adalimumab,</li> </ul>	Półpaśiec	OR=1,73 (95% CI: 1,51; 1,99)	TAK	

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS
	Foundation of America, Narodowy Instytut Zdrowia (NIH)	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy przyjmujący leki steroidowe: 1 153;</li> <li>chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: 11 976</li> </ul>		certolizumab pegol, natalizumab lub budezonid dojelitowo <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>zakażenie wirusem HIV</li> </ul> <b>Charakterystyka chorych:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek, mediana (rozstęp międzykwartyłowy) [lata]: 43 (31; 52)</li> </ul>			
Long 2013b	<b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne, kohortowe, z grupą kontrolną, z analizą kliniczno-kontrolną <b>Klasyfikacja AOTMI:</b> IIID/IIIE <b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: **** Porównywalność: * Punkt końcowy: *** <b>Sponsor:</b> nagroda za rozwój zawodowy od Crohn's and Colitis Foundation of America, Narodowy Instytut Zdrowia (NIH)	W badaniu kohortowym: <ul style="list-style-type: none"> <li>108 604 chorych na nieswoiste zapalenie jelit</li> <li>434 416 osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną</li> </ul> W analizie kliniczno-kontrolnej: <ul style="list-style-type: none"> <li>4 856 chorych z zapaleniem płuc;</li> <li>18 928 chorych bez zapalenia płuc</li> <li>chorzy przyjmujący leki steroidowe: 2 335;</li> <li>chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: 21 449</li> </ul>	Leki steroidowe	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≤64 lat;</li> <li>ustalony plan zdrowia na co najmniej 12 miesięcy;</li> <li>WZJG lub UC, potwierdzona zgodnie z definicją: chorzy z co najmniej 3 zdarzeniami medycznymi związanymi z WZJG lub chLC, w różnych dniach, lub z co najmniej 1 zdarzeniem co najmniej 1 wypisaną receptą na którykolwiek z następujących leków: mesalamina, olsalazyna, balsalazyd, sulfasalazyna, 6-merkaptopuryna, azatiopryna, metotreksat, infliksymab, adalimumab, certolizumab pegol, natalizumab lub budezonid dojelitowo</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>zakażenie wirusem HIV</li> </ul> <b>Charakterystyka chorych:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek, mediana (rozstęp międzykwartyłowy) [lata]: 43 (31; 52)</li> </ul>	Zapalenie płuc	OR=1,91 (95% CI: 1,72; 2,12)	TAK
Long 2013c	<b>Rodzaj badania:</b> kohortowe, retrospektywne, z serią przypadków	W badaniu kohortowym:	Leki steroidowe	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≤64 lat;</li> <li>ustalony plan zdrowia na co najmniej 12 miesięcy;</li> </ul>	Pneumocystoza (zakażenie <i>Pneumocystis jiroveci</i> )	20 (53%) spośród chorych z pneumocystozą przyjmowało leki steroidowe same lub w	n/d

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS
	<p><b>Klasyfikacja</b> AOTMiT: IIID/IVB</p> <p><b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: **** Porównywalność: * Punkt końcowy: ***</p> <p><b>Sponsor:</b> nagroda za rozwój zawodowy od Crohn's and Colitis Foundation of America, Narodowy Instytut Zdrowia (NIH)</p>	<p>⊗ 108 604 chorych na nieswoiste zapalenie jelit</p> <p>⊗ 434 416 osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną</p> <p>W serii przypadków: ⊗ 38 chorych z pneumocystozą</p>		<p>⊗ WZJG lub UC, potwierdzona zgodnie z definicją: chorzy z co najmniej 3 zdarzeniami medycznymi związanymi z WZJG lub chLC, w różnych dniach, lub z co najmniej 1 zdarzeniem co najmniej 1 wypisaną receptą na którykolwiek z następujących leków: mesalamina, olsalazyna, balsalazyd, sulfasalazyna, 6-merkaptopuryna, azatiopryna, metotreksat, infliksymab, adalimumab, certolizumab pegol, natalizumab lub budezonid dojelitowo</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <p>⊗ zakażenie wirusem HIV</p> <p><b>Charakterystyka chorych:</b></p> <p>⊗ wiek, mediana (rozstęp międzykwartyłowy) [lata]: 43 (31; 52)</p>		połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi	
Marehbian 2009	<p><b>Rodzaj badania:</b> kohortowe, retrospektywne</p> <p><b>Klasyfikacja</b> AOTMiT: IIID</p> <p><b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: **** Porównywalność: * Punkt końcowy: ***</p> <p><b>Sponsor:</b> grant Elan Pharmaceuticals, South San</p>	<p>8 581: ⊗ chorzy przyjmujący leki steroidowe: 3 003; ⊗ chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: 5578</p> <p>⊗ 111 550 osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną</p>	Leki steroidowe (prednizon, budezonid)	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <p>⊗ chLC, potwierdzona zgodnie z definicją: chorzy z co najmniej 1 zdarzeniem medycznym związanymi z chLC</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <p>⊗ zakażenie wirusem HIV; ⊗ przeszczepienie narządu; ⊗ okres obserwacji &lt; 1 roku</p> <p><b>Charakterystyka chorych:</b></p> <p>⊗ wiek, średnia (SD) [lata]: grupa chorych: 47 (16); grupa kontrolna: 48 (16)</p>	Dysplazja szyjki macicy/HPV	HR=1,11 (95% CI: 0,59; 2,09)	NIE
					Gruźlica	HR=3,58 (95% CI: 0,75; 17,00)	NIE
					Zakażenia oportunistyczne	HR=1,24 (95% CI: 0,56; 2,74)	NIE
					Zakażenia oportunistyczne /kandydoza/ gruźlica	HR=3,19 (95% CI: 2,11; 4,82)	TAK
					Kandydoza	HR=3,66 (95% CI: 2,36; 5,69)	TAK
					Wirus opryszczki pospolitej	HR=0,90 (95% CI: 0,29; 2,76)	NIE

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS
	Francisco, Kalifornia				Półpasiec	HR=3,11 (95% CI: 1,57; 6,17)	TAK
					Posocznica	HR=1,62 (95% CI: 1,27; 2,04)	TAK
<i>Nagayama 2013</i>	<p><b>Rodzaj badania:</b> prospektywne, kohortowe, bez grupy kontrolnej, z analizą kliniczno-kontrolną</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC/IIIE</p> <p><b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: **** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 7/8 <b>Sponsor:</b> brak</p>	<p>W badaniu kohortowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>570 chorych na nieswoiste zapalenie jelit</li> <li>434 416 osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną</li> </ul> <p>W analizie kliniczno-kontrolnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>52 chorych z zakażeniem oportunistycznym;</li> <li>104 chorych bez zakażenia oportunistycznego</li> <li>chorzy przyjmujący leki steroidowe: 19;</li> <li>chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: 137</li> </ul>	Leki steroidowe	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nieswoiste zapalenie jelit</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie określono</li> </ul> <p><b>Charakterystyka chorych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek, średnia (SD) [lata]: chorzy z zakażeniami oportunistycznymi: 40,1 (13,2); chorzy bez zakażeń oportunistycznych: 38,8 (13,3);</li> <li>okres trwania choroby: chorzy z zakażeniami oportunistycznymi: 9,2 (4,9); chorzy bez zakażeń oportunistycznych: 9,1 (7,4)</li> </ul>	Zakażenia oportunistyczne	<p>OR= 3,22 (95% CI: 1,21; 8,59)</p> <p>Analiza wieloczynnikowa: OR=2,59 (95% CI: 0,93; 7,21)</p>	TAK
<i>Schnee-weiss 2009</i>	<p><b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne, kohortowe</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIID</p> <p><b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: ****</p>	<p>10 662:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy przyjmujący leki steroidowe doustnie w przeszłości 7258</li> </ul>	Leki steroidowe	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥18 lat</li> <li>WZJG lub chLC;</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nowotwór, z wyjątkiem nowotworu skóry niebędącego czerniakiem;</li> <li>zakażenie wirusem HIV lub zespół nabytego niedoboru odporności</li> </ul>	Bakteriemia	<b>4,17 zdarzeń/1000 pacjento-lat</b> RR=1,12 (95% CI: 0,52; 2,41)	NIE
					Ciężkie zakażenie bakteryjne	<b>7,87 zdarzeń/1000 pacjento-lat</b> RR=1,08 (95% CI: 0,62; 1,87)	NIE
					Zakażenie <i>Clostridium difficile</i>	<b>14,03 zdarzeń/1000 pacjento-lat</b> RR=3,38 (95% CI: 1,88; 6,10)	TAK

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS	
	Porównywalność:*** Punkt końcowy: *** <b>Sponsor:</b> brak			<b>Charakterystyka chorych przyjmujących leki steroidowe:</b> ⊗ wiek (tylko chorzy przyjmujący kortykosteroidy), średnia (SD) [lata]: 41,5 (15,4)				
<i>Toruner 2008</i>	<b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne, kliniczno-kontrolne <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIID <b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: **** Porównywalność: ** Punkt końcowy: *** <b>Sponsor:</b> brak	300: ⊗ grupa chorych z zakażeniami:100; ⊗ grupa chorych bez zakażeń (kontrolna): 200  ⊗ chorzy przyjmujący leki steroidowe: 43; ⊗ chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych:257	Leki steroidowe	<b>Kryteria włączenia:</b> ⊗ WZJG lub chLC <b>Kryteria wykluczenia:</b> ⊗ przeszczepienie wątroby z powodu pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych; ⊗ otrzymanie terapii immunosupresyjnej dla wskazania innego niż nieswoiste zapalenia jelit <b>Charakterystyka chorych:</b> ⊗ wiek w momencie diagnozy WZJG lub chLC, mediana (zakres) [lata]; grupa chorych z zakażeniami: 30,9 (2,1; 84,2); grupa chorych bez zakażeń: 28,4 (2,2;79,2);	Zakażenia oportunistyczne	Zakażenia ogółem: OR=3,3 (95% CI: 1,8; 6,1)	TAK	
<i>Winthrop 2013</i>	<b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne, kohortowe z grupą kontrolną <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIID <b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: **** Porównywalność: ** Punkt końcowy: ***	10 717: ⊗ chorzy przyjmujący leki steroidowe: 6 230; ⊗ chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: 4 487	Doustne leki steroidowe	<b>Kryteria włączenia:</b> ⊗ chorzy z co najmniej roczną ciągłą rejestracją w bazie danych (rejestrze chorych) poprzedzoną otrzymaniem recepty na pierwszy lek modyfikujący przebieg choroby reumatycznej <b>Kryteria wykluczenia:</b> ⊗ chorzy z rozpoznaniem dla ≥ 2 chorób autoimmunologicznych ⊗ chorzy z historią półpaśca przed otrzymaniem recepty na lek modyfikujący przebieg choroby reumatycznej	Półpaśiec	Leki steroidowe 0-<5 mg/dobę  Leki steroidowe 5-<10 mg/dobę	<u>7 zdarzeń/846 pacjentów- lat</u> HR=0,93 (95% CI: 0,38; 2,31);  <u>7 zdarzeń/1133 pacjentów- lat</u> HR=0,87	NIE  NIE



Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS	
	<p><b>Sponsor:</b> Amerykańska Agencja ds. żywności i leków (FDA), Amerykański Departament Zdrowia i Opieki Społecznej (DHHS) oraz grant od Agencji ds. Badań Jakości Opieki Zdrowotnej (AHRQ)</p>			<p><b>Charakterystyka chorych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek; średnia (SD) [lata]: grupa badana: 40,4 (16,1); grupa kontrolna: 40,4 (17,8)</li> </ul>		<p>(95% CI: 0,37; 2,03)</p> <p>Leki steroidowe ≥10 mg/dobę</p> <p><b>34 zdarzenia/2164 pacjentolat</b> HR=1,99 (95% CI: 1,12; 3,52)</p>	TAK	
Yi 2013	<p><b>Rodzaj badania:</b> obserwacyjne, prospektywne, z grupą kontrolną</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIIB</p> <p><b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: ***</p> <p>Porównywalność: * Punkt końcowy: ***</p> <p><b>Sponsor:</b> Hubei Clinical Center &amp; Key Laboratory of intestinal &amp; colorectal diseases; National University Students Innovation Training Project of China;</p>	<p>226:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy przyjmujący leki steroidowe: 55;</li> <li>chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: 171</li> </ul> <p>290 osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną</p>	Leki steroidowe	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>WZJG lub chLC, potwierdzona kryteriami diagnostycznymi (klinicznym, laboratoryjnym, histologicznym, endoskopowym oraz obrazowaniem)</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie określono</li> </ul> <p><b>Charakterystyka chorych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek; średnia (SD) [lata]: 40,7 (14,9);</li> <li>stopień nasilenia choroby: łagodny do umiarkowanego: 198 chorych; ciężki: 28 chorych</li> </ul>	<p>CMV DNA</p> <p>CMV IgG</p> <p>CMV IgM</p>	<p>chorzy przyjmujący leki steroidowe</p> <p>chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych</p> <p>Analiza wieloczynnikowa: OR=0,57 ( 95% CI: 0,23;1,45)</p> <p>chorzy przyjmujący leki steroidowe</p> <p>chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych</p> <p>chorzy przyjmujący leki steroidowe</p> <p>chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych</p>	<p><b>53 (96,4%)</b></p> <p>137 (80,1%)</p> <p><b>46 (83,6%)</b></p> <p><b>126 (73,7%)</b></p> <p><b>3 (5,5%)</b></p> <p>1 (0,6%)</p>	<p>n/d</p> <p>n/d</p> <p>NIE</p> <p>n/d</p> <p>n/d</p> <p>n/d</p> <p>n/d</p>

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS
	Ministry of Public Health of China					Analiza wieloczynnikowa: OR=1,04 (95% CI: 0,00; b/d)	NIE

Źródło: opracowanie własne

---

### 8.27.3. Zaburzenia psychiczne

W badaniu obserwacyjnym, retrospektywnym *Long 2014*, w którym udział brali chorzy na nieswoiste zapalenie jelita w wieku co najmniej 65 lat (osoby starsze), depresja została odnotowana u 38,5% chorych przyjmujących leki steroidowe oraz u 24,8% chorych nieprzyjmujących tych leków. Różnica była statystycznie istotna. Ponadto depresję raportowano jako zdarzenie niepożądane w badaniu eksperymentalnym *Schoon 2005*. Wśród chorych z chLC przyjmujących budezonid o modyfikowanym uwalnianiu depresja wystąpiła u 18,1%, natomiast wśród osób stosujących prednizon – u 22,4%. Różnica nie jest jednak statystycznie istotna. Należy mieć jednak na uwadze, że depresja może wystąpić u chorych nie tylko z powodu przyjmowania leków steroidowych, ale także w wyniku złego samopoczucia związanego z samą chorobą. Ponadto w badaniu tym raportowano także bezsenność, która wystąpiła odpowiednio u 18,1% i 31,3% chorych (różnica istotna statystycznie). Odsetek chorych, u których wystąpiła bezsenność był natomiast znacznie niższy w badaniu *Kusunoki 1992* (3,5% u chorych w wieku poniżej 30 lat i 4,0% u chorych w wieku powyżej 30 lat). Istotna statystycznie różnica w częstości występowania zaburzeń snu pomiędzy chorymi przyjmującymi i nieprzyjmującymi leków steroidowych wystąpiła też w badaniu obserwacyjnym *Ananthkrishnan 2013*. Odsetki wyniosły odpowiednio 71,8% oraz 58,1%.

W badaniu *Schoon 2005* raportowano także zmienność nastroju (brak statystycznie istotnej różnicy pomiędzy chorymi stosującymi budezonid i prednizon). W badaniu obserwacyjnym *Marehbian 2009* oceniano natomiast częstość występowania demencji. Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu przyjmowania leków steroidowych na zwiększenie tej częstości. U chorych z badania *Akerkar 1997* odnotowywano zmiany w zakresie psychiki. U chorych przyjmujących leki steroidowe zdarzenie to występowało z częstością 12,7%, natomiast u chorych nieprzyjmujących leków steroidowych – 1,7%. Różnica jest istotna statystycznie zgodnie z wynikiem dokładnego testu Fishera.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

---

Tabela

72.

Zaburzenia psychiczne na podstawie badań *Akerkar 1997, Ananthkrishnan 2013, Kusunoki 1992, Long 2014, Marehbian 2009 i Schoon 2005*

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS	
Akerkar 1997	<p><b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne, kohortowe, z grupą kontrolną</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIID</p> <p><b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: ** Punkt końcowy: ***</p> <p><b>Sponsor:</b> brak</p>	<p>115:</p> <p>☉ chorzy przyjmujący leki steroidowe: 55;</p> <p>☉ chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: 60</p>	<p>☉ prednizon doustnie (23%);</p> <p>☉ leki steroidowe dożylnie (63%);</p> <p>☉ leki steroidowe domięśniowo (14%)</p> <p>w tym:</p> <p>☉ hydrokortyzon (36%);</p> <p>☉ metyloprednizolon (18%);</p> <p>☉ prednizon (24%);</p> <p>☉ prednizolon (22%)</p> <p>Wszystkie leki w wysokich dawkach</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <p>☉ wiek ≥50 lat;</p> <p>☉ chLC;</p> <p>☉ przyjęcie do szpitala z powodu zaostrzenia choroby</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <p>☉ nie określono</p> <p><b>Charakterystyka chorych:</b></p> <p>☉ wiek; średnia (SD) [lata]: 65,3 (10,8)</p> <p>☉ nasilenie choroby w skali <i>Severity Index</i> (0-8); średnia (SD): 3,44 (1,29)</p>	Zaburzenia psychiczne	chorzy przyjmujący leki steroidowe	<b>7 (12,7%)</b>	n/d
						chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych	1 (1,7%)	n/d
						RR=7,64 (95% CI: 0,97; 60,1); według testu dokładnego Fishera: p = 0,027		NIE/TAK
Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami chorych przyjmującymi poszczególne rodzaje leków steroidowych (hydrokortyzon, metyloprednizolon, prednizon, prednizolon) w aspekcie wszystkich zdarzeń niepożądanych.						Nie wykazano także wpływu dawki leku na ryzyko wystąpienia tych zdarzeń.		
Anantha-krishnan 2013	<p><b>Rodzaj badania:</b> obserwacyjne, prospektywne</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC</p> <p><b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***</p> <p>Skala NICE: 8/8</p> <p><b>Sponsor:</b> grant National</p>	<p>3173</p> <p>☉ chorzy przyjmujący leki steroidowe: 451;</p> <p>☉ chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: 2722</p>	<p>Doustne leki steroidowe</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <p>☉ WZJG lub chLC;</p> <p>☉ wiek co najmniej 18 lat</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <p>☉ stomia lub zespolenie jelitowe;</p> <p>☉ nieokreślone zapalenie jelita;</p> <p>☉ zmiana diagnozy podczas trwania badania</p> <p><b>Charakterystyka chorych:</b></p> <p>☉ wiek; mediana (rozstęp międzykwartyłowy) [lata]: chorzy bez zaburzeń snu: 43 (31; 57); chorzy z zaburzeniami snu: 45 (32; 56)</p>	Zaburzenia snu	chorzy przyjmujący leki steroidowe	<b>324 (71,8%)</b>	n/d
						chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych	1582 (58,1%)	n/d
						Chorzy leczeni lekami steroidowymi stanowili: <p>☉ zaburzenia snu: 17%;</p> <p>☉ brak zaburzeń snu: 10% p&lt;0,001</p> <p>OR=1,33 (95% CI: 1,04; 1,70)</p>		TAK

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki		IS
	Institutes of Health; grantCrohn's andColitis Foundation of America			<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek w momencie diagnozy choroby; mediana (rozstęp międzykwartyłowy) [lata]: chorzy bez zaburzeń snu: 26 (20; 39); chorzy z zaburzeniami snu: 27 (20; 39);</li> <li>nasilenie choroby w skali Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI) u chorych z WZJG: ≤2: 507 chorych, &gt;2: 587 chorych</li> <li>nasilenie choroby w skali Short Crohn's Disease Activity Index (SCDAI) u chorych z chLC: ≤150: 1291 chorych; &gt;150: 788 chorych</li> </ul>				
Kusunoki 1992	<b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne, kohortowe, bez grupy kontrolnej <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC <b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 6/8 <b>Sponsor:</b> brak	54: <ul style="list-style-type: none"> <li>wszyscy chorzy byli leczeni w przeszłości lekami steroidowymi</li> </ul>	Leki steroidowe	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>WZJG</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie określono</li> </ul> <b>Charakterystyka chorych:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek, średnia (SD) [lata]: 30,4 (1,7);</li> <li>okres trwania choroby; średnia (SD) [miesiące]: 39,3 (5,0)</li> </ul>	Bezsenna	<30 lat	<b>1 (3,4%)</b>	n/d
						≥30 lat	<b>1 (4,0%)</b>	
Long 2014	<b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne, kohortowe <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIID <b>Ocena jakości:</b>	359: <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy przyjmujący leki steroidowe: 52;</li> <li>chorzy nieprzyjmujący</li> </ul>	Leki steroidowe	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥65 lat;</li> <li>nieswoiste zapalenie jelit;</li> <li>zgłoszenie do Crohn's and Colitis Foundation of AmericaPartners za pomocą rejestracji online</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b>	Depresja	chorzy przyjmujący leki steroidowe	<b>20 (38,5%)</b>	n/d
						chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych	61 (19,9%)	n/d

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki		IS
	Skala NOS: Dobór próby: **** Porównywalność:** Punkt końcowy: *** <b>Sponsor:</b> nagroda za rozwój zawodowy od Crohn's and Colitis Foundation of America, Narodowy Instytut Zdrowia (NIH)	leków steroidowych: 307		<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ nie określono</li> </ul> <b>Charakterystyka chorych:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek;średnia (SD) [lata]: 70,2 (4,7)</li> <li>⊗ okres trwania choroby; średnia (SD) [lata]: 25,6 (17,6)</li> </ul>		Chorzy leczeni lekami steroidowymi stanowili: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ depresja: 25,0%;</li> <li>⊗ brak depresji: 11,6%</li> </ul> p<0,01		TAK
Marebian 2009	<b>Rodzaj badania:</b> kohortowe, retrospektywne <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIID <b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: **** Porównywalność:* Punkt końcowy: *** <b>Sponsor:</b> grant Elan Pharmaceuticals, South San Francisco, Kalifornia	8 581: ⊗ chorzy przyjmujący leki steroidowe: 3 003; ⊗ chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: 5578  111 550 osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną	Leki steroidowe (prednizon, budezonid)	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ WZJG lub UC, potwierdzona zgodnie z definicją: chorzy z co najmniej 1 zdarzeniem medycznym związanymi z WZJG lub chLC</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zakażenie wirusem HIV;</li> <li>⊗ przeszczepienie narządu;</li> <li>⊗ okres obserwacji &lt; 1 roku</li> </ul> <b>Charakterystyka chorych:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek, średnia (SD) [lata]: grupa chorych: 47 (16); grupa kontrolna: 48 (16)</li> </ul>	Demencja	HR=1,39 (95% CI: 0,95; 2,02)		NIE
Schoon 2005	<b>Rodzaj badania:</b> eksperymentalne, randomizowane, bez zaślepienia	272: ⊗ budezonid o modyfikowanym uwalnianiu (Entocort <sup>®</sup> ): 138;	⊗ budezonid o modyfikowanym uwalnianiu (Entocort <sup>®</sup> ),	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek 20-70 lat;</li> <li>⊗ chLC z zajęciem jelita krętego, odcinka krętniczko-kątniczego i/lub</li> </ul>	Bezsennaść	Budezonid	<b>25 (18,1%)</b>	TAK

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS						
	<p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIA  <b>Ocena jakości:</b> Skala Jadad: 3/5  <b>Sponsor:</b> AstraZeneca Szwecja</p>	<p>⊗ prednizolon: 134</p>	<p>doustnie, 9 mg/dobę;            ⊗ prednizolon, doustnie 40 mg/dobę            Okres trwania badania: 2 lata; w tym okresie dawka leku mogła być dostosowywana do przebiegu choroby indywidualnego chorego, leczenie mogło być także przerywane i ponownie rozpoczynane</p>	<p>określonej wstępującej, potwierdzona kryteriami Lennarda-Jonesa  <b>Kryteria wykluczenia:</b>            ⊗ zajęcie proksymalnego odcinka jelita krętego;            ⊗ aktywna choroba w obrębie odbytnicy;            ⊗ wcześniejsza operacja żołądka;            ⊗ resekcja ponad 100 cm jelita cienkiego lub tkanek położonych dystalnie od środkowej części okrężnicy poprzecznej;            ⊗ powikłania chLC (ropień, perforacje, niedrożności);            ⊗ nadwrażliwość na leki steroidowe;            ⊗ terapia hormonalna, bisfosfonianami, androgenami i steroidami anabolicznymi w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub immunosupresantami w ciągu ostatnich 3 miesięcy  <b>Charakterystyka chorych:</b>            ⊗ wiek, średnia [lata]: chorzy nieleczeni lekami steroidowymi w przeszłości: 35,4; chorzy leczeni lekami steroidowymi w przeszłości: 36,6; chorzy steroidozależni: 38,7;            ⊗ okres trwania choroby; mediana [lata]: chorzy nieleczeni lekami steroidowymi w przeszłości: 3,3; chorzy leczeni lekami steroidowymi w przeszłości: 9,5; chorzy steroidozależni: 7,3;            ⊗ nasilenie choroby w skali Crohn's Disease Activity Index; mediana: chorzy nieleczeni lekami steroidowymi w przeszłości: 234; chorzy leczeni lekami steroidowymi</p>		<table border="1"> <tr> <td>Prednizon</td> <td><b>42 (31,3%)</b></td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">p=0,011</td> </tr> </table>	Prednizon	<b>42 (31,3%)</b>	p=0,011				
Prednizon	<b>42 (31,3%)</b>												
p=0,011													
					Zmienność nastroju	<table border="1"> <tr> <td>Budezonid</td> <td><b>24 (17,4%)</b></td> </tr> <tr> <td>Prednizon</td> <td><b>34 (25,4%)</b></td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">p&gt;0,05</td> </tr> </table>	Budezonid	<b>24 (17,4%)</b>	Prednizon	<b>34 (25,4%)</b>	p>0,05		NIE
Budezonid	<b>24 (17,4%)</b>												
Prednizon	<b>34 (25,4%)</b>												
p>0,05													
					Depresja	<table border="1"> <tr> <td>Budezonid</td> <td><b>25 (18,1%)</b></td> </tr> <tr> <td>Prednizon</td> <td><b>30 (22,4%)</b></td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">p&gt;0,05</td> </tr> </table>	Budezonid	<b>25 (18,1%)</b>	Prednizon	<b>30 (22,4%)</b>	p>0,05		NIE
Budezonid	<b>25 (18,1%)</b>												
Prednizon	<b>30 (22,4%)</b>												
p>0,05													

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS
				w przeszłości: 240; chorzy steroidozależni: 133			

Źródło: opracowanie własne



---

#### **8.27.4. Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego i układu chłonnego**

W badaniu *Akerkar 1997*, w którym udział brali chorzy w wieku co najmniej 50 lat, przyjęci do szpitala z powodu zaostrzenia choroby, odnotowano istotną statystycznie różnicę w częstości występowania nadciśnienia (wyższy odsetek w grupie chorych stosujących leki steroidowe: 75,5% vs 51,7%). Różnica ta była istotna także po wyselekcjonowaniu podgrupy chorych, u których ciśnienie tętnicze w momencie przyjęcia do szpitala było niższe niż 140/90. Odsetek chorych z nadciśnieniem był znacznie niższy u chorych poddanych steroidoterapii w badaniach *Kusunoki 1992* (chorzy w wieku poniżej 30 lat 6,9%, chorzy w wieku co najmniej 30 lat 8,0%) oraz *Uchida 2006* (7,0%), co jest zasadne biorąc pod uwagę, że w tych badaniach brali udział chorzy w średnim wieku około 30 lat.

Zastoinową niewydolność serca raportowano w badaniu *Akerkar 1997*, jednak nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą przyjmującą i nieprzyjmującą leków steroidowych. Związku pomiędzy stosowaniem tych leków a występowaniem anemii, neutropenii, trombocytopenii i innych zaburzeń hematologicznych nie zaobserwowano w badaniu *Walker 1997*. Ponadto w badaniu *Uchida 2006*, u 5,3% chorych stosujących leki steroidowe wystąpiła zakrzepica żył głębokich.

Omawiane wyniki wraz z charakterystyką badań przedstawiono w tabeli poniżej.

---

Tabela

73.

Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego i układu chłonnego na podstawie badań *Akerkar 1997*, *Higgins 2015*, *Kusunoki 1992*, *Rungoe 2013*, *Uchida 2006* i *Walker 1997*

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS				
Akerkar 1997	<p><b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne, kohortowe, z grupą kontrolną</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIID</p> <p><b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: ** Punkt końcowy: ***</p> <p><b>Sponsor:</b> brak</p>	115: <ul style="list-style-type: none"> <li>grupa badana (przyjmujący leki steroidowe): 55</li> <li>grupa kontrolna (nieprzyjmujący leków steroidowych): 60</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>prednizon doustnie (23%);</li> <li>leki steroidowe dożylnie (63%);</li> <li>leki steroidowe domięśniowo (14%)</li> </ul> <p>w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>hydrokortyzon (36%);</li> <li>metyprednizolon (18%);</li> <li>prednizon (24%);</li> <li>prednizolon (22%)</li> </ul> <p>Wszystkie leki w wysokich dawkach</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥50 lat;</li> <li>chLC;</li> <li>przyjęcie do szpitala z powodu zaostrzenia choroby</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> nie określono</p> <p><b>Charakterystyka chorych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek; średnia (SD) [lata]: 65,3 (10,8)</li> <li>nasilenie choroby w skali <i>Severity Index</i> (0-8); średnia (SD): 3,44 (1,29)</li> </ul>	Nadciśnienie	<p>chorzy przyjmujący leki steroidowe <b>40/53 (75,5%)</b></p> <p>chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych 31/60 (51,7%)</p> <p>RR=1,46 (95% CI: 1,09; 1,95)</p>	n/d n/d TAK				
					Nadciśnienie, w podgrupie chorych, u których ciśnienie tętnicze w momencie przyjęcia do szpitala było niższe niż 140/90:	<p>chorzy przyjmujący leki steroidowe <b>18/30 (60,0%)</b></p> <p>chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych 9/31 (29,0%)</p> <p>RR=2,07 (95% CI: 1,11; 3,85)</p>	n/d n/d TAK				
					Zastoinowa niewydolność serca	<p>chorzy przyjmujący leki steroidowe <b>2 (3,6%)</b></p> <p>chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych 2 (3,3%)</p> <p>RR=1,09 (95% CI: 0,16; 7,48)</p>	n/d n/d NIE				
					Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami chorych przyjmującymi poszczególne rodzaje leków steroidowych (hydrokortyzon, metyprednizolon, prednizon, prednizolon) w aspekcie wszystkich zdarzeń niepożądanych.						

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS
					Nie wykazano także wpływu dawki leku na ryzyko wystąpienia tych zdarzeń.		
Higgins 2015	<p><b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne, kohortowe, z grupą kontrolną</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIID</p> <p><b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: ** Punkt końcowy: ***</p> <p><b>Sponsor:</b> brak</p>	<p>15 100:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ grupa chorych przyjmujących leki steroidowe: 13 165;</li> <li>⊗ grupa chorych przyjmujących leki biologiczne: 452;</li> <li>⊗ grupa chorych przyjmujących leki steroidowe i biologiczne: 1 483</li> </ul>	Leki steroidowe	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ WZJG lub chLC, potwierdzona co najmniej jednym zgłoszeniem ze szpitala lub co najmniej dwoma zgłoszeniami z leczenia ambulatoryjnego</li> <li>⊗ wiek co najmniej 18 lat; przepisanie leku steroidowego lub biologicznego w okresie 1 stycznia 2003 r.-31 grudnia 2009 r.;</li> <li>⊗ leczenie w sposób ciągły w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem obserwacji oraz 12 miesięcy w okresie obserwacji</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ diagnoza żylnego powikłania zakrzepowo-zatorowego lub stosowanie leków antykoagulacyjnych w czasie 6 miesięcy przed okresem obserwacji</li> </ul> <p><b>Charakterystyka chorych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek; średnia (95% CI) [lata]: chorzy przyjmujący leki steroidowe: 44,46 (12,55); chorzy przyjmujący leki biologiczne: 41,40 (12,30); chorzy przyjmujący leki steroidowe i biologiczne: 40,82 (12,82)</li> </ul>	<p>Żyłne powikłanie zakrzepowo-zatorowe</p>	<p>chorzy przyjmujący leki steroidowe</p> <p><b>296 (2,2%)</b></p>	n/d
						<p>Chorzy przyjmujący jedynie leki biologiczne</p> <p>2 (0,4%)</p>	n/d
						<p>Ryzyko zdarzeń w grupie chorych przyjmujących leki steroidowe lub leki steroidowe i biologiczne było około 5-krotnie wyższe niż w grupie chorych przyjmujących leki biologiczne (p=0,028).</p>	TAK
Kusunoki 1992	<p><b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne, kohortowe, bez grupy kontrolnej</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC</p> <p><b>Ocena jakości:</b></p>	<p>54:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wszyscy chorzy byli leczeni w przeszłości lekami steroidowymi</li> </ul>	Leki steroidowe	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ WZJG</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ nie określono</li> </ul> <p><b>Charakterystyka chorych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek, średnia (SD) [lata]: 30,4 (1,7);</li> <li>⊗ okres trwania choroby; średnia (SD) [miesiące]: 39,3 (5,0)</li> </ul>	Nadciśnienie	<p>&lt;30 lat</p> <p><b>2 (6,9%)</b></p>	n/d

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki		IS
	Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 6/8 <b>Sponsor:</b> brak					≥30 lat	<b>1 (4,0%)</b>	
Rungoe 2013	<b>Rodzaj badania:</b> kohortowe, retrospektywne <b>Klasyfikacja</b> <b>AOTMiT:</b> IIID <b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: **** Porównywalność: *** Punkt końcowy: *** <b>Sponsor:</b> Grant dla kobiet, będących liderami badań od Duńskiej Rady ds. Niezależnych Badań	28 833: * chorzy przyjmujący: leki steroidowe doustnie w przeszłości: 15 144 * chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: 13 689 4541 987 osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną	Leki steroidowe	<b>Kryteria włączenia:</b> * WZJG lub chLC; <b>Kryteria wykluczenia:</b> * diagnoza przed 1997 r.; * choroba niedokrwienna serca, kardiomiopatie, niewydolność serca, migotanie przedsionków lub udar mózgu przed wstąpieniem do badania <b>Charakterystyka chorych:</b> * wiek w momencie przystąpienia do badania, średnia (SD) [lata]: 38,3 (18,6)	Choroba niedokrwienna serca	chorzy przyjmujący leki steroidowe	<b>460</b> <b>(3,0%)</b>	n/d
						chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych	403 (2,9%)	n/d
						Chorzy przyjmujący leki steroidowe: RR=1,37 (95% CI: 1,25; 1,50) Chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: RR=1,23 (95% CI: 1,12; 1,36) <u>(oba parametry w stosunku do grupy osób zdrowych)</u> p<0.01		TAK
Uchida 2006	<b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne, kohortowe, bez grupy kontrolnej <b>Klasyfikacja</b> <b>AOTMiT:</b> IVC <b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 7/8 <b>Sponsor:</b> brak	94: * chorzy przyjmujący leki steroidowe: 85 * chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: 9 w tym: 57 chorych dorosłych	Leki steroidowe	<b>Kryteria włączenia:</b> * WZJG potwierdzone kryteriami diagnostycznymi (klinicznym i histologicznym) * przebycie całkowitej proktokolektomii z zespoleniem zbiornika jelitowego z odbytem <b>Kryteria wykluczenia:</b> * nie określono <b>Charakterystyka chorych:</b> * wiek w momencie diagnozy; średnia (zakres) [lata]: dorośli: 30,5 (11; 82) * okres trwania objawów; średnia (zakres) [lata]: dorośli: 6,7 (0,4; 23);	Nadciśnienie	<b>4 (7,0%)</b>	n/d	
					Zakrzepica żył głębokich	<b>3 (5,3%)</b>	n/d	

Badanie	Metodyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS
				<ul style="list-style-type: none"> <li>nasilenie choroby: łagodne: 27; umiarkowane: 19; ciężkie: 11 chorych</li> </ul>			
Walker 1997	<p><b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne, kohortowe, bez grupy kontrolnej</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC</p> <p><b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***</p> <p>Skala NICE: 8/8</p> <p><b>Sponsor:</b> Procter &amp; Gamble Pharmaceuticals</p>	2 894 (wszyscy przyjmowali leki steroidowe)	<p>Prednizolon:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>niska dawka (1-9 mg/dobę): 1228 chorych;</li> <li>średnia dawka (10-19 mg/dobę): 1164;</li> <li>wysoka dawka (≥20 mg/dobę): 6285 chorych;</li> <li>nieznana dawka: 2965 chorych</li> </ul>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>WZJG;</li> <li>co najmniej dwukrotna opieka medyczna lub jednorazowa opieka medyczna i przyjmowanie leków na WZJG w okresie trwania badania</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy wpisani do rejestru chorych więcej niż 1 raz;</li> <li>chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów;</li> <li>chorzy, którzy przeszli potencjalnie wyleczającą chirurgiczną resekcję jelita grubego</li> </ul> <p><b>Charakterystyka chorych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek [lata]: 15-29: 449 chorych; 30-44: 898 chorych; 45-59: 752 chorych; 60-74: 605 chorych; 75-90: 190 chorych;</li> <li>okres trwania choroby; [lata]: &lt; 1: 1197 chorych; ≤ 1: 1697 chorych</li> </ul>	<p>Niedokrwistość</p> <p>Neutropenia</p> <p>Trombocytopenia</p> <p>Inne zaburzenia hematologiczne</p>	Zdarzenia niepożądane obserwowano bardzo rzadko. Nie wykazano związku ich występowania ze stosowaniem leków steroidowych	NIE

Źródło: opracowanie własne

---

### 8.27.5. Inne zdarzenia niepożądane

Badanie przekrojowe *Cross 2008* miało na celu ocenę profilu bezpieczeństwa terapii różnymi lekami w ocenie chorego. Zgodnie z oceną chorych, spośród wszystkich leków stosowanych w terapii nieswoistych zapaleń jelit, leki steroidowe powodowały najwięcej zdarzeń niepożądanych. Wykazano korelację stosowania tych leków oraz współczynników: SEI (ang. *Side Effects Index* – indeks działań niepożądanych), GDIS (ang. *Side Effects-related General Distress* – wskaźnik wyczerpania chorego z powodu działań niepożądanych), GDUR (ang. *General Duration of Side Effects* – wskaźnik długości okresu trwania działań niepożądanych) oraz ODIST (ang. *Overall Distress* – wskaźnik ogólnego wyczerpania chorego).

W badaniu *Kusunoki 1992* odnotowano następujące (niewymienione w poprzednich rozdziałach) działania niepożądane związane ze stosowaniem leków steroidowych o dużym znaczeniu klinicznym: martwica, zaćma, jaskra, opóźniony przebieg wzrostu, cukrzyca, miopatia, neuropatia i zakłócenia słuchu. Odsetek chorych, u których one wystąpiły był najwyższy w przypadku zaćmy (17,2% u chorych poniżej 30 r.ż.) i miopatii (10,3% u chorych poniżej 30 r.ż.). Pozostałe występowały z mniejszą częstością, jednakże biorąc pod uwagę niewielką liczebność chorych w tym badaniu, wszystkie działania wystąpiły u co najwyżej kilku chorych. Oprócz tego, z wyższą częstością występowały działania niepożądane, które choć niekomfortowe dla chorego, w mniejszym stopniu wpływają na jego stan zdrowia: twarz księżycowata, trądzik, rozstępy skórne, inne zmiany skórne, obrzęki, bóle menstruacyjne, nadmierne owłosienie, bóle głowy i inne.

Jaskra, zaćma, cukrzyca i opóźniony przebieg wzrostu były działaniami niepożądanymi obserwowanymi także w badaniu *Uchida 2006* (z częstością równą odpowiednio 5,3%, 5,3%, 10,5% i 3,5%).

Podobnie w badaniu eksperymentalnym *Schoon 2005* obserwowano działania niepożądane o mniejszym znaczeniu klinicznym, tj. trądzik, twarz księżycowata, łatwe siniaczenie, opuchlizna kostek, hirsutyzm, wypadanie włosów, rozstępy i bawoli kark. Istotnie statystycznie różnice pomiędzy chorymi stosującymi budezonid o modyfikowanym uwalnianiu a chorymi przyjmującymi prednizon wykazano w przypadku trądziku, twarzy księżycowatej i łatwego siniaczenia (wyższe odsetki w grupie prednizonu).

---

---

U chorych z badania *Akerkar 1997* (starsi niż 50 lat) istotnie częściej w grupie stosującej leki steroidowe występowała hipokaliemia, natomiast nie było takiej zależności w przypadku hiperglikemii.

Inne zdarzenia niepożądane, które istotnie statystycznie były powiązane ze stosowaniem leków steroidowych to: wrzód w obrębie jamy brzusznej lub miednicy (badanie *Agrawal 2005*), encefalopatia/zapalenie mózgu/zapalenie opon mózgowych (badanie *Marehbian 2009*) oraz niealkoholowe stłuszczenie wątroby (badanie *Sourianarayanane 2013* – chorzy stosujący obecnie leki steroidowe). Natomiast brak takiego powiązania wykazano dla: raka szyjki macicy (badanie *Huftless 2008*), chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego (OUN), chłoniaka i guzów litych (badanie *Marehbian 2009*), nowotworów jelita grubego (badanie *Rubin 2013*), zaburzeń czynności tarczycy (*Pooran 2003*), wątroby, trzustki i nerek (badanie *Walker 1997*), a także kamieni żółciowych (*Ha 2015*).

Szczegółowe wyniki wraz z charakterystyką badań zostały przedstawione w poniższej tabeli.

---

Tabela

74.

Inne zdarzenia niepożądane na podstawie badań *Agrawal 2005, Akerkar 1997, Cross 2008, Ha 2015, Hutfless 2008, Kusunoki 1992, Marehbian 2009, Pooran 2003, Rubin 2013, Schoon 2005, Sourianarayanan 2013, Uchida 2006, Walker 1997*

Badanie	Medycyna	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS
Agrawal 2005	<p><b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne, kliniczno-kontrolne</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMIT:</b> IIIIE</p> <p><b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: * Punkt końcowy: ***</p> <p><b>Sponsor:</b> brak</p>	<p>86:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy przyjmujący leki steroidowe: 54</li> <li>chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: 32</li> </ul>	<p>Prednizolon, doustnie (1 chory otrzymywał budezonid 6-9 mg/dobę, włączono go do grupy chorych przyjmujących prednizolon &lt;20 mg/dobę)</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chLC z przedziurawieniem jelita;</li> <li>przyjęcie do szpitala Royal Liverpool University Hospital w okresie styczeń 1996-grudzień 2003</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pojawienie się wrzodu/przetoki w okresie 3 miesięcy po operacji</li> </ul> <p><b>Charakterystyka chorych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek; mediana (rozstęp międzykwartyłowy) [lata]: chorzy z wrzodem w obrębie jamy brzusznej lub miednicy: 42 (33; 57); chorzy z wrzodem odbytu i/lub przetoką: 41 (20; 78); chorzy z innymi przetokami: 40 (36; 55)</li> <li>okres od rozpoczęcia choroby do wystąpienia wrzodu (przetoki); mediana (rozstęp międzykwartyłowy) [lata]: chorzy z wrzodem w obrębie jamy brzusznej lub miednicy: 3 (1,6); chorzy z wrzodem odbytu i/lub przetoką: 5 (1,15); chorzy z innymi przetokami: 6 (3,13)</li> </ul>	<p>Wrzód w obrębie jamy brzusznej lub miednicy</p>	<p>Leki steroidowe ogółem: OR=8,98 (95% CI: 2,44; 33,04)</p>	TAK
						<p>Prednizolon ≥20 mg/dobę vs &lt;20 mg/dobę: OR=2,81 (95% CI: 0,99; 7,99)</p>	NIE
						<p>Przyjmowanie prednizolonu w sposób ciągły przez co najmniej 12 tygodni przed rozpoczęciem obserwacji OR=5,41 (95% CI: 1,02; 28,79)</p>	TAK
Akerkar 1997	<p><b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne, kohortowe, z grupą kontrolną</p>	<p>115:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy przyjmujący leki steroidowe: 55</li> <li>chorzy nieprzyjmujący</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>prednizon doustnie (23%);</li> <li>leki steroidowe dożylnie (63%);</li> </ul>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥50 lat;</li> <li>chLC;</li> <li>przyjęcie do szpitala z powodu zaostrzenia choroby</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p>	<p>Hipokaliemia</p>	<p>chorzy przyjmujący leki steroidowe</p> <p><b>32 (58,2%)</b></p>	n/d
						<p>chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych</p> <p>22 (36,7%)</p>	n/d



Badanie	Medycyna	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS
	<p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIID</p> <p><b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność:*</p> <p>Punkt końcowy: ***</p> <p><b>Sponsor:</b> brak</p>	leków steroidowych: 60	<ul style="list-style-type: none"> <li>leki steroidowe domięśniowo (14%)</li> <li>w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>hydrokortyzon (36%);</li> <li>metyprednizolon (18%);</li> <li>prednizon (24%);</li> <li>prednizolon (22%)</li> </ul> </li> </ul> <p>Wszystkie leki w wysokich dawkach</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie określono</li> </ul> <p><b>Charakterystyka chorych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek; średnia (SD) [lata]: 65,3 (10,8)</li> <li>nasilenie choroby w skali <i>Severity Index</i> (0-8); średnia (SD): 3,44 (1,29)</li> </ul>		<p>RR=1,59 (95% CI: 1,06; 2,37)</p> <p>chorzy przyjmujący leki steroidowe</p> <p><b>8/46 (17,4%)</b></p> <p>chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych</p> <p>5/44 (11,4%)</p> <p>RR=1,53 (95% CI: 0,54; 4,32)</p>	<p>TAK</p> <p>n/d</p> <p>n/d</p> <p>NIE</p>
<i>Cross 2008</i>	<p><b>Rodzaj badania:</b> przekrojowe</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVB</p> <p><b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***</p> <p>Skala NICE: 8/8</p> <p><b>Sponsor:</b> brak</p>	39: <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy przyjmujący leki steroidowe: 20</li> <li>chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: 19</li> </ul>	Leki steroidowe	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>WZJG, chLClub nieokreślone zapalenie jelita grubego, potwierdzona kryteriami diagnostycznymi (histologicznym, endoskopowym i klinicznym)</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie określono</li> </ul> <p><b>Charakterystyka chorych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek; średnia (SD) [lata]: 35,2 (12,7)</li> <li>okres trwania choroby; średnia (SD) [lata]: 6,5 (6,5)</li> <li>nasilenie choroby; średnia (SD): 4.5±3.9 w skali <i>Harvey and Bradshaw index</i></li> </ul>	Zdarzenia niepożądane (w ocenie chorych)*	Spośród wszystkich leków stosowanych w nieswoistych zapaleniach jelita, leki steroidowe powodowały najwięcej zdarzeń niepożądanych. Wykazano korelację stosowania leków steroidowych oraz współczynników: SEI (r=0,50), GDIS (r=0,43), GDUR (r=0,37), ODIST (r=0,44) (p<0,05 dla wszystkich współczynników)	TAK
<i>Ha 2015</i>	<p><b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne, kohortowe, z grupą kontrolną</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIID</p>	87 (nie podano liczby chorych przyjmujących leki steroidowe)	Leki steroidowe	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>WZJG</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>kamienie żółciowe dające objawy;</li> <li>cholecystektomia w wywiadzie;</li> </ul>	Kamienie żółciowe	Różnica pomiędzy grupą leczoną steroidami ≥ 3 razy i grupą leczoną steroidami 0-2 razy: OR=3,27 (95% CI: 0,27; 39,19)	NIE

Badanie	Medycyna	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki		IS
	<p><b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: * Punkt końcowy: *** <b>Sponsor:</b> brak</p>	261 osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną		<ul style="list-style-type: none"> <li>proktokolektomia, wsteczne zapalenie jelita krętego lub pierwotnie stwardniające zapalenie dróg żółciowych w wywiadzie</li> </ul> <p><b>Charakterystyka chorych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek, średnia (SD) [lata]: chorzy: 42,66 (15,02); osoby zdrowe: 42,70 (14,97)</li> </ul>				
<i>Hutfless 2008</i>	<p><b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne, kohortowe, z grupą kontrolną <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIID <b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: * Punkt końcowy: *** <b>Sponsor:</b> Crohn's and Colitis Foundation oraz grant Kaiser Foundation Research Institute</p>	1165: <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy przyjmujący leki steroidowe: 515</li> <li>chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: 650</li> </ul>	Leki steroidowe	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>kobiety;</li> <li>wiek 15-68 lat;</li> <li>WZJG lub chLC;</li> <li>co najmniej 3 lata uczestnictwa w Kaiser Permanente Medical Care Program</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>histerektomia</li> </ul> <p><b>Charakterystyka chorych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek: chore na nieswoiste zapalenie jelit: 15-24 lata: 133; 25-34 lata: 292; 35-44 lata: 345; 45-54 lata: 308; 55-65 lat: 176 chorych; osoby zdrowe: 15-24 lata: 1531; 25-34 lata: 2965; 35-44 lata: 3759; 45-54 lata: 4136; 55-65 lat: 2973 osoby;</li> <li>okres trwania leczenia: co najmniej 3 lata</li> </ul>	Rak szyjki macicy	chorzy przyjmujący leki steroidowe	<b>7 (1,4%)</b>	n/d
		chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych				3 (0,5%)	n/d	
		OR=2,81 (95% CI: 0,72; 10,99)				NIE		
<i>Kusunoki 1992</i>	<p><b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne, kohortowe, bez grupy kontrolnej <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC <b>Ocena jakości:</b></p>	54: <ul style="list-style-type: none"> <li>wszyscy chorzy byli leczeni w przeszłości lekami steroidowymi</li> </ul>	Leki steroidowe	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>WZJG</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie określono</li> </ul> <p><b>Charakterystyka chorych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek, średnia (SD) [lata]: 30,4 (1,7);</li> <li>okres trwania choroby; średnia (SD) [miesiące]: 39,3 (5,0)</li> </ul>	Martwica kości	<30 lat	<b>1 (3,4%)</b>	n/d
		≥30 lat				<b>2 (8,0%)</b>		
		Zaćma			<30 lat	<b>5 (17,2%)</b>		
					≥30 lat	<b>1 (4,0%)</b>		
Jaskra	<30 lat	<b>1 (3,4%)</b>						

Badanie	Medotyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki		IS
	Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 6/8 <b>Sponsor: brak</b>				Opóźniony przebieg wzrostu	≥30 lat	<b><u>0 (0,0%)</u></b>	
						<30 lat	<b><u>2 (6,9%)</u></b>	
					Cukrzyca	≥30 lat	<b><u>n/d</u></b>	
						<30 lat	<b><u>0 (0,0%)</u></b>	
					Miopatia	≥30 lat	<b><u>2 (8,0%)</u></b>	
						<30 lat	<b><u>3 (10,3%)</u></b>	
					Neuropatia	≥30 lat	<b><u>2 (8,0%)</u></b>	
						<30 lat	<b><u>2 (6,9%)</u></b>	
					Zakłócenia słuchu	≥30 lat	<b><u>1 (4,0%)</u></b>	
						<30 lat	<b><u>1 (3,4%)</u></b>	
					Twarz księżycowata	≥30 lat	<b><u>0 (0,0%)</u></b>	
						<30 lat	<b><u>22 (75,9%)</u></b>	
					Trądzik	≥30 lat	<b><u>20 (80,0%)</u></b>	
						<30 lat	<b><u>17 (58,6%)</u></b>	
					Rozstępy skórne	≥30 lat	<b><u>10 (40,0%)</u></b>	
						<30 lat	<b><u>18 (62,1%)</u></b>	
					Inne zmiany skórne	≥30 lat	<b><u>12 (48,0%)</u></b>	
						<30 lat	<b><u>2 (6,9%)</u></b>	
					Obrzęki	≥30 lat	<b><u>0 (0,0%)</u></b>	
						<30 lat	<b><u>4 (13,8%)</u></b>	
Bóle menstruacyjne	≥30 lat	<b><u>1 (4,0%)</u></b>						
	<30 lat	<b><u>4 (13,8%)</u></b>						
	≥30 lat	<b><u>12 (70,6%)</u></b>						
	≥30 lat	<b><u>8 (32,0%)</u></b>						

Badanie	Medotyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS
					Nadmierne owłosienie	<30 lat: <b>10 (34,5%)</b> ≥30 lat: <b>8 (32,0%)</b>	
					Bóle głowy	<30 lat: <b>2 (6,9%)</b> ≥30 lat: <b>5 (20,0%)</b>	
					Inne	<30 lat: <b>1 (3,4%)</b> ≥30 lat: <b>1 (4,0%)</b>	
Marehbian 2009	<b>Rodzaj badania:</b> kohortowe, retrospektywne <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIID <b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: **** Porównywalność: * Punkt końcowy: *** <b>Sponsor:</b> grant Elan Pharmaceuticals, South San Francisco, Kalifornia	8 581: * chorzy stosujący leki steroidowe: 3 003; * chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: 5578 * 111 550 osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną	Leki steroidowe (prednizon, budezonid)	<b>Kryteria włączenia:</b> * WZJG lub UC, potwierdzona zgodnie z definicją: chorzy z co najmniej 1 zdarzeniem medycznym związanymi z WZJG lub chLC <b>Kryteria wykluczenia:</b> * zakażenie wirusem HIV; * przeszczepienie narządu; * okres obserwacji < 1 roku <b>Charakterystyka chorych:</b> * wiek, średnia (SD) [lata]: grupa chorych: 47 (16); grupa kontrolna: 48 (16)	Choroby demielinizacyjne OUN lub stwardnienie rozsiane	HR=2,13 (95% CI: 0,82; 5,55)	NIE
					Encefalopatia/zapalenie mózgu/zapalenie opon mózgowych	HR=2,57 (95% CI: 1,80; 3,66)	TAK
					Chłoniak	HR=0,97 (95% CI: 0,39; 2,43)	NIE
					Guzy lite	HR=0,98 (95% CI: 0,76; 1,25)	NIE
Pooran 2003	<b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne, kohortowe <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIIID <b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: **** Porównywalność: * Punkt końcowy: ***	210: * chorzy przyjmujący leki steroidowe w przeszłości: 75; * chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: 135	Leki steroidowe	<b>Kryteria włączenia:</b> * chLC; * przyjęcie do szpitala lub do jednostki endoskopowej w celu przeprowadzenia badań endoskopowych <b>Kryteria wykluczenia:</b> * nie określono <b>Charakterystyka chorych:</b> * wiek; średnia SD [lata]: 49,2 (13,7)	chorzy przyjmujący leki steroidowe	<b>1 (1,3%)</b>	n/d
					chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych	7 (5,2%)	n/d
					Zaburzenia czynności tarczycy	Chorzy leczeni lekami steroidowymi stanowili: * niedoczynność tarczycy: 12,5%; * prawidłowa czynność tarczycy: 37%	NIE

Badanie	Medotyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS
	<b>Sponsor:</b> brak	206 osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną				p=0,15	
Rubin 2013	<b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne, kliniczno-kontrolne <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> III E <b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: **** Porównywalność: ** Punkt końcowy: *** <b>Sponsor:</b> Warner Chilcott (Procter and Gamble Pharmaceuticals), the Digestive Disease Research Core Center of the University of Chicago, the NIH-NIDDK oraz the Cancer Research Foundation of Chicago.	200 (nie podano liczby chorych przyjmujących leki steroidowe)	Leki steroidowe	<b>Kryteria włączenia:</b> * WZJG <b>Kryteria wykluczenia:</b> * dyskretna dysplazja polipa położonego proksymalnie od obszaru zapalenia jelita <b>Charakterystyka chorych:</b> * wiek; średnia SD [lata]: 47,1 (11,9); * okres trwania choroby; średnia [lata]: 19,4 (10,1)	Nowotwór jelita grubego (dysplazja małego stopnia, dysplazja dużego stopnia lub gruczolakorak)	Liczba przebytych terapii lekami steroidowymi; mediana (rozstęp międzykwartyłowy): * chorzy z nowotworem: 2 (1-4); * chorzy bez nowotworu: 2 (1-3) OR=1,05 (95% CI: 0,88; 1,26)	NIE
Schoon 2005	<b>Rodzaj badania:</b> eksperymentalne, randomizowane, bez zaślepienia <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIA	272: * budezonid o modyfikowanym uwalnianiu (Entocort <sup>®</sup> ): 138; * prednizolon: 134	* budezonid o modyfikowanym uwalnianiu (Entocort <sup>®</sup> ), doustnie, 9 mg/dobę;	<b>Kryteria włączenia:</b> * wiek 20-70 lat; * chLC z zajęciem jelita krętego, odcinka krętniczno-kątniczego i/lub okrężnicy wstępującej,	Jakiegokolwiek działanie niepożądane  Trądzik	Budezonid <b>71 (51,4%)</b> Prednizon <b>95 (70,9%)</b> p=0,001 Budezonid <b>21 (15,2%)</b>	TAK   TAK

Badanie	Medotyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki		IS							
	<b>Ocena jakości:</b> Skala Jadad: 3/5 <b>Sponsor:</b> AstraZeneca Szwecja		* prednizolon, doustnie 40 mg/dobę Okres trwania badania: 2 lata; w tym okresie dawka leku mogła być dostosowywana do przebiegu choroby indywidualnego chorego, leczenie mogło być także przerywane i ponownie rozpoczynane	potwierdzona kryteriami Lennarda-Jonesa <b>Kryteria wykluczenia:</b> * zajęcie proksymalnego odcinka jelita krętego; * aktywna choroba w obrębie odbytnicy; * wcześniejsza operacja żołądka; * resekcja ponad 100 cm jelita cienkiego lub tkanek położonych dystalnie od środkowej części okrężnicy poprzecznej; * powikłania chLC (ropień, perforacje, niedrożności); * nadwrażliwość na leki steroidowe; * terapia hormonalna, bisfosfonianami, androgenami i steroidami anabolicznymi w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub immunosupresantami w ciągu ostatnich 3 miesięcy <b>Charakterystyka chorych:</b> * wiek, średnia [lata]: chorzy nieleczeni lekami steroidowymi w przeszłości: 35,4; chorzy leczeni lekami steroidowymi w przeszłości: 36,6; chorzy steroidozależni: 38,7; * okres trwania choroby; mediana [lata]: chorzy nieleczeni lekami steroidowymi w przeszłości: 3,3; chorzy leczeni lekami steroidowymi w przeszłości: 9,5; chorzy steroidozależni: 7,3; * nasilenie choroby w skali Crohn's Disease Activity Index; mediana: chorzy nieleczeni lekami steroidowymi w przeszłości: 234;		Prednizon	<b>35 (26,1%)</b>	p=0,026	TAK						
					Twarz księżycowa	Budezonid	<b>12 (8,7%)</b>	p<0,0001		TAK					
						Prednizon	<b>44 (32,8%)</b>								
					Łatwe siniaczenie	Budezonid	<b>16 (11,6%)</b>	p=0,012			TAK				
						Prednizon	<b>31 (23,1%)</b>								
					Opuchnięte kostki	Budezonid	<b>11 (8,0%)</b>	p>0,05				NIE			
						Prednizon	<b>18 (13,4%)</b>								
					Hirsutyzm	Budezonid	<b>10 (7,2%)</b>	p>0,05					NIE		
						Prednizon	<b>18 (13,4%)</b>								
					Wypadanie włosów	Budezonid	<b>7 (5,1%)</b>	p>0,05						NIE	
						Prednizon	<b>13 (9,7%)</b>								
					Rozstępy skórne	Budezonid	<b>2 (1,4%)</b>	p>0,05							NIE
						Prednizon	<b>4 (3,0%)</b>								

Badanie	Medotyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki		IS	
				chorzy leczeni lekami steroidowymi w przeszłości: 240; chorzy steroidozależni: 133	Bawoli kark	Budezonid	<b>1 (0,7%)</b>	NIE	
						Prednizon	<b>3 (2,2%)</b>		
						p>0,05			
Souriana-rayanane 2013	<b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne, kohortowe z grupą kontrolną <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIID <b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: **** Porównywalność: ** <b>Punkt końcowy:</b> *** <b>Sponsor:</b> brak	217: * chorzy przyjmujący obecnie leki steroidowe: 32 * chorzy przyjmujący leki steroidowe w przeszłości: 137	Leki steroidowe (prednizon, budezonid)	<b>Kryteria włączenia:</b> * WZJG lub chLC, potwierdzone kryteriami diagnostycznymi (objawowym, endoskopowym, histologicznym i radiologicznym); * obrazowanie jamy brzusznej przeprowadzone w klinice w Cleveland <b>Kryteria wykluczenia:</b> * choroby wątroby inne niż niealkoholowe stłuszczenie wątroby; * pierwotna diagnozą dla wątroby inna niż niealkoholowe stłuszczenie wątroby; <b>Charakterystyka chorych:</b> * wiek w momencie przystąpienia do badania, średnia(SD) [lata]: chorzy z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby: 46 (13,3); chorzy bez niealkoholowego stłuszczenia wątroby: 42 (14,1)	Niealkoholowe stłuszczenie wątroby	chorzy obecnie przyjmujący leki steroidowe	<b>19 (59,4%)</b>	n/d	
						chorzy obecnie nieprzyjmujący leków steroidowych	57 (30,8%)	n/d	
						Chorzy obecnie leczeni lekami steroidowymi stanowili: * niealkoholowe stłuszczenie wątroby: 25,0%; * brak niealkoholowego stłuszczenia wątroby: 9,2% p=0,002		TAK	
						chorzy w przeszłości przyjmujący leki steroidowe	<b>44 (32,1%)</b>		n/d
						chorzy w przeszłości nieprzyjmujący leków steroidowych	32 (40,0%)		n/d
						Chorzy leczeni lekami steroidowym w przeszłości stanowili: * niealkoholowe stłuszczenie wątroby: 57,9%; * brak niealkoholowego stłuszczenia wątroby: 66,0% p=0,24			NIE

Badanie	Medotyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS
Uchida 2006	<b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne, kohortowe, bez grupy kontrolnej <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC <b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 7/8 <b>Sponsor:</b> brak	94: * chorzy przyjmujący leki steroidowe: 85 * chorzy nieprzyjmujący leków steroidowych: 9 w tym: 57 chorych dorosłych	Leki steroidowe	<b>Kryteria włączenia:</b> * WZJG potwierdzone kryteriami diagnostycznymi (klinicznym i histologicznym); * przebycie całkowitej proktokolektomii z zespoleniem zbiornika jelitowego z odbytem <b>Kryteria wykluczenia:</b> * nie określono <b>Charakterystyka chorych:</b> * wiek w momencie diagnozy; średnia (zakres) [lata]: dorośli: 30,5 (11; 82) * okres trwania objawów; średnia (zakres) [lata]: dorośli: 6,7 (0,4; 23); * nasilenie choroby: łagodne: 27; umiarkowane: 19; ciężkie: 11 chorych	Jaskra	<b>3 (5,3%)</b>	n/d
					Zaćma	<b>3 (5,3%)</b>	n/d
					Cukrzyca	<b>6 (10,5%)</b>	n/d
					Opóźniony przebieg wzrostu	<b>2 (3,5%)</b>	n/d
Walker 1997	<b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne, kohortowe, bez grupy kontrolnej <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC <b>Ocena jakości:</b> Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 8/8 <b>Sponsor:</b> Procter & Gamble Pharmaceuticals	2 894 (wszyscy przyjmowali leki steroidowe)	Prednizolon: * niska dawka (1-9 mg/dobę): 1228 chorych; * średnia dawka (10-19 mg/dobę): 1164; * wysoka dawka (≥20 mg/dobę): 6285 chorych; * nieznaną dawką: 2965 chorych	<b>Kryteria włączenia:</b> * WZJG; * co najmniej dwukrotna opieka medyczna lub jednorazowa opieka medyczna i przyjmowanie leków na WZJG w okresie trwania badania <b>Kryteria wykluczenia:</b> * chorzy wpisani do rejestru chorych więcej niż 1 raz; * chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów; * chorzy, którzy przeszli potencjalnie wyleczającą chirurgiczną resekcję jelita grubego <b>Charakterystyka chorych:</b> * wiek [lata]: 15-29: 449 chorych; 30-44: 898 chorych; 45-59: 752 chorych; 60-74: 605 chorych; 75-90: 190 chorych;	Zaburzenia wątroby	Zdarzenia niepożądane obserwowano bardzo rzadko. Nie wykazano związku ich występowania ze stosowaniem leków steroidowych	NIE
					Zaburzenia trzustki		
					Zaburzenia nerek		



Badanie	Medotyka	N	Interwencja	Populacja	Punkt końcowy	Wyniki	IS
				<sup>®</sup> okres trwania choroby; [lata]: < 1: 1197 chorych; ≤ 1: 1697 chorych			

\*oceniało także jakość życia i zgodność postępowania z zaleceniami lekarskimi, jednak ze względu na cel niniejszej analizy nie analizowano tych danych

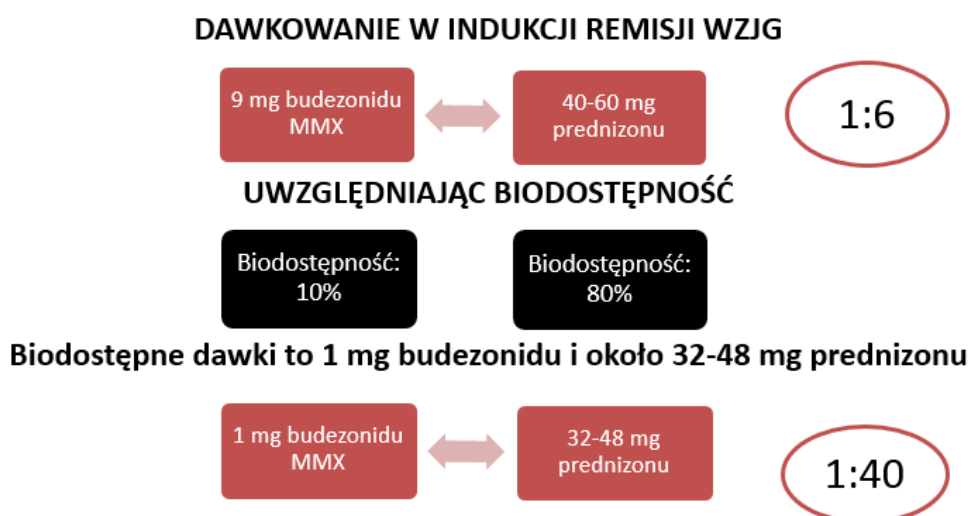
Źródło: opracowanie własne

## 8.28. Ocena długookresowego profilu bezpieczeństwa budezonidu MMX<sup>®</sup>

Nie odnaleziono żadnego badania, które stanowiłoby podstawę oceny długookresowego profilu bezpieczeństwa budezonidu MMX<sup>®</sup>. W związku z tym stwierdzono, że konieczna jest próba jego oszacowania, odnosząc się do biodostępności tego leku oraz komparatorów. Biodostępność jest bowiem kluczowym aspektem decydującym o ogólnym działaniu leku na organizm, a co za tym idzie, na występowanie różnorodnych działań niepożądanych.

Biodostępność budezonidu wynosi 10% [4, 25], zaś prednizonu 70-90% [9]. Zatem, u chorego przyjmującego 9 mg budezonidu MMX<sup>®</sup>, biodostępna jest dawka około 1 mg tej substancji czynnej, natomiast w przypadku prednizonu podawanego w dawce 40 mg – około 32 mg, a w dawce 60 mg – około 48 mg. Skuteczności dawek terapeutycznych jest porównywalna (co zostało potwierdzone w badaniu ankietowym), co pozwala na przyjęcie założenia, że 1 mg budezonidu MMX<sup>®</sup> jest dawką równoważną około 6 mg prednizonu (stosunek 1:6). Rzeczywiście biodostępne dawki to 1 mg i 32 mg lub 48 mg (uśredniając, stosunek 1:40). Zatem stosunek biodostępnych dawek jest około 7-krotnie mniejszy niż dawek przyjętych. Oszacowania te zostały zobrazowane na rysunku poniżej.

**Rysunek** **6.**  
**Schemat oszacowań profilu bezpieczeństwa budezonidu MMX<sup>®</sup> i prednizonu na podstawie danych dotyczących biodostępności**



Ponieważ istnieją publikacje, które potwierdzają liniową zależność dawki leku oraz ryzyka wystąpienia niektórych zdarzeń niepożądanych (*Liu 2013* [20], *Huscher 2014* [17], *Walsh 2001* [37] oraz *Jahnsen 1997* [94]), na potrzeby raportu przyjęto takie założenie. Należy podkreślić, że jest to pewne uproszczenie, ponieważ podejście takie zakłada porównywalny profil bezpieczeństwa dla równoważnych dawek budezonidu i prednizonu, pomijając wpływ samej cząsteczki leku. Ponadto nie można mieć pewności, że analizowane zdarzenia niepożądane faktycznie występują w częstości proporcjonalnej do dawki. Zatem uznano, że niezbędne jest skonfrontowanie tych założeń z opinią Ekspertów Klinicznych. ■

Podobne oszacowania można wykonać dla porównania z prednizolonem, którego biodostępność podobnie jak w przypadku prednizonu wynosi 70-90% [7], oraz z metyloprednizolonem (biodostępność 90%) [10].

## 8.29. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa budezonidu MMX<sup>®</sup> w dawce 9 mg/dobę został oceniony w porównaniu do placebo na podstawie badań randomizowanych, podwójnie zaślepionych *CORE I* i *CORE II*. Analizę oparto także na badaniu *D'Haens 2010*, w którym chorzy przyjmowali budezonid MMX<sup>®</sup> lub placebo w skojarzeniu z mesalazyną, jej analogami lub azatiopryną.

Nie odnaleziono żadnych badań umożliwiających wykonanie porównań bezpośrednich lub pośrednich z komparatorami. Do analizy włączono zatem badania, z których możliwe było wyodrębnienie wyników dla co najmniej jednej grupy chorych, przyjmujących prednizon lub prednizolon, w monoterapii bądź w skojarzeniu z mesalazyną lub jej analogami (badania *Baron 1962*, *Lennard-Jones 1960*, *Van Assche 2015*, *Guslandi 1998*, *Bossa 2008*, *Rhodes 2008* oraz *Löfberg 2006*). Dla pozostałego komparatora, metyloprednizolonu, nie odnaleziono żadnych doniesień naukowych dla populacji docelowej.

Kwalifikacji działań niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA.

---

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa stosowania budezonidu MMX<sup>®</sup> względem komparatorów oceniono według zaleceń GRADE [14].

Jakość danych uznano w przypadku badań *CORE I*, *CORE II* i *D'Haens 2010* za średnią, a w przypadku pozostałych badań za bardzo niską. Szczegółowy opis znajduje się w rozdziale 8.18.

Waga wszystkich istotnych klinicznie punktów końcowych została określona jako krytyczna (zdarzenia niepożądane obejmujące wszystkie stopnie nasilenia, zdarzenia niepożądane w minimum 3. stopniu nasilenia oraz ciężkie zdarzenia niepożądane), ponieważ mają one kluczowe znaczenie we wnioskowaniu o profilu bezpieczeństwa leku. Waga pozostałych punktów (zdarzenia niepożądane występujące w maksymalnie 2. stopniu nasilenia, inne niż ciężkie) została określona jako wysoka.

Z powodu rozbieżności w okresach obserwacji porównywanie odsetków poszczególnych zdarzeń niepożądanych z różnych badań może być obarczone błędem, a wnioskowanie na takiej podstawie jest niemożliwe. Jednak, dla celów poglądowych, zostały one przedstawione w poniższej tabeli. Wybrano jedynie te zdarzenia, które wystąpiły zarówno w badaniach *CORE I* lub *CORE II* oraz w badaniach dla komparatorów. Niemożliwe jest wykonanie podobnego zestawienia dla leków steroidowych stosowanych w skojarzeniu z mesalazyną lub jej analogami, ponieważ w badaniu *D'Haens 2010* przedstawiono wyniki w postaci liczby zdarzeń, a nie jak w przypadku pozostałych badań – liczby chorych, u których wystąpiło zdarzenie.

---

**Tabela**

**75.**

**Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badań CORE I, CORE II, Baron 1962 i Lennard-Jones 1960**

Punkt końcowy	B-MMX <sup>®</sup>			Prednizon 60 mg			Prednizon 40-60 mg			Prednizon 40 mg			Prednizon 20 mg		
	Badanie (okres obserwacji)	n (%)	N	Badanie (okres obserwacji)	n (%)	N	Badanie (okres obserwacji)	n (%)	N	Badanie (okres obserwacji)	n (%)	N	Badanie (okres obserwacji)	n (%)	N
Twarz księżycowata	CORE I	0 (0,0)	127	Baron 1962 (3 tyg.)	3 (15,0)	20	Lennard-Jones 1960 (b/d)	7 (13,7)	51	Baron 1962 (5 tyg.)	1 (5,0)	20	Baron 1962 (5 tyg.)	1 (5,0)	20
	CORE II	2 (1,6)	128												
Zaczerwienienie skóry	CORE I	0 (0,0)	127	b/d	b/d	b/d	Lennard-Jones 1960 (b/d)	1 (2,0)	51	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
	CORE II	0 (0,0)	128												
Trądzik	CORE I	3 (2,4)	127	Baron 1962 (3 tyg.)	2 (10,0)	20	Lennard-Jones 1960 (b/d)	4 (7,8)	51	Baron 1962 (5 tyg.)	1 (5,0)	20	Baron 1962 (5 tyg.)	0 (0,0)	20
	CORE II	1 (0,8)	128												

Źródło: opracowanie własne

---

Ocenę profilu bezpieczeństwa budezonidu MMX<sup>®</sup> oparto także na porównaniu z placebo. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi grupami w odniesieniu do działań niepożądanych, zdarzeń niepożądanych (z wyjątkiem obniżonego poziomu kortyzolu we krwi, który występował istotnie częściej w grupie budezonidu MMX<sup>®</sup>) oraz zdarzeń niepożądanych specyficznych dla glikokortykosteroidów. Zatem można wnioskować, iż budezonid MMX<sup>®</sup> jest lekiem o bardzo korzystnym profilu bezpieczeństwa.

W poniższej tabeli przedstawiono zbiorcze zestawienie wyników dotyczących porównania bezpieczeństwa budezonidu MMX<sup>®</sup> względem placebo. Ze względu na fakt, iż w badaniu raportowano wiele zdarzeń niepożądanych, a jednocześnie dla prawie wszystkich z nich nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, dla zachowania przejrzystości tabeli część nieistotnych statystycznie wyników określono jedynie opisowo.

Tabela

76.

Podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania budezonidu MMX<sup>®</sup> względem placebo

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla B-MMX <sup>®</sup> badanej (przewaga B-MMX <sup>®</sup> )		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla B-MMX <sup>®</sup> (przewaga placebo)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
<b>Działania niepożądane</b>									
Ogółem	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	1,10 (0,74; 1,63)	0,02 (-0,06; 0,09)	Średnia	Krytyczna
Ciężkie	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Peto OR=7,48 (0,47; 119,54)	0,01 (-0,01; 0,02)	Średnia	Krytyczna
<b>Zdarzenia niepożądane</b>									
Ogółem	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	1,12 (0,58; 2,18)	0,03 (-0,13; 0,19)	Średnia	Krytyczna
O łagodnym nasileniu	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	1,23 (0,80; 1,89)	0,03 (-0,04; 0,10)	Średnia	Wysoka
O umiarkowanym nasileniu	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	1,04 (0,70; 1,54)	0,01 (-0,07; 0,08)	Średnia	Wysoka
O ciężkim nasileniu	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	1,07 (0,21; 5,60)	-0,00 (-0,12; 0,11)	Średnia	Krytyczna
Ciężkie	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	0,88 (0,31; 2,47)	-0,00 (-0,03; 0,03)	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla B-MMX <sup>®</sup> badanej (przewaga B-MMX <sup>®</sup> )		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla B-MMX <sup>®</sup> (przewaga placebo)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Prowadzące do przerwania leczenia	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	0,89 (0,40; 2,00)	-0,01 (-0,12; 0,09)	Średnia	Krytyczna
Ciężkie, prowadzące do przerwania leczenia	2 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	1,53 (0,43; 5,48)	0,01 (-0,02; 0,03)	Średnia	Krytyczna
Zaburzenia psychiczne	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami		Średnia	Krytyczna
Zaburzenia układu nerwowego	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia			Krytyczna	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia			Krytyczna	
Zaburzenia żołądka i jelit	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia			Krytyczna	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia			Krytyczna	



Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla B-MMX <sup>®</sup> badanej (przewaga B-MMX <sup>®</sup> )		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla B-MMX <sup>®</sup> (przewaga placebo)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d			Średnia	Krytyczna
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych - obniżony poziom kortyzolu we krwi	2 (H)	n/d	n/d	7,40 (0,90; 61,08)	0,05 (0,005; 0,09) 20 (11; 200)	n/d	n/d	Średnia	Krytyczna
<b>Zdarzenia niepożądane specyficzne dla glikokortykosteroidów</b>									
Ogółem	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami		Średnia	Krytyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d			Średnia	Krytyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d			Średnia	Krytyczna
Zaburzenia psychiczne	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d			Średnia	Krytyczna
Zaburzenia naczyniowe	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d			Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla B-MMX <sup>®</sup> badanej (przewaga B-MMX <sup>®</sup> )		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla B-MMX <sup>®</sup> (przewaga placebo)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d			Średnia	Krytyczna

\*H oznacza homogeniczność wyników, nH oznacza brak homogeniczności wyników

Źródło: opracowanie własne

Wyżej omawiane badania (indukcja remisji u chorych na WZJG o łagodnym do umiarkowanego nasilenia) dotyczą stosowania leków steroidowych w krótkich okresach, maksymalnie 9-tygodniowych. W tak krótkim okresie obserwacji niemożliwe jest odnotowanie zdarzeń bądź działań niepożądanych, związanych z długotrwałym stosowaniem tych leków. Chorzy w całym okresie trwania choroby (często kilkunasto- lub kilkudziesięcioletnim) wielokrotnie są poddawani terapii lekami steroidowymi, w dawce i długości trwania tej terapii zależnej od aktualnego stanu klinicznego chorego. Z tego powodu odnaleziono badania, które obejmowały długi (co najmniej dwuletni) okres leczenia chorych i odzwierciedlały praktykę kliniczną. W analizie tej uwzględniono WZJG o nasileniu łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim. Ponadto, z powodu pewnych podobieństw WZJG i choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (obie choroby należą do grupy nieswoistych zapaleń jelit) oraz podobnego sposobu leczenia tych chorób, uznano, że możliwe jest wnioskowanie w niniejszej analizie także na podstawie danych dotyczących chLC.

Zidentyfikowano 70 badań, w których dokonano oceny wpływu stosowania leków steroidowych na gęstość mineralną kości, częstość występowania zakażeń, zaburzeń naczyniowych, krwi i układu chłonnego, zaburzeń psychicznych oraz innych działań niepożądanych. Z wyjątkiem jednego badania eksperymentalnego, w którym porównywano profil bezpieczeństwa budezonidu o modyfikowanym uwalnianiu (Entocort<sup>®</sup>) oraz prednizonu w leczeniu chLC, wszystkie badania miały charakter obserwacyjny, w większości retrospektywny i dotyczyły stosowania leków steroidowych ogółem. W części badań nie wskazano, jakie postaci farmaceutyczne uwzględniono, w części natomiast podano, że ocena dotyczy postaci doustnych. Założono, że ze względu na niedawną rejestrację leku Cortiment<sup>®</sup>MMX<sup>®</sup>, w żadnym z badań chorzy nie stosowali tego leku. Zatem uznano, że wnioski płynące z tych badań są odpowiednie dla przyjętych w niniejszej analizie komparatorów.

Jakość i wagę danych oceniono według zaleceń GRADE [14]. Jakość danych oceniona na bardzo niską, ze względu na fakt, że są to badania obserwacyjne, obejmujące populację szerszą niż zdefiniowana w niniejszym raporcie, a wyniki są podane dla leków steroidowych łącznie. Wyjątkiem jest badanie *Schoon 2005*, które jest badaniem randomizowanym. Jednak ze względu na fakt, że porównywanymi interwencjami były budezonid o modyfikowanym uwalnianiu (Entocort<sup>®</sup>) oraz prednizon (zatem jedynie grupa prednizonu może stanowić podstawę do wnioskowania na temat komparatorów niniejszej analizy), a udział w nim brały osoby z chorobą Leśniowskiego-Crohna, jego jakość uznano za niską.

Wagę punktów końcowych oceniono jako krytyczną, ponieważ wszystkie rozpatrywane wyniki są kluczowe we wnioskowaniu na temat długookresowego profilu bezpieczeństwa leków steroidowych.

Konstrukcja większości badań zakładała ocenę wpływu stosowania leków steroidowych na ryzyko wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego. Należy jednak mieć na uwadze, że na wystąpienie tego zdarzenia ma wpływ sama choroba (WZJG lub chLC). Inaczej mówiąc, ryzyko to jest wyższe w grupie chorych niż w grupie zdrowych osób. Stosowanie leków steroidowych może jedynie to ryzyko zwiększać. Co więcej, konieczne jest podkreślenie, iż fakt, że wśród chorych przyjmujących leki steroidowe ryzyko wystąpienia danego zdarzenia jest wyższe niż u tych nie poddanych steroidoterapii może być odzwierciedleniem tego, że u tej grupy osób rzuty choroby miały cięższe nasilenie niż u pozostałych.

Inaczej oceny profilu bezpieczeństwa dokonano w badaniach *Kusunoki 1992* i *Uchida 2006*, a także we wspomnianym badaniu eksperymentalnym *Schoon 2005*, w których zdarzenia zostały wymienione jako działania niepożądane związane ze stosowaniem leków steroidowych. Z tego też powodu wydaje się, że dane z tych badań mogą w większym stopniu służyć do oszacowania odsetków działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków steroidowych w długim okresie trwania choroby. Wyżej omówione badania służą bardziej do ogólnego wnioskowania, czy terapia lekami steroidowymi ma wpływ na zwiększenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Spośród zdarzeń, dla których w badaniach wykazano wpływ stosowania leków steroidowych na ich występowanie, najczęściej podawano zmniejszenie gęstości mineralnej kości (w tym osteoporozę i osteopenię). W części badań jednak nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w tym aspekcie pomiędzy chorymi przyjmującymi i nieprzyjmującymi leków steroidowych, a zatem doniesienia naukowe nie są spójne. Ponadto wskazywano, że leki steroidowe mogą wpływać istotnie na ryzyko depresji u osób starszych czy też zaburzenia snu. Osoby starsze przyjmujące leki steroidowe mają też zwiększone ryzyko wystąpienia nadciśnienia oraz hipokaliemii. Terapia tymi lekami może też powodować zwiększenie ryzyka zakażeń, w tym ciężkich zakażeń, półpaśca, zapalenia płuc, sepsy, kandydozy i zakażeń oportunistycznych. Inne zdarzenia niepożądane, które istotnie statystycznie były powiązane ze stosowaniem leków steroidowych to: wrzód w obrębie jamy brzusznej lub miednicy, encefalopatia/zapalenie mózgu/zapalenie opon mózgowych oraz niealkoholowe stłuszczenie wątroby.

### **8.30. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

### 8.30.1. PBRER

Dotychczas nie został opublikowany PBRER (ang. *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report* – okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka). Wynika to z faktu, iż produkt leczniczy Cortiment<sup>®</sup>MMX<sup>®</sup> został dopuszczony do obrotu 23 stycznia 2015 roku, przy czym pierwszy okresowy raport powinien ukazać się po upływie 6 miesięcy od daty dopuszczenia leku do obrotu.

### 8.30.2. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

Dodatkową analizę bezpieczeństwa budezonidu MMX<sup>®</sup> przeprowadzono także na podstawie informacji zawartych w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Cortiment<sup>®</sup>MMX<sup>®</sup>* [6]. Nie odnaleziono dodatkowych dokumentów wydanych przez FDA, EMA i URPLW MiPB oceniających bezpieczeństwo stosowania budezonidu MMX<sup>®</sup>.

#### 8.30.2.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

Tabletki Cortiment<sup>®</sup>MMX<sup>®</sup> należy stosować ostrożnie u pacjentów z infekcjami, nadciśnieniem, cukrzycą, osteoporozą, wrzodem trawiennym, jaskrą, zaćmą, wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy, jaskry lub każdym innym stanem, w którym glikokortykosteroidy mogą wywierać niekorzystny wpływ.

Zaburzenia czynności wątroby mogą wpływać na eliminację glikokortykosteroidów, w tym budezonidu, powodując większą dostępność ogólnoustrojową. Należy rozważyć możliwość wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Potencjalne działania ogólnoustrojowe obejmują jaskrę.

W razie konieczności przerwania leczenia korzystne może być stopniowe zmniejszanie dawki według uznania lekarza prowadzącego.

Leczenie tabletkami Cortiment<sup>®</sup>MMX<sup>®</sup> powoduje mniejsze ogólnoustrojowe stężenie steroidów niż standardowa terapia doustnymi glikokortykosteroidami. Przejście z innej terapii steroidowej może prowadzić do wystąpienia objawów związanych ze zmianą ogólnoustrojowego stężenia steroidów. W fazie odstawiania niektórzy pacjenci mogą mieć złe samopoczucie z powodu występowania niespecyficznego objawów, takich jak ból mięśni i stawów. Jeśli, w rzadkich przypadkach, wystąpią takie objawy, jak uczucie zmęczenia, ból głowy, nudności i wymioty, należy podejrzewać niedostateczne ogólne działanie glikokortykosteroidów. W takich

przypadkach konieczne jest czasami przejściowe zwiększenie dawki glikokortykosteroidów o działaniu ogólnym.

Ponieważ glikokortykosteroidy mają działanie immunologiczne, jednoczesne stosowanie tabletek Cortiment<sup>®MMX</sup> może zmniejszać reakcję immunologiczną na szczepionki.

Należy unikać równoczesnego podawania ketokonazolu i innych silnych inhibitorów izoenzymu CYP3A4. Jeśli nie jest to możliwe, okres między terapiami powinien być możliwie jak najdłuższy. Można by również rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego Cortiment<sup>®MMX</sup> (patrz także punkt 4.5). Po spożyciu znacznej ilości soku grejpfrutowego (który hamuje aktywność izoenzymu CYP3A4 głównie w błonie śluzowej jelit) dostępność ogólnoustrojowa budezonidu podanego doustnie zwiększała się około dwukrotnie. Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP3A4, należy unikać regularnego spożywania grejpfrutów lub soku grejpfrutowego podczas stosowania budezonidu (inne soki, takie jak sok pomarańczowy lub jabłkowy, nie hamują aktywności izoenzymu CYP3A4). Patrz także punkt 4.5.

Cortiment<sup>®MMX</sup> zawiera lecytynę (olej sojowy). Nie należy stosować tego produktu leczniczego, jeśli u pacjenta występuje nadwrażliwość na orzeszki ziemne lub soję.

Tabletki Cortiment<sup>®MMX</sup> zawierają laktozę jednowodną i nie powinny być przyjmowane przez pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi chorobami, takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Poniższe specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zostały zidentyfikowane dla glikokortykosteroidów:

- ⊗ Obserwowano zahamowanie czynności kory nadnerczy przy przechodzeniu z leczenia glikokortykosteroidami działającymi ogólnie o silniejszym działaniu ogólnoustrojowym.
- ⊗ Hamowanie reakcji zapalnej i układu odpornościowego zwiększa podatność na zakażenia i ich nasilenie.
- ⊗ Glikokortykosteroidy mogą hamować czynność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza i zmniejszać reakcję na stres. Gdy pacjenci poddawani są zabiegowi chirurgicznemu lub w innych sytuacjach stresowych, zaleca się dodatkowe podanie glikokortykosteroidów o działaniu ogólnym.
- ⊗ Ospa wietrzna i odra mogą mieć cięższy przebieg u pacjentów leczonych doustnymi glikokortykosteroidami. Pacjenci, którzy nie chorowali wcześniej na te choroby, powinni dołożyć wszelkich starań, aby unikać kontaktu z chorymi na ospę wietrzną i odrę. Jeśli

u pacjenta doszło do zakażenia lub podejrzewa się zakażenie, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zaprzestanie stosowania glikokortykosteroidów według uznania lekarza prowadzącego.

- ⊗ Mogą wystąpić ogólnoustrojowe działania steroidów, szczególnie gdy przepisuje się je w wysokich dawkach przez dłuższy czas. Działania takie mogą obejmować: zespół Cushinga, zahamowanie czynności kory nadnerczy, opóźnienie wzrostu, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćmę, jaskrę i bardzo rzadko szerokie spektrum zaburzeń psychicznych i (lub) zmian zachowania .
- ⊗ Należy zachować szczególną ostrożność, gdy rozważa się stosowanie glikokortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym u pacjentów, u których obecnie występują lub występowały w przeszłości ciężkie zaburzenia afektywne lub gdy takie zaburzenia występują lub występowały u krewnych pierwszego stopnia.
- ⊗ Zastąpienie leczenia glikokortykosteroidami o silnym działaniu ogólnym ujawnia czasami alergię, np. nieżyty nosa i wyprysk, które wcześniej były kontrolowane przez produkt leczniczy o działaniu ogólnym.

### Interakcje

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Budezonid metabolizowany jest głównie przez cytochrom P450 3A4 (CYP3A4). Inhibitory tego enzymu, takie jak ketokonazol, itrakonazol, inhibitory proteazy HIV i sok grejpfrutowy, mogą zatem zwiększać kilkakrotnie dostępność ogólnoustrojową budezonidu. Ponieważ brak jest danych do sformułowania zaleceń dawkowania, należy unikać takich skojarzeń. Jeśli nie jest to możliwe, okres między terapiami powinien być możliwie jak najdłuższy. Można by również rozważyć zmniejszenie dawki budezonidu. Jest mało prawdopodobne, aby budezonid hamował działanie innych leków metabolizowanych przy udziale izoenzymu CYP3A4, ponieważ budezonid ma małe powinowactwo do tego enzymu.

Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4, takich jak karbamazepina może zmniejszać dostępność ogólnoustrojową budezonidu, co może wymagać zwiększenia dawki.

Istotne ryzyko dla wybranych pacjentów mogą stanowić interakcje glikokortykosteroidów z glikozydami nasercowymi (silniejsze działanie z powodu zmniejszonego stężenia potasu) i lekami moczopędnymi (zwiększone wydalanie potasu).

Zwiększone stężenie w osoczu i nasilone działanie glikokortykosteroidów obserwowano u kobiet leczonych równocześnie estrogenami i steroidami antykoncepcyjnymi. Jednak nie

obserwowano takiego efektu przy jednoczesnym przyjmowaniu budezonidu i doustnych niskodawkowych dwuskładnikowych tabletek antykoncepcyjnych.

Mimo, że tego nie badano, równoczesne podanie cholestyraminy lub leków zobojętniających sok żołądkowy może zmniejszać wychwyt budezonidu. Dlatego też preparatów tych nie należy podawać razem lecz w odstępie co najmniej dwugodzinnym.

W zalecanych dawkach omeprazol nie wpływa na farmakokinetykę podawanego doustnie budezonidu, podczas gdy cymetydyna ma niewielki wpływ ale nieistotny klinicznie.

#### Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Ciąża

Dane dotyczące bardzo dużej liczby zastosowań wziewnej postaci budezonidu w okresie ciąży nie wskazują na niepożądane działania leku. Mimo że nie ma danych dotyczących przebiegu ciąży po podaniu doustnym, to biodostępność po podaniu doustnym jest mała. W badaniach na zwierzętach glikokortykosteroidy podawane w dużych dawkach okazały się szkodliwe (patrz punkt 5.3). Cortiment<sup>®</sup>MMX<sup>®</sup> powinien być stosowany w okresie ciąży jedynie w przypadku, kiedy spodziewane korzyści dla matki przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

##### Karmienie piersią

Budezonid przenika w niewielkich ilościach do mleka matki. Na podstawie teoretycznych przesłanek oczekuje się, że dostępność dla ssącego dziecka jest mała ze względu na szybkie usuwanie budezonidu z krwi. Jednak nie ma dostępnych danych. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy odstawić budezonid lub powstrzymać się od leczenia budezonidem, uwzględniając korzyść z karmienia piersią dla niemowlęcia i korzyść z leczenia dla kobiety.

##### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Cortiment<sup>®</sup>MMX<sup>®</sup> na płodność u ludzi. Nie stwierdzono wpływu na płodność u szczurów po leczeniu budezonidem.

### **8.30.2.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa



W badaniach klinicznych II i III fazy częstość występowania działań niepożądanych tabletek Cortiment<sup>®MMX®</sup> w zalecanej dawce 9 mg na dobę była porównywalna do placebo. Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego, i nie miała charakteru ciężkich działań niepożądanych.

Działania niepożądane związane z lekiem Cortiment<sup>®MMX®</sup> zgłaszane w badań klinicznych III fazy

Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych podczas badań klinicznych przedstawione jest w tabeli poniżej:

Zgłaszane działania niepożądane wymienione są według częstości ich występowania, jak następuje: Bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabela** **77.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem Cortiment<sup>®MMX®</sup>**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Preferowany termin działań niepożądanych		
	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$ )
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa Infekcje wirusowe górnych dróg oddechowych		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość	
Zburzenia endokrynologiczne		Zespół Cushinga	
Zaburzenia psychiczne	Bezsennaść Zmiany nastroju		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Senność	
Zburzenia żołądka i jelit	Nudności Ból w nadbrzuszu	Rozdęcie brzucha Ból brzucha Biegunka Niestrawność	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Trądzik	Świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból kończyn	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Preferowany termin działań niepożądanych		
	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Nieskuteczność leku	Zmęczenie Obrzęki obwodowe
Badania diagnostyczne	Zmniejszone stężenie kortyzolu we krwi		

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Cortiment<sup>®MMX</sup>* [6]

Sporadycznie mogą wystąpić działania niepożądane typowe dla glikokortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym. Są one zależne od dawki leku, czasu trwania leczenia, stosowania jednocześnie lub uprzednio innych glikokortykosteroidów oraz od wrażliwości osobniczej. Działania niepożądane klasy leków steroidowych obejmują:

*Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:* osutka alergiczna, czerwone rozstępy skórne, wybroczyny, siniaki, trądzik steroidowy, opóźnienie procesu gojenia się ran, kontaktowe zapalenie skóry.

*Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości:* martwica kości aseptyczna (kość udowa, głowa kości ramiennej).

*Zaburzenia oka:* jaskra, zaćma.

*Zaburzenia psychiczne:* depresja, drażliwość, euforia.

*Zaburzenia żołądka i jelit:* zaburzenia ze strony żołądka, choroba wrzodowa dwunastnicy, zapalenie trzustki.

*Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:* zespół Cushinga, twarz księżycowata, otyłość tułowia, zmniejszona tolerancja glukozy, cukrzyca, zatrzymanie sodu z powstawaniem obrzęków, zwiększone wydalanie potasu, brak aktywności lub zanik kory nadnerczy, opóźnienie wzrostu u dzieci, zakłócone wydzielanie hormonów płciowych (np. brak miesiączki, hirsutyzm, impotencja).

*Zaburzenia naczyniowe:* nadciśnienie, zwiększone ryzyko zakrzepicy, zapalenie naczyń (zespół odstawienny po długotrwałym leczeniu).

*Zaburzenia układu immunologicznego:* zakłócona odpowiedź immunologiczna (np. zwiększone ryzyko zakażenia).

### Dzieci i młodzież

Brak dostępnych danych.

### 8.30.3. Podsumowanie

Na podstawie dodatkowej analizy profilu bezpieczeństwa budezonidu MMX<sup>®</sup> stwierdzono, że jest on korzystny. Działania niepożądane typowe dla glikokortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym mogą występować u chorych leczonych budezonidem MMX<sup>®</sup> jedynie sporadycznie i zależnie od dawki leku, czasu trwania leczenia, stosowania jednocześnie lub uprzednio innych glikokortykosteroidów oraz od wrażliwości osobniczej.

## 9. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊗ część włączonych badań dla komparatorów zostało opublikowanych w latach 1960, 1962 i 1966, co wiąże się ze znacznym ograniczeniem jakości tych publikacji, tj. dokładności opisów, stosowanych skal itd.;
- ⊗ z powodu braku bardziej adekwatnych badań, wyniki dla komparatorów analizowano na podstawie badań, w których okresy obserwacji oraz definicje punktów końcowych znacząco różniły się od tych w badaniach dla budezonidu MMX<sup>®</sup>, przez co zestawienie tych wyników w celu wnioskowania jest niemożliwe;
- ⊗ w ocenie długoterminowego profilu bezpieczeństwa wykorzystano badania przeprowadzone z udziałem chorych z populacji szerszej niż docelowa w niniejszym raporcie, tj. dorosłych chorych na nieswoiste zapalenia jelita (głównie WZJG lub chLC). W większości badań podano wyniki dla leków steroidowych ogółem, w części z nich określono że oceniano leki w postaci doustnej;
- ⊗ w analizie długookresowego profilu bezpieczeństwa uwzględniano jedynie najważniejsze (w ocenie analityków) wyniki, które mogły służyć do oceny wpływu stosowania leków steroidowych na ryzyko występowania danego zdarzenia;
- ⊗ w części badań uwzględnionych w analizie długookresowego profilu bezpieczeństwa oceniano wpływ stosowania leków steroidowych na zwiększenie ryzyka wystąpienia danego zdarzenia, nie określając go jednocześnie jako zdarzenie lub działanie niepożądane. Wystąpienie niektórych zdarzeń jest bowiem spowodowane samą chorobą, a steroidoterapia może jedynie zwiększać jego ryzyko. Należy mieć na

uwadze, że efekt ten może być konsekwencją faktu, że w grupie chorych, którzy stosowali leki steroidowe nasilenie choroby było wyższe i dlatego ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych także jest wyższe;

- ⊗ metodyka badania *D'Haens 2010* zakładała *cross-over* (zamianę grup) po 4 tygodniach leczenia, co powoduje, że ocena skuteczności i bezpieczeństwa budezonidu MMX<sup>®</sup> względem placebo jest utrudniona;
- ⊗ w badaniu *CORE II* podano definicję zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. *related*) jako „możliwe, prawdopodobne lub brak danych”. W badaniu *CORE I* nie podano definicji, jednakże uznano, że względu na podobieństwo tych badań we wszystkich aspektach oraz bardzo zbliżone wyniki z obu badań, że jest to ten sam punkt końcowy. Uznano zatem te zdarzenia za działania niepożądane i wykonano metaanalizę;
- ⊗ część danych była odczytywana z wykresów, przez co mogą być obarczone błędem.

## 10. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania budezonidu MMX<sup>®</sup> w indukcji remisji u dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

### Ocena skuteczności

Porównanie budezonidu MMX<sup>®</sup> względem placebo w okresie 8 tygodni leczenia wykazało istotną statystycznie różnicę w częstości występowania remisji, odpowiedzi endoskopowej i ustąpienia objawów, na korzyść budezonidu MMX<sup>®</sup>. Można zatem wnioskować, że budezonid MMX<sup>®</sup> jest skuteczną opcją terapeutyczną. W przypadku badania *D'Haens 2010*, w którym wszyscy chorzy oprócz budezonidu MMX<sup>®</sup> lub placebo przyjmowali mesalazynę, jej analogi lub azatioprynę, istotną statystycznie różnicę wykazano jedynie w przypadku braku zmian lub nasilenia objawów (występowały rzadziej w grupie badanej). Z powodu konstrukcji badania (*cross-over* po 4 tygodniach leczenia) niemożliwe jest przeprowadzenie wnioskowania dla porównania budezonidu MMX<sup>®</sup> i placebo w całkowitym, 8-tygodniowym okresie leczenia.

Z powodu znaczących rozbieżności w definicjach punktów końcowych oraz okresów leczenia i obserwacji, niemożliwe było wykonanie porównania skuteczności interwencji badanej i komparatorów. Zestawienie tych wyników byłoby wysoce nieadekwatne i prowadziłoby do

błędnych wniosków. Jednak na podstawie wytycznych zagranicznych i polskich, które traktują leki steroidowe jako grupę leków stosowanych zamiennie i nie wyróżniają żadnego z nich jako bardziej skutecznego oraz, przede wszystkim, [REDAKTOWANE], uznano, że skuteczność budezonidu MMX<sup>®</sup> oraz komparatorów jest porównywalna.

### Ocena bezpieczeństwa

Ocenę profilu bezpieczeństwa budezonidu MMX<sup>®</sup> oparto między innymi na porównaniu z placebo. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi grupami w odniesieniu do działań niepożądanych, zdarzeń niepożądanych (z wyjątkiem obniżonego poziomu kortyzolu we krwi, który występował istotnie częściej w grupie budezonidu MMX<sup>®</sup>) oraz zdarzeń niepożądanych specyficznych dla glikokortykosteroidów. Zatem można wnioskować, iż budezonid MMX<sup>®</sup> jest lekiem o bardzo korzystnym profilu bezpieczeństwa.

Z powodu rozbieżności w okresach obserwacji porównywanie odsetków poszczególnych zdarzeń niepożądanych z różnych badań może być obarczone błędem, a wnioskowanie na takiej podstawie jest niemożliwe. Ponadto, w badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa interwencji i komparatorów w indukcji remisji, które są krótkoterminowe (kilka tygodni), wystąpiły zdarzenia niepożądane o niewielkim znaczeniu klinicznym. Z tej przyczyny przeprowadzono dodatkowo analizę długookresowych zdarzeń niepożądanych, które oceniały wpływ stosowania leków steroidowych co najmniej 2 lata (większość badań dotyczyła całego okresu trwania choroby) na występowanie tych zdarzeń. Analizowano badania z udziałem chorych na nieswoiste zapalenia jelita, niezależnie od stopnia nasilenia choroby, przyjmujących leki steroidowe (w większości badań analizowane łącznie). Spośród zdarzeń, dla których w badaniach wykazano wpływ stosowania leków steroidowych na ich występowanie, najczęściej podawano zmniejszenie gęstości mineralnej kości (w tym osteoporozę i osteopenię). W części badań jednak nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w tym aspekcie pomiędzy chorymi przyjmującymi i nieprzyjmującymi leków steroidowych, a zatem doniesienia naukowe nie są spójne. Ponadto wskazywano, że leki steroidowe mogą wpływać istotnie na ryzyko depresji u osób starszych czy też zaburzenia snu. Osoby starsze przyjmujące leki steroidowe mają też zwiększone ryzyko wystąpienia nadciśnienia oraz hipokaliemii. Terapia tymi lekami może też powodować zwiększenie ryzyka zakażeń, w tym ciężkich zakażeń, półpaśca, zapalenia płuc, sepsy, kandydozy i zakażeń oportunistycznych. Inne zdarzenia niepożądane, które istotnie statystycznie były powiązane ze stosowaniem leków steroidowych to: wrzód w obrębie jamy brzusznej lub miednicy, encefalopatia/zapalenie mózgu/zapalenie opon mózgowych oraz niealkoholowe stłuszczenie wątroby.

Wyżej opisane badania są odpowiednie do oceny profilu bezpieczeństwa komparatorów. Natomiast z powodu braku tego rodzaju doniesień dla budezonidu MMX<sup>®</sup>, oceniono jego długookresowy profil bezpieczeństwa odnosząc się do biodostępności tego leku oraz komparatorów. Biodostępność jest bowiem kluczowym aspektem decydującym o ogólnym działaniu leku na organizm, a co za tym idzie, na występowanie różnorodnych działań niepożądanych. Zakładając liniową zależność dawki leku oraz ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz uwzględniając biodostępność leków można stwierdzić, że ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych jest 7-krotnie niższe dla budezonidu MMX<sup>®</sup> niż dla komparatorów. [REDACTED].

#### Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa budezonidu MMX<sup>®</sup>

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono dane z *Charakterystyki Produktu Leczniczego Cortiment<sup>®MMX®</sup>*. Wynika z nich, że profil bezpieczeństwa budezonidu MMX<sup>®</sup> jest lepszy niż w przypadku ogólnie działających leków steroidowych. Działania niepożądane typowe dla glikokortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym mogą występować u chorych leczonych budezonidem MMX<sup>®</sup> jedynie sporadycznie i zależnie od dawki leku, czasu trwania leczenia, stosowania jednocześnie lub uprzednio innych glikokortykosteroidów oraz od wrażliwości osobniczej.

#### **Wnioski**

W sytuacji braku wystarczających dowodów naukowych w postaci badań klinicznych, które pozwalałyby na jednoznaczne porównanie skuteczności i bezpieczeństwa budezonidu MMX<sup>®</sup> i komparatorów, istotne jest oparcie wniosków także o opinię Ekspertów Klinicznych.

Wnioskiem z analizy skuteczności budezonidu MMX<sup>®</sup> względem prednizonu, prednizolonu i metyloprednizolonu jest stwierdzenie, że wszystkie te leki mają porównywalną skuteczność w indukcji remisji WZJG o łagodnym do umiarkowanego nasilenia.

Analiza profilu bezpieczeństwa budezonidu MMX<sup>®</sup> wykazała, że jest on bardzo korzystny w porównaniu do komparatorów.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie budezonidu MMX<sup>®</sup> w praktyce klinicznej i należy go uznać za opcję skuteczną i jednocześnie o najlepszym profilu bezpieczeństwa wśród terapii obecnie stosowanych w indukcji remisji u dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego o łagodnym do umiarkowanego nasilenia .

## 11. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na porównywalną skuteczność i znacznie korzystniejszy profil bezpieczeństwa budezonidu MMX<sup>®</sup> względem komparatorów.

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż punkty końcowe oceniane w analizie skuteczności mają wagę krytyczną (remisja i odpowiedź kliniczna, we wszystkich tych badaniach, gdzie definicja tych punktów obejmowała spadek nasilenia objawów, gdyż wiąże się to z poprawą samopoczucia chorego i wpływa na jakość życia, a także częstość występowania zdarzeń i działań niepożądanych ogółem lub o ciężkim nasileniu) lub wysoką (pozostałe punkty końcowe, ponieważ są świadczą one także w wysokim stopniu o skuteczności leczenia, a także zdarzenia niepożądane o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu).

Natomiast jakość tych danych uznano:

- ⊗ w przypadku badań *CORE I*, *CORE II* i *D'Haens 2010* jako średnią;
- ⊗ w przypadku badań eksperymentalnych dla komparatorów jako bardzo niską;
- ⊗ w przypadku badań włączonych do oceny długookresowego profilu bezpieczeństwa - jako bardzo niską lub niską.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniach randomizowanych z liczną i zróżnicowaną grupą chorych, jak również na badaniach mniej licznych, z których analizowano wyłącznie dane z jednej grupy chorych. Badania włączone do oceny długookresowego profilu bezpieczeństwa miały w większości charakter obserwacyjny, najczęściej retrospektywny. Niektóre z nich są bardzo liczne. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzną analizy jest średnia.

W przeglądzie systematycznym nie odnaleziono żadnych badań obserwacyjnych w populacji docelowej, na podstawie których możliwa byłaby ocena skuteczności praktycznej i porównanie ich wyników z wynikami badań eksperymentalnych. W związku z tym wiarygodność zewnętrzną analizy oceniono jako średnią na podstawie porównania populacji badanej i potencjalnej populacji rzeczywistej (w niektórych badaniach, w tym w badaniach *CORE I* i *CORE II*, chorzy przyjmowali lek badany w monoterapii, natomiast w praktyce klinicznej leki steroidowe są stosowane zazwyczaj jako terapii skojarzona z mesalazyną lub jej analogami).

---

Jednym z badań, które odnaleziono w bazie NIH jako nieopublikowane jest badanie *CONTRIBUTE* (NCT01532648). Jego wyniki zostały przedstawione w abstrakcie konferencyjnym *Rubin 2014* [32]. W badaniu tym budezonid MMX<sup>®</sup> był porównany z placebo, przy czym w obu grupach chorzy kontynuowali dotychczas przyjmowaną dawkę 5-ASA (dawka ta nie pozwalała na wystarczającą kontrolę choroby, podczas tego leczenia chorzy doświadczyli rzutu choroby). Konstrukcja badania jest zatem podobna jak w przypadku badania *D'Haens 2010*, jak również wnioski płynące z tych badań są spójne – budezonid MMX<sup>®</sup> jest interwencją znacząco skuteczniejszą w porównaniu do placebo (w badaniu *CONTRIBUTE* wykazano, że zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania remisji oraz gojenia błony śluzowej), o korzystnym profilu bezpieczeństwa.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono 3 opracowania wtórne, w którym analizowane były wyniki skuteczności i bezpieczeństwa budezonidu MMX<sup>®</sup>: *Prantera 2013* [57], *De Cassan 2012* [56] oraz *Sherlock 2010* [58]. Pośród badań włączonych do tych przeglądów znalazły się 3 badania RCT analizujące skuteczność budezonidu MMX<sup>®</sup> względem placebo (badania *D'Haens 2010*, *CORE I* i *CORE II*). Na podstawie przeglądów *Prantera 2013* i *De Cassan 2012* stwierdzono, że budezonid MMX<sup>®</sup> stanowi skuteczną opcję terapeutyczną w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. O skuteczności leczenia wnioskowano na podstawie uzyskania remisji u znacznego odsetka chorych, redukcji objawów w skali endoskopowej lub redukcji nasilenia choroby o co najmniej 50% w skali CAI oraz wykazania istotnie statystycznej przewagi względem placebo po 4 lub 8 tygodniach leczenia. Tylko w przeglądzie *Sherlock 2010*, w którym o skuteczności leczenia wnioskowano na podstawie badania *D'Haens 2010* (badania *CORE I* i *CORE II* były opublikowane później i nie zostały uwzględnione w tym przeglądzie), nie wykazano istotnie statystycznej przewagi w odniesieniu do indukcji remisji u chorych leczonych budezonidem MMX<sup>®</sup> względem grupy otrzymującej placebo. Wyniki przeglądów systematycznych są zatem zgodne z wynikami niniejszego raportu w zakresie analizy badań dla budezonidu MMX<sup>®</sup>. W żadnym z tych opracowań wtórnych nie dokonano próby porównania skuteczności bądź bezpieczeństwa tego leku z innymi lekami steroidowymi. Porównanie takie jest niemożliwe na podstawie badań klinicznych. Nie istnieją żadne badania, które umożliwiłyby porównanie interwencji badanej i komparatorów w populacji docelowej. Spowodowane jest to głównie brakiem jednorodnej definicji punktów końcowych. W żadnym z badań dla prednizonu lub prednizolonu nie zastosowano tej samej skali oceny odpowiedzi na leczenie co w badaniach *CORE I* i *CORE II*. Co więcej, niektóre badania dla komparatorów zostały przeprowadzone w latach 60., co powoduje, że zarówno jakość badań, jak i samej publikacji jest znacznie gorsza niż badań z ostatnich lat.

---



Wnioskiem z niniejszej analizy, [REDAKTOWANE] jest porównywalna skuteczność oraz lepszy profil bezpieczeństwa budezonidu MMX<sup>®</sup> w stosunku do leków steroidowych ogólnie działających. Warto wspomnieć tu badanie eksperymentalne, prospektywne *Andus 2003* [2], w którym u 178 chorych na chLC, leczonych działającymi systemowo lekami steroidowymi (w dawce 5-30 mg/dobę) zmieniano tę terapię na budezonid o modyfikowanym uwalnianiu (Budenofalk<sup>®</sup>, 9 mg/dobę przez 6 tygodni). Zaobserwowano spadek częstości występowania wszystkich działań niepożądanych, które były obserwowane na początku badania, tj. twarzy księżycowatej, trądziku, nadwagi, zaburzeń skóry, obrzęku, rozstępów, nadciśnienia i miopatii. Można przypuszczać, że podobny efekt uzyskano by zmieniając terapię standardowymi glikokortykosteroidami na budezonid MMX<sup>®</sup> u chorych na WZJG.

Analiza profilu bezpieczeństwa na podstawie badań w indukcji remisji WZJG, trwających kilka tygodni jest niewystarczająca do uwidocznienia faktycznej różnicy pomiędzy budezonidem MMX<sup>®</sup> a lekami steroidowymi działającymi systemowo. W tak krótkim okresie czasu nie występują bowiem zdarzenia, które są związane z wielokrotnym powtarzaniem steroidoterapii w przebiegu trwania choroby przez wiele lat. Z tego też powodu przeprowadzono analizę długookresowego profilu bezpieczeństwa. Uznano, że ciężkość nasilenia rzutów choroby nie ma dużego znaczenia w ocenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych, uznano także, że z powodu wielu podobieństw do WZJG, należy analizę rozszerzyć o chorobę Leśniowskiego-Crohna.

Wielokrotnie omawianym w niniejszym raporcie aspektem jest pewna trudność w interpretacji badań dotyczących długookresowego profilu bezpieczeństwa. Trudność ta polega na odróżnieniu rzeczywistych zdarzeń niepożądanych terapii lekami steroidowymi od efektu polegającego na tym, że chorzy stosujący leki steroidowe mają ogólnie cięższe nasilenie choroby niż ci niestosujący tych leków, a co za tym idzie, są bardziej narażeni na efekty choroby w postaci objawów innych niż jelitowe. W badaniu *Rungoe 2013*, które dotyczyło oceny ryzyka występowania choroby niedokrwiennej serca, autorzy zaznaczają, że stosowanie leków steroidowych jest swoistym „markerem” tych chorych, których przebieg choroby charakteryzował się cięższym nasileniem rzutów. Także autorzy badania *Azzopardi 2013* stwierdzili, że trudno jest jednoznacznie stwierdzić, czy na ryzyko zmniejszenia gęstości mineralnej kości wpływ mają same leki steroidowe, czy raczej stan zapalny w jelicie. W badaniu *Bartram 2006* autorzy także poruszyli tę kwestię, stwierdzając, że rola glikokortykosteroidów w patogenezie osteoporozy jest złożona. Wyniki kilku badań świadczą bowiem o ewidentnym powiązaniu skumulowanej dawki leków oraz ryzykiem złamań kręgow,

natomiast kilku innych badań – że brak jest takiej zależności. Ta niespójność wyników może być związana z heterogenicznością tych badań pod względem populacji, jak również złożonymi powiązaniem pomiędzy nasileniem choroby, stanem zapalnym i steroidoterapią.

W badaniach *Akerkar 1997*, *Kusunoki 1992*, *Uchida 2006*, niektóre ze zdarzeń, takie jak osteoporoza, cukrzyca, miopatie, nadciśnienie, zastoinowa niewydolność serca, zakażenia szpitalne, zakrzepica żył głębokich, zaćma, jaskra, opóźniony przebieg wzrostu, neuropatia czy zakłócenia słuchu są nazywane przez autorów działaniami niepożądanymi leków steroidowych. Co więcej, istnieje szereg publikacji, które opisują działania niepożądane związane ze stosowaniem systemowo działających glikokortykosteroidów, niezależnie od wskazania w jakim się je stosuje. W publikacji *Liu 2013* [20] autorzy wskazują na występowanie następujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem tych leków: osteoporoza i złamania, zahamowanie czynności osi podwzgórzowo -przysadkowo- nadnerczowej, wygląd cushingoidalny i wzrost masy ciała, hiperglikemia/cukrzyca, choroby krążenia, dyslipidemia, miopatie, zaćma i jaskra, zaburzenia psychiczne, immunosupresja i inne zaburzenia dotyczące układu pokarmowego lub skóry. Na podstawie wyników metaanalizy 71 badań w różnych wskazaniach (*Stuck 1989* [33]) stwierdzono, że leki steroidowe przyjmowane w dawkach skumulowanych powyżej 700 mg prawdopodobnie zwiększają ryzyko zakażeń. Efekt ten był jednak mniejszy wśród osób z chorobami układu pokarmowego. Badanie *Gurwitz 1994* [15], w którym uczestniczyło 11 855 chorych leczonych z powodu hiperglikemii, wykazało, że przyjmowanie leków steroidowych było istotnym statystycznie czynnikiem zwiększającym ryzyko hiperglikemii. Ryzyko to wzrastało wraz z dobową dawką leków. Autorzy określili, że hiperglikemia jest działaniem niepożądanym steroidoterapii.

Zatem, pomimo wcześniej opisanych wątpliwości związanych z interpretacją wpływu stosowania leków steroidowych na ryzyko wystąpienia tych zdarzeń, zasadne wydaje się rozpatrywanie ich jako działań niepożądanych.

Badania włączone do analizy długookresowego profilu bezpieczeństwa były różnorodne pod względem populacji (średni wiek, czas trwania choroby, średnie nasilenie choroby), interwencji (skumulowana dawka, postaci leku) a także okresu obserwacji czy metodyki badania. Niemniej jednak uznano, że przy ogólnym wnioskowaniu (stwierdzenie czy istnieje wpływ stosowania leków steroidowych na wystąpienie danego zdarzenia, bez analizowania konkretnych danych liczbowych) na podstawie dużej liczby badań, różnice te nie odgrywają większej roli, a efekt zostaje „uśredniony”.

W celu oszacowania częstości występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem budezonidu MMX<sup>®</sup> przez długi okres czasu (przez wiele lat trwania choroby chorzy doświadczają wielu rzutów, w których wskazane może być stosowanie budezonidu MMX<sup>®</sup>) uwzględniono aspekt biodostępności leków steroidowych, opierając się na tym, że jest ona kluczowym aspektem wpływającym na profil bezpieczeństwa. Oszacowanie to pozwoliło na wnioskowanie, że ryzyko wystąpienia tych działań jest około 7-krotnie niższe niż w przypadku systemowo działających leków steroidowych. Wiąże się to z założeniem, że ryzyko działań niepożądanych wzrasta proporcjonalnie do dawki leku. Jest to pewne uproszczenie i wiąże się ono z niepewnością, jednak o takiej zależności świadczą publikacje, m.in. *Liu 2013* [20], *Huscher 2014* [17], *Walsh 2001* [37] oraz *Jahnsen 1997* [94], [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

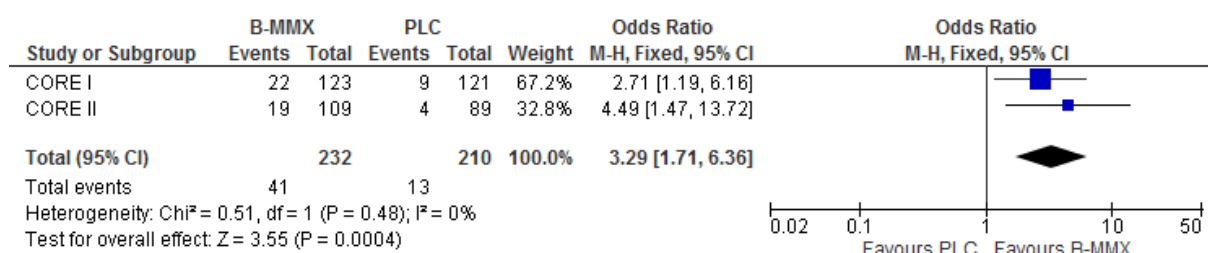
[REDACTED]

## 13. Załączniki

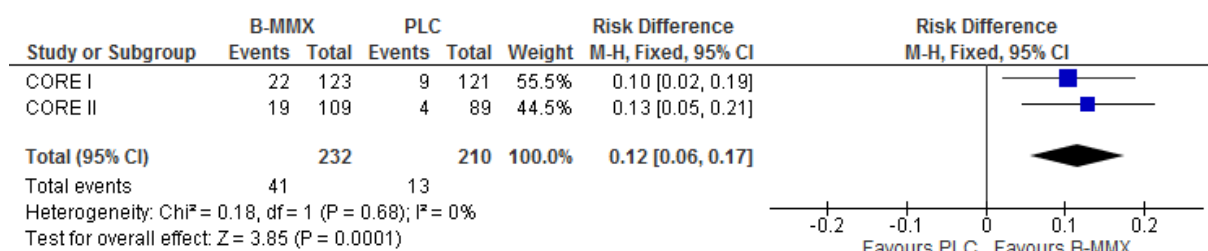
### 13.1. Wykresy *forest plot* dla metaanaliz wyników badań **CORE I i CORE II**

#### 13.1.1. Remisja

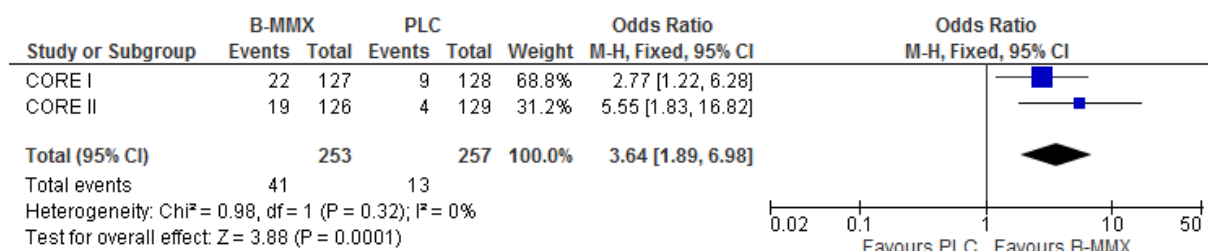
**Rysunek** 7.  
**Remisja – populacja mITT (parametr OR)**



**Rysunek** 8.  
**Remisja – populacja mITT (parametr RD)**



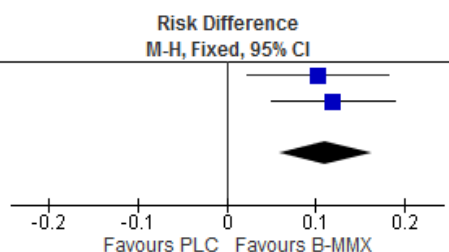
**Rysunek** 9.  
**Remisja – populacja ITT (parametr OR)**



**Rysunek**  
**Remisja – populacja ITT (parametr RD)**

10.

Study or Subgroup	B-MMX		PLC		Weight	Risk Difference
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI
CORE I	22	127	9	128	50.0%	0.10 [0.02, 0.18]
CORE II	19	126	4	129	50.0%	0.12 [0.05, 0.19]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>253</b>		<b>257</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.11 [0.06, 0.16]</b>
Total events	41		13			
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 0.10, df = 1 (P = 0.75); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 4.14 (P < 0.0001)						

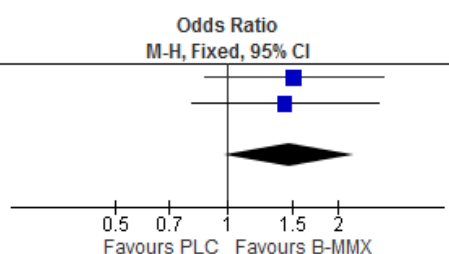


**13.1.2. Odpowiedź kliniczna**

**Rysunek**  
**Odpowiedź kliniczna – populacja mITT (parametr OR)**

11.

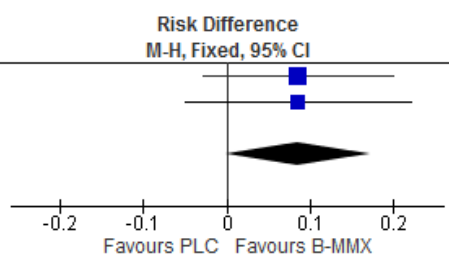
Study or Subgroup	B-MMX		PLC		Weight	Odds Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI
CORE I	41	123	30	121	51.4%	1.52 [0.87, 2.65]
CORE II	46	109	30	89	48.6%	1.44 [0.80, 2.57]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>232</b>		<b>210</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.48 [0.99, 2.21]</b>
Total events	87		60			
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 0.02, df = 1 (P = 0.89); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.90 (P = 0.06)						



**Rysunek**  
**Odpowiedź kliniczna – populacja mITT (parametr RD)**

12.

Study or Subgroup	B-MMX		PLC		Weight	Risk Difference
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI
CORE I	41	123	30	121	55.5%	0.09 [-0.03, 0.20]
CORE II	46	109	30	89	44.5%	0.08 [-0.05, 0.22]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>232</b>		<b>210</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.09 [-0.00, 0.17]</b>
Total events	87		60			
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 0.00, df = 1 (P = 1.00); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.92 (P = 0.06)						

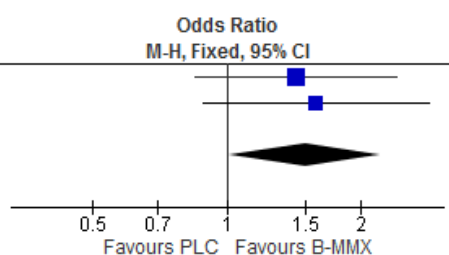


**13.1.3. Odpowiedź endoskopowa**

**Rysunek**  
**Odpowiedź endoskopowa – populacja mITT (parametr OR)**

13.

Study or Subgroup	B-MMX		PLC		Weight	Odds Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI
CORE I	51	123	40	121	57.0%	1.43 [0.85, 2.42]
CORE II	46	109	28	89	43.0%	1.59 [0.88, 2.86]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>232</b>		<b>210</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.50 [1.02, 2.22]</b>
Total events	97		68			
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 0.07, df = 1 (P = 0.80); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 2.04 (P = 0.04)						



**Rysunek**  
**Odpowiedź endoskopowa – populacja mITT (parametr RD)**

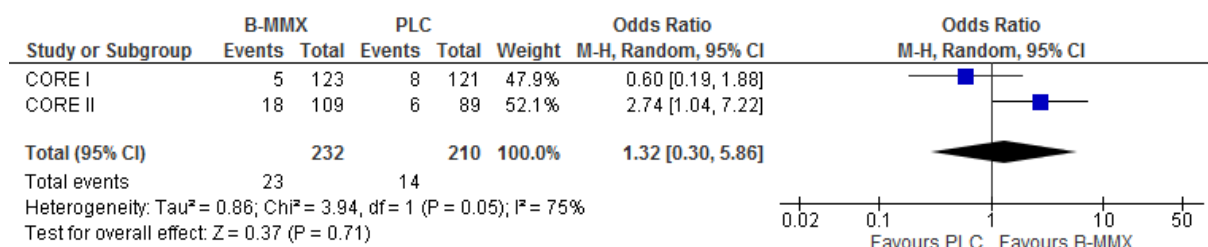
14.



**13.1.4. Gojenie błony śluzowej**

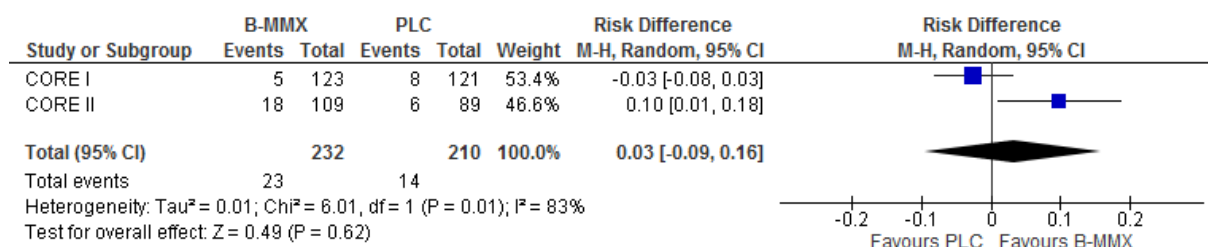
**Rysunek**  
**Gojenie błony śluzowej – populacja mITT (parametr OR)**

15.



**Rysunek**  
**Gojenie błony śluzowej – populacja mITT (parametr RD)**

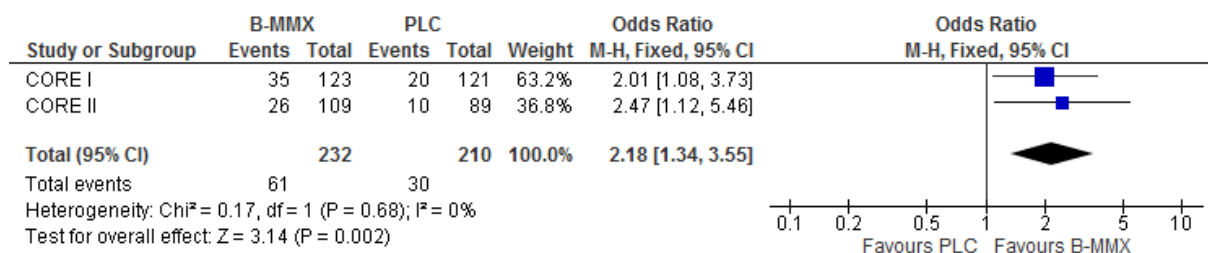
16.



**13.1.5. Ustąpienie objawów**

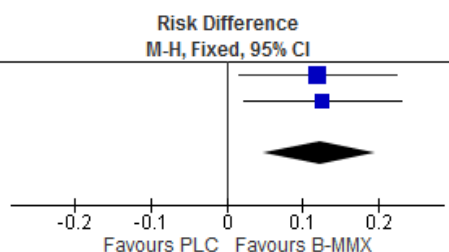
**Rysunek**  
**Ustąpienie objawów – populacja mITT (parametr OR)**

17.



**Rysunek 18.**  
**Ustąpienie objawów – populacja mITT (parametr RD)**

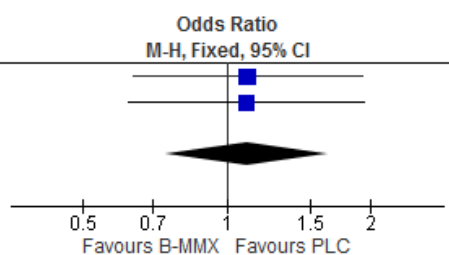
Study or Subgroup	B-MMX		PLC		Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
CORE I	35	123	20	121	55.5%	0.12 [0.02, 0.22]
CORE II	26	109	10	89	44.5%	0.13 [0.02, 0.23]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>232</b>		<b>210</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.12 [0.05, 0.20]</b>
Total events	61		30			
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 0.01, df = 1 (P = 0.93); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 3.26 (P = 0.001)						



**13.1.6. Działania niepożądane**

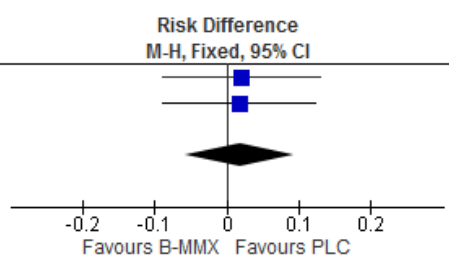
**Rysunek 19.**  
**Działania niepożądane ogółem (parametr OR)**

Study or Subgroup	B-MMX		PLC		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
CORE I	36	127	34	129	51.3%	1.11 [0.64, 1.92]
CORE II	33	128	31	129	48.7%	1.10 [0.62, 1.93]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>255</b>		<b>258</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.10 [0.74, 1.63]</b>
Total events	69		65			
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 0.00, df = 1 (P = 0.99); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.48 (P = 0.63)						



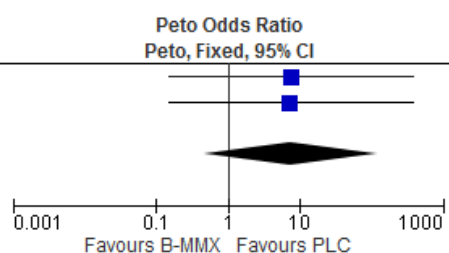
**Rysunek 20.**  
**Działania niepożądane ogółem (parametr RD)**

Study or Subgroup	B-MMX		PLC		Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
CORE I	36	127	34	129	49.9%	0.02 [-0.09, 0.13]
CORE II	33	128	31	129	50.1%	0.02 [-0.09, 0.12]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>255</b>		<b>258</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.02 [-0.06, 0.09]</b>
Total events	69		65			
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 0.00, df = 1 (P = 0.98); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.48 (P = 0.63)						

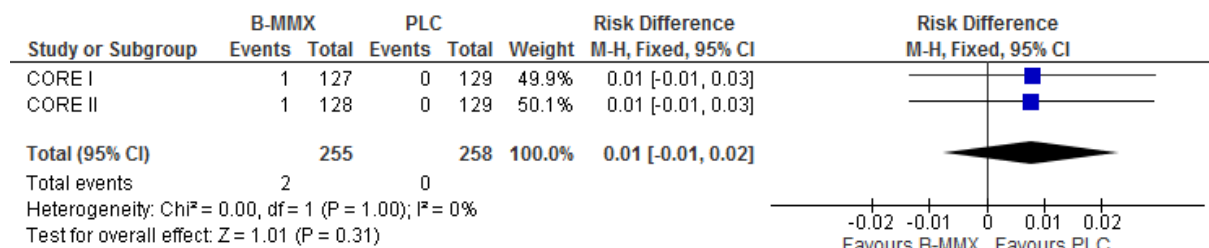


**Rysunek 21.**  
**Ciężkie działania niepożądane ogółem (parametr PetoOR)**

Study or Subgroup	B-MMX		PLC		Weight	Peto Odds Ratio Peto, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
CORE I	1	127	0	129	50.0%	7.51 [0.15, 378.34]
CORE II	1	128	0	129	50.0%	7.45 [0.15, 375.32]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>255</b>		<b>258</b>	<b>100.0%</b>	<b>7.48 [0.47, 119.54]</b>
Total events	2		0			
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 0.00, df = 1 (P = 1.00); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.42 (P = 0.15)						

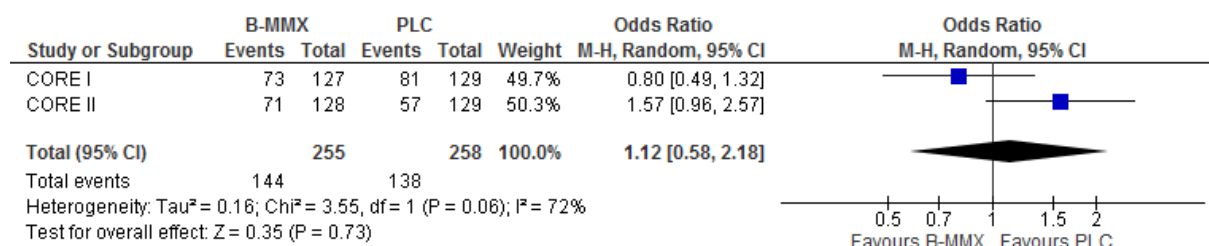


**Rysunek** **22.**  
**Ciężkie działania niepożądane ogółem (parametr RD)**

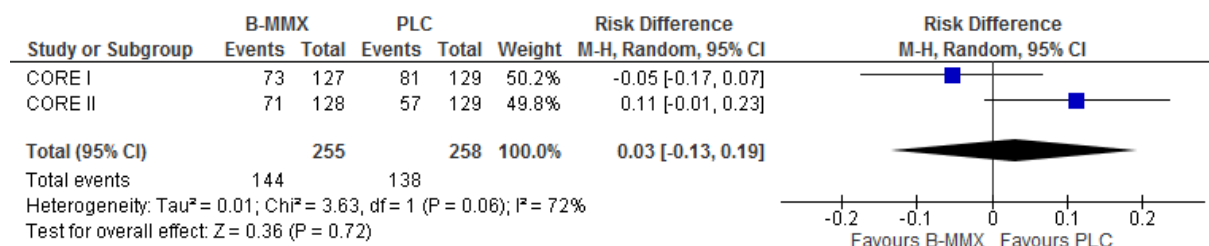


**13.1.7. Zdarzenia niepożądane**

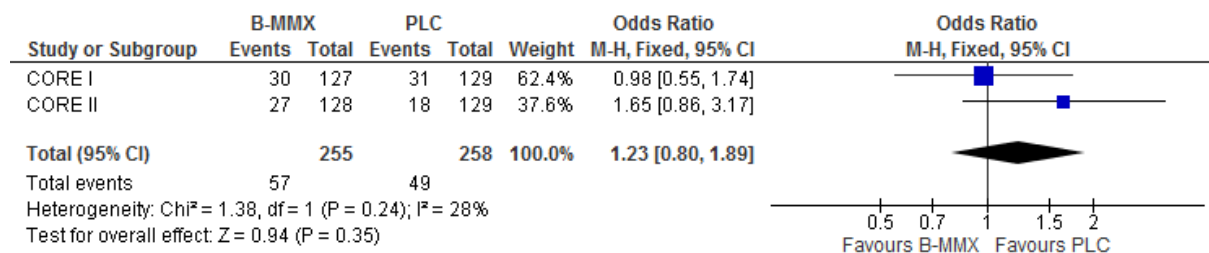
**Rysunek** **23.**  
**Zdarzenia niepożądane ogółem (parametr OR)**



**Rysunek** **24.**  
**Zdarzenia niepożądane ogółem (parametr RD)**

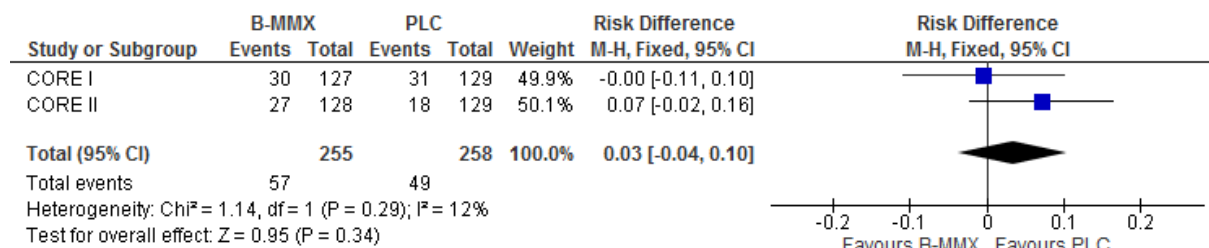


**Rysunek** **25.**  
**Zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu (parametr OR)**

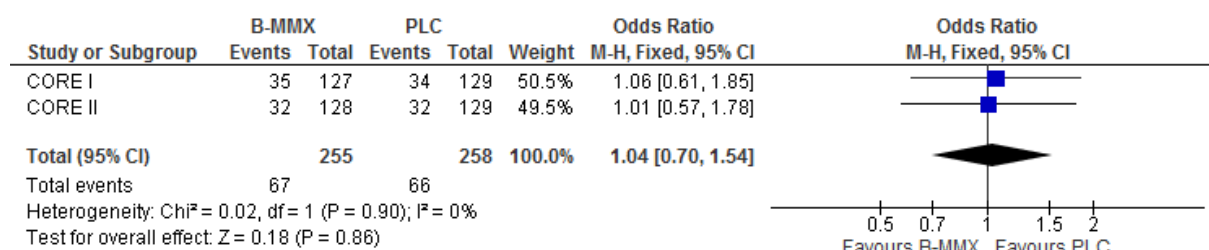




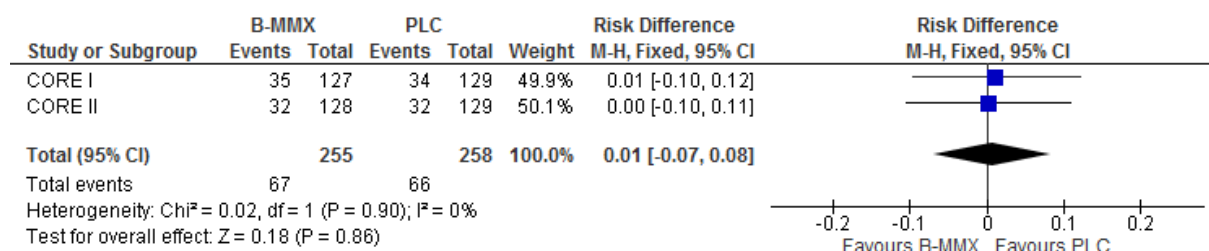
**Rysunek 26.**  
**Zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu (parametr RD)**



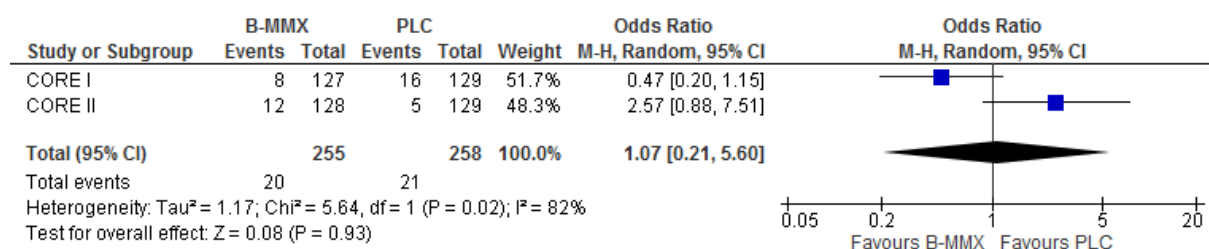
**Rysunek 27.**  
**Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu (parametr OR)**



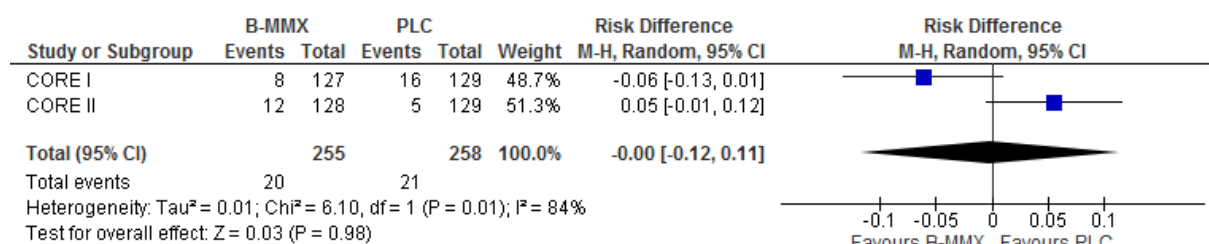
**Rysunek 28.**  
**Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu (parametr RD)**



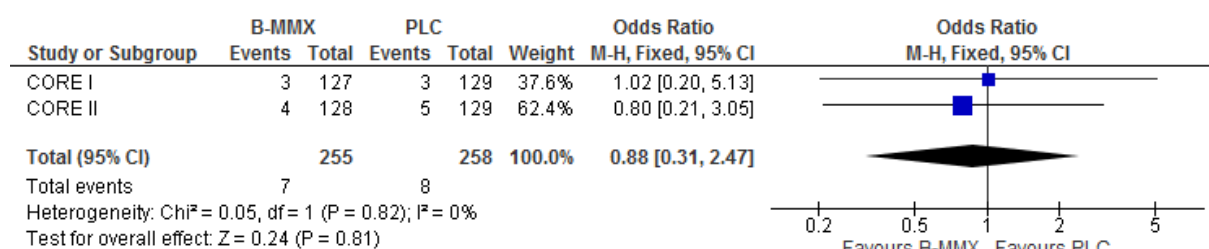
**Rysunek 29.**  
**Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu (parametr OR)**



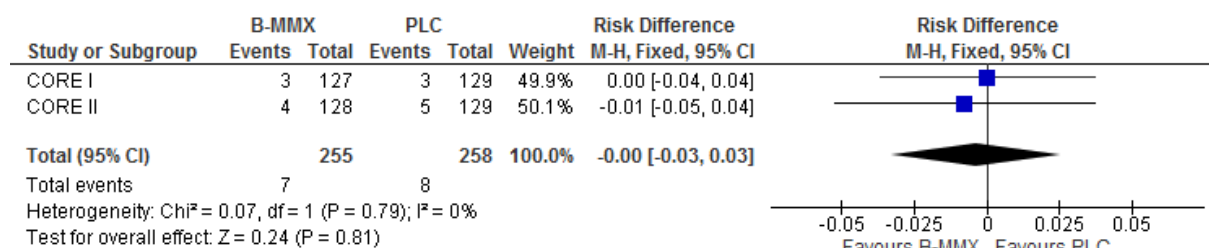
**Rysunek 30.**  
**Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu (parametr RD)**



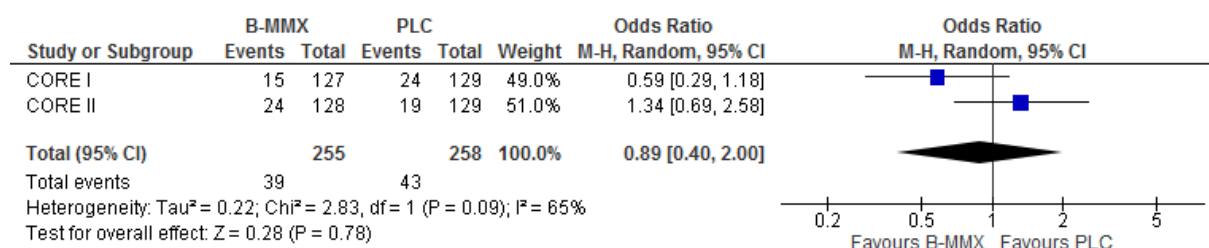
**Rysunek 31.**  
**Ciężkie zdarzenia niepożądane (parametr OR)**



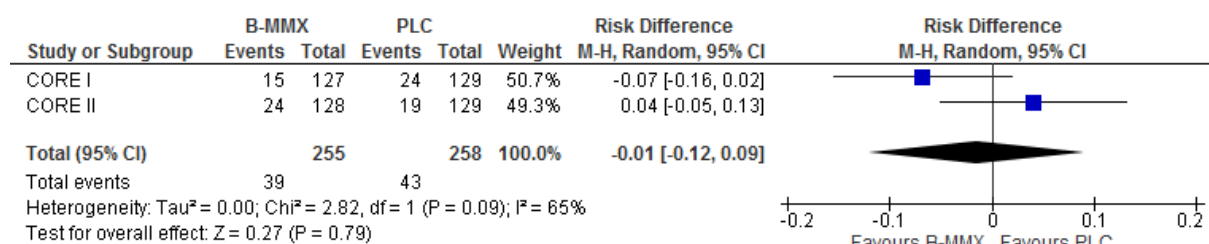
**Rysunek 32.**  
**Ciężkie zdarzenia niepożądane (parametr RD)**



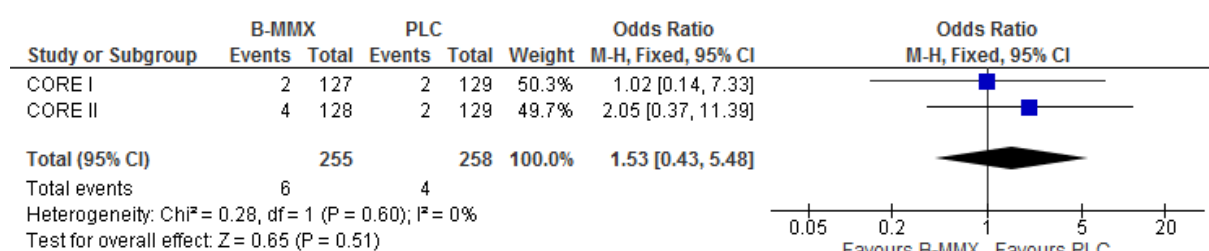
**Rysunek 33.**  
**Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (parametr OR)**



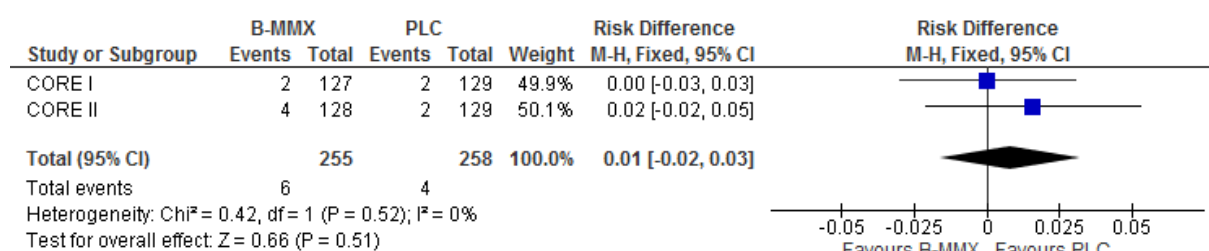
**Rysunek 34.**  
**Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (parametr RD)**



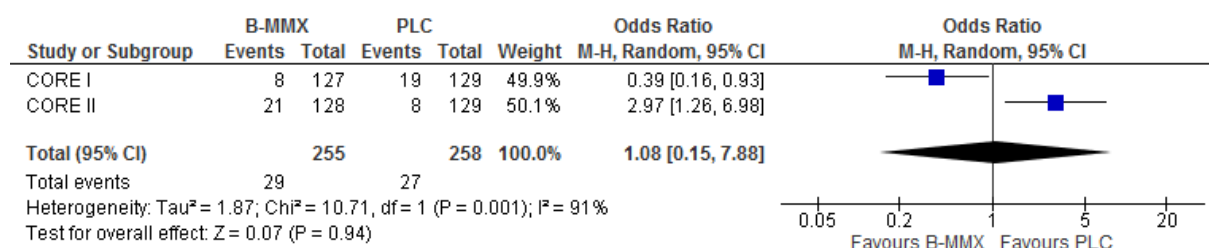
**Rysunek 35.**  
**Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (parametr OR)**



**Rysunek 36.**  
**Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (parametr RD)**

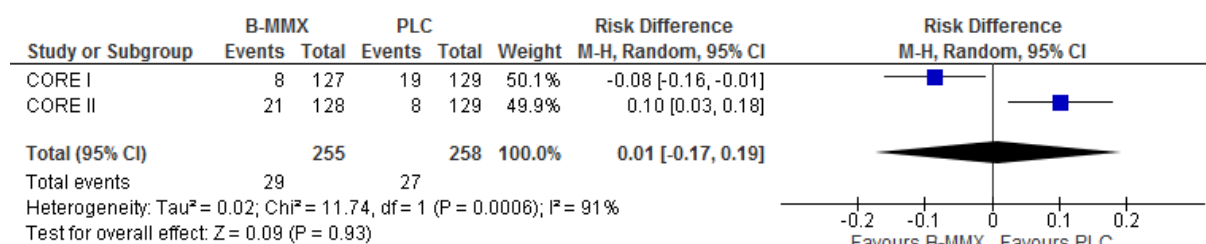


**Rysunek 37.**  
**Ból głowy (parametr OR)**



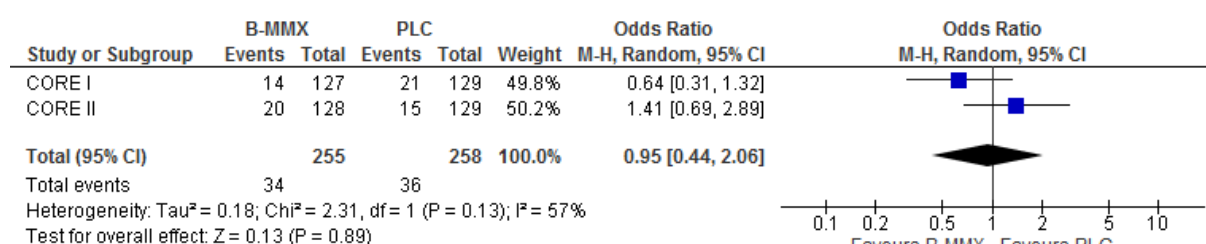
**Rysunek**  
**Ból głowy (parametr RD)**

38.



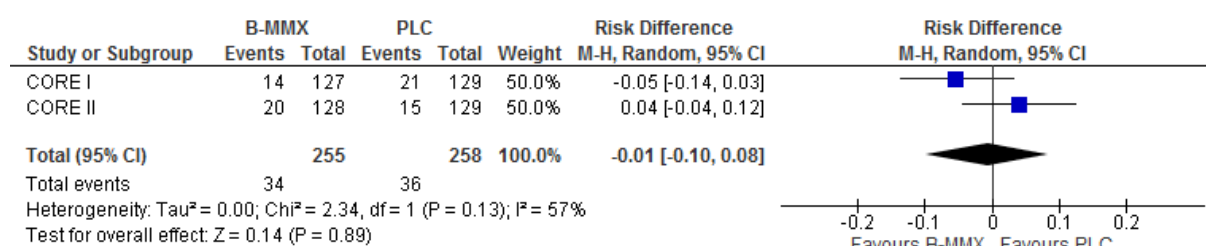
**Rysunek**  
**WZJG (parametr OR)**

39.



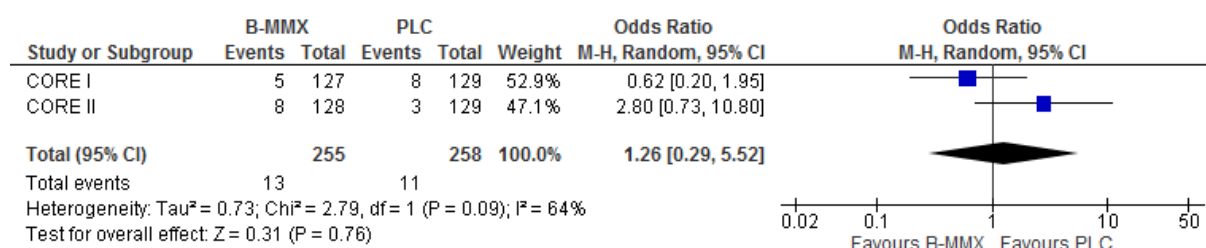
**Rysunek**  
**WZJG (parametr RD)**

40.



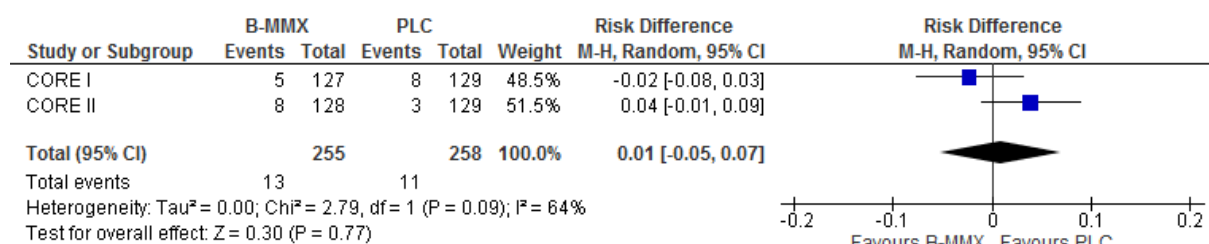
**Rysunek**  
**Nudności (parametr OR)**

41.



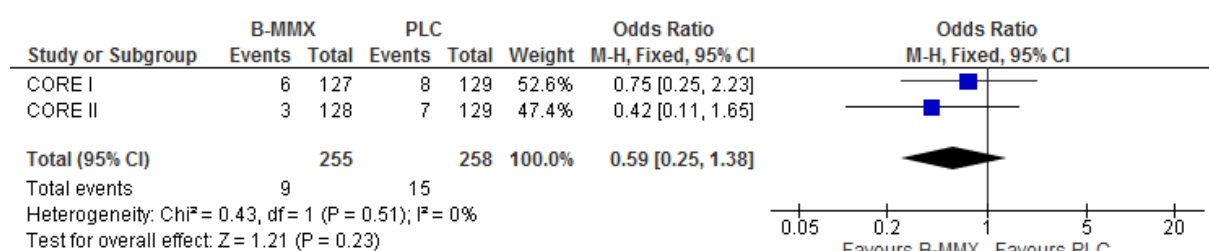
**Rysunek  
Nudności (parametr RD)**

42.



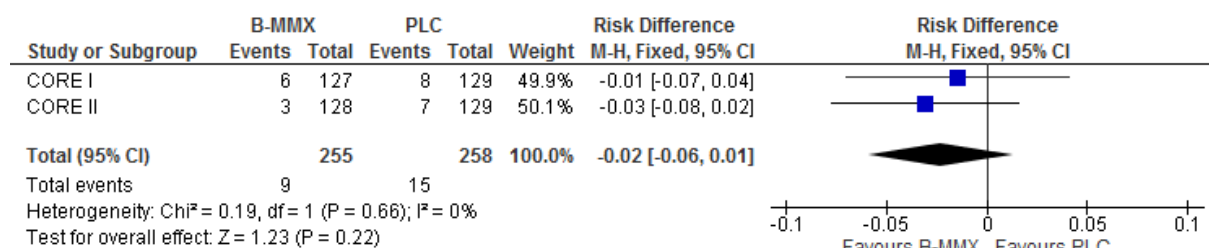
**Rysunek  
Ból brzucha (parametr OR)**

43.



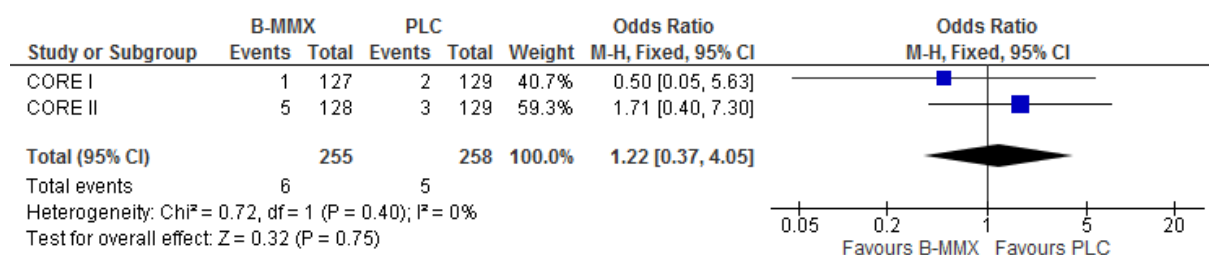
**Rysunek  
Ból brzucha (parametr RD)**

44.

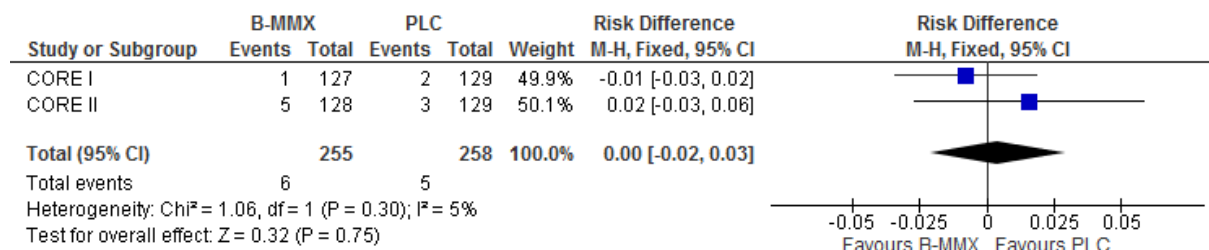


**Rysunek  
Gazy jelitowe (parametr OR)**

45.

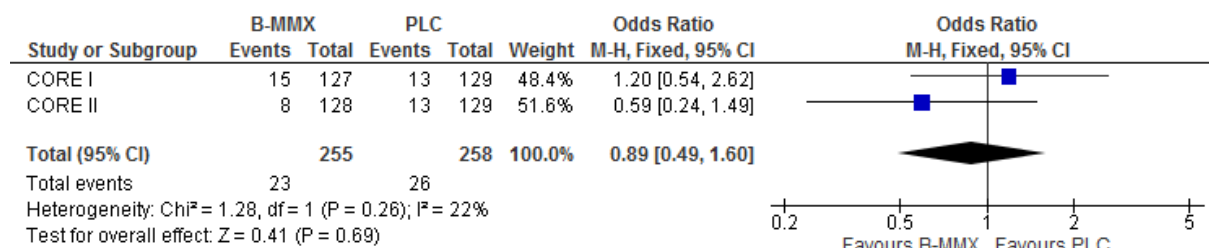


**Rysunek 46.**  
**Gazy jelitowe (parametr RD)**



**13.1.8. Zdarzenia niepożądane specyficzne dla glikokortykosteroidów**

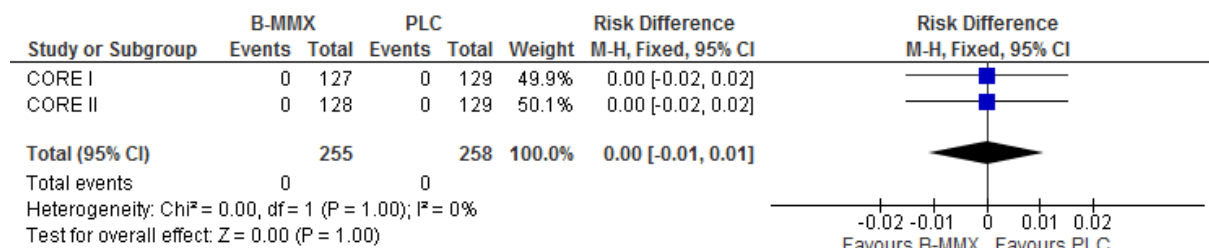
**Rysunek 47.**  
**Zdarzenia niepożądane specyficzne dla glikokortykosteroidów ogółem (parametr OR)**



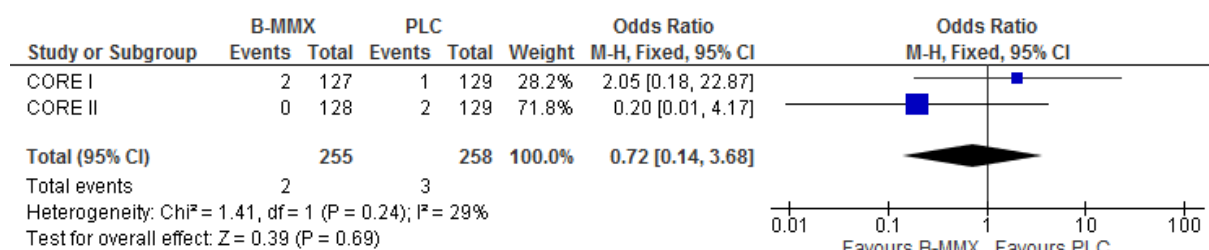
**Rysunek 48.**  
**Zdarzenia niepożądane specyficzne dla glikokortykosteroidów ogółem (parametr RD)**



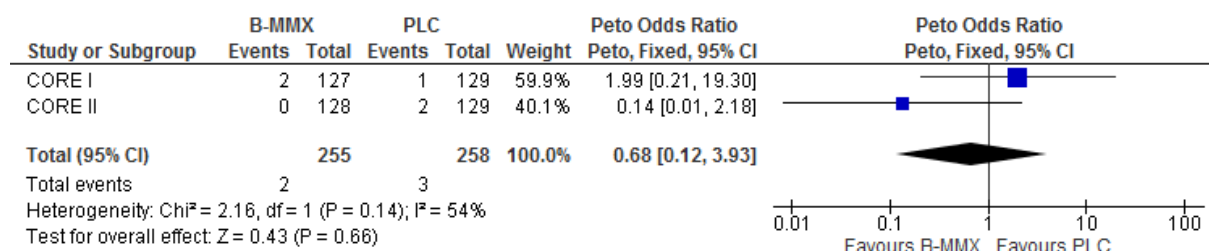
**Rysunek 49.**  
**Hirsutyzm (parametr RD)**



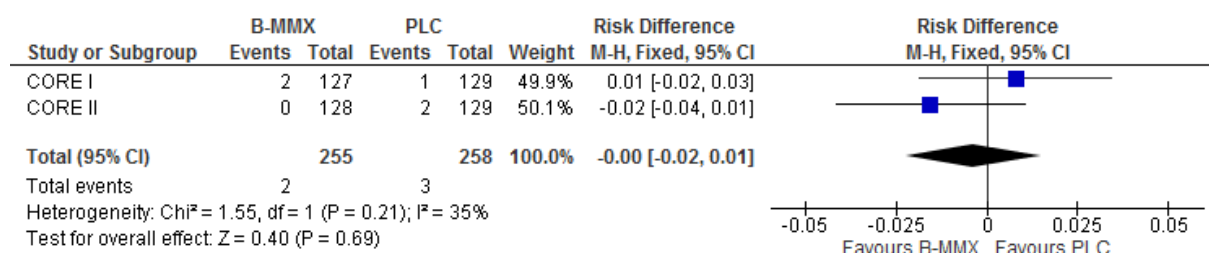
**Rysunek 50.**  
**Zatrzymanie płynów (parametr OR)**



**Rysunek 51.**  
**Zatrzymanie płynów (parametr PetoOR)**

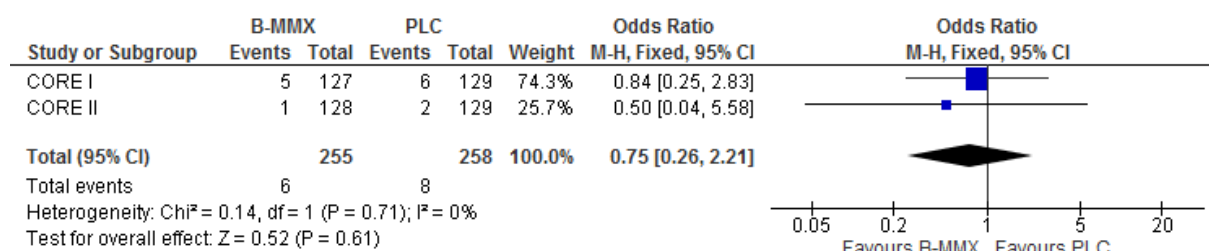


**Rysunek 52.**  
**Zatrzymanie płynów (parametr RD)**



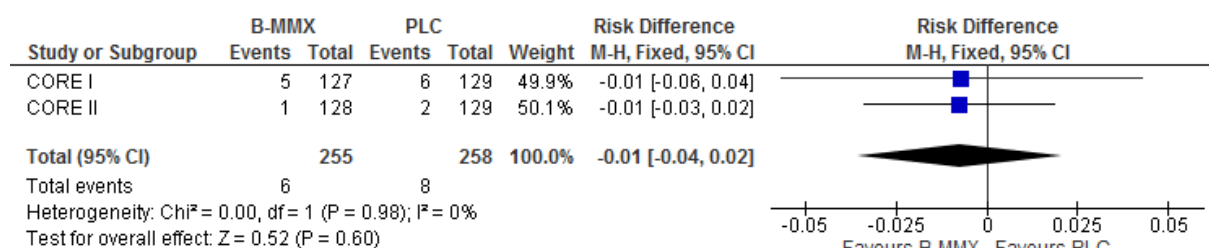
**Rysunek**  
**Bezesność (parametr OR)**

53.



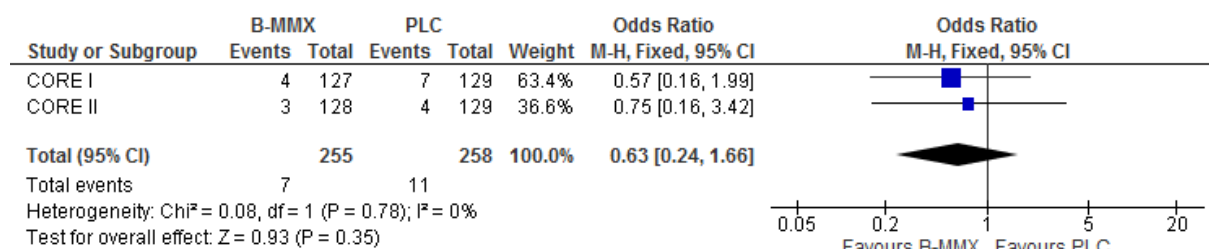
**Rysunek**  
**Bezesność (parametr RD)**

54.



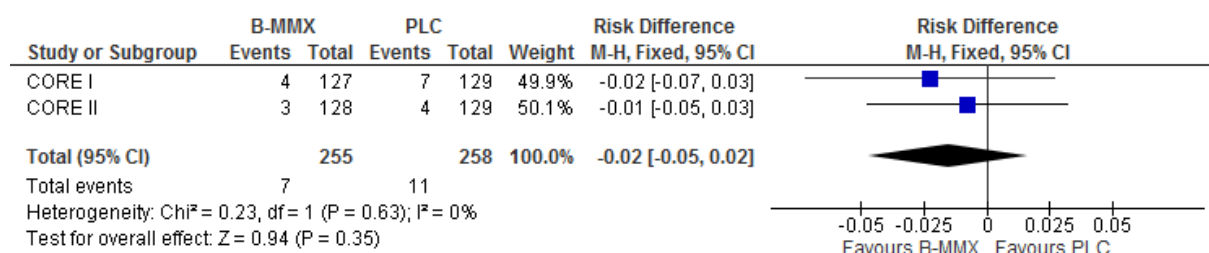
**Rysunek**  
**Zaburzenia snu (parametr OR)**

55.



**Rysunek**  
**Zaburzenia snu (parametr RD)**

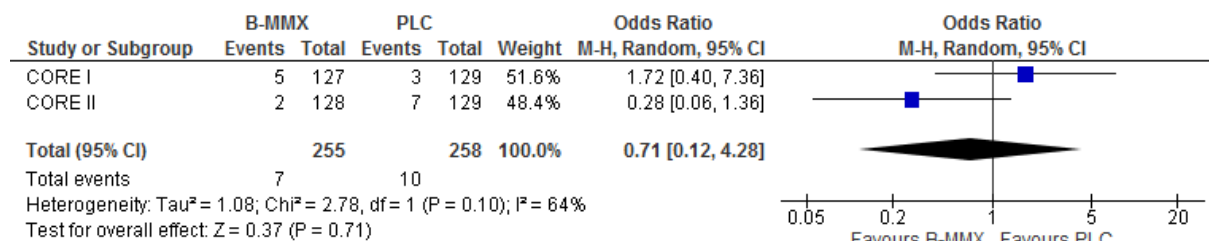
56.





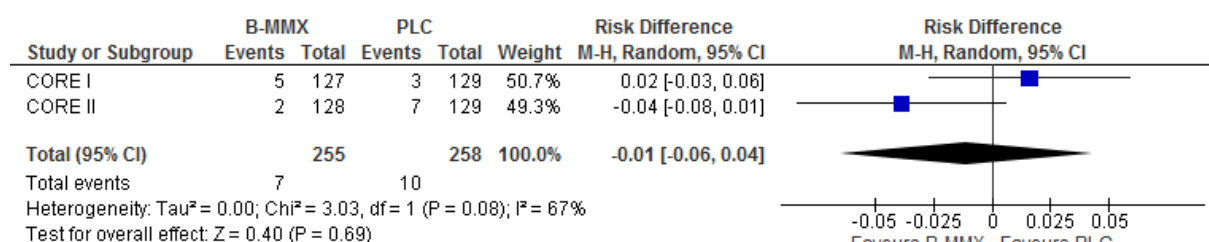
**Rysunek**  
**Zmiany nastroju (parametr OR)**

57.



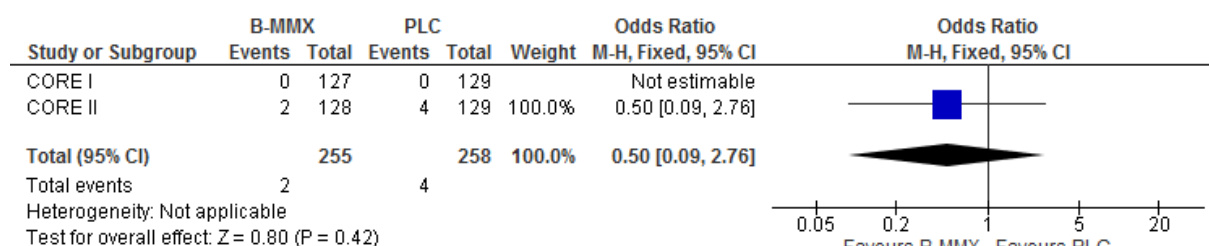
**Rysunek**  
**Zmiany nastroju (parametr RD)**

58.



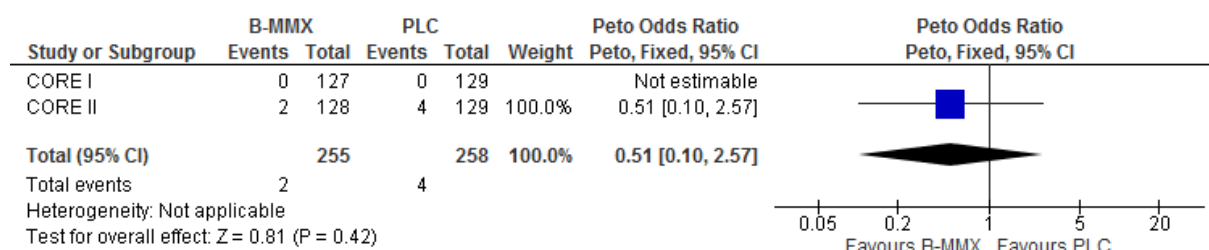
**Rysunek**  
**Twarz księżycowata (parametr OR)**

59.



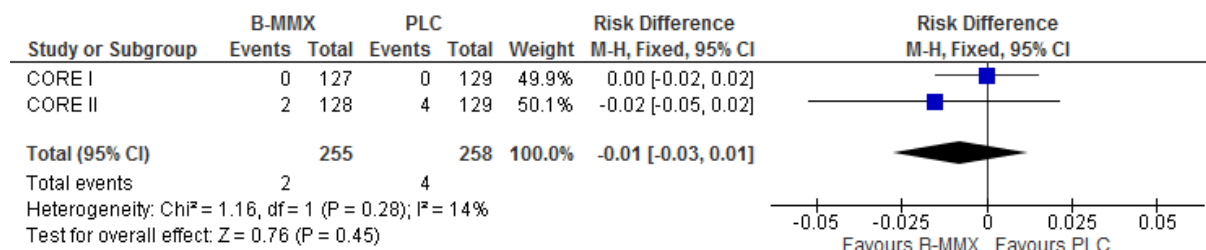
**Rysunek**  
**Twarz księżycowata (parametr PetoOR)**

60.



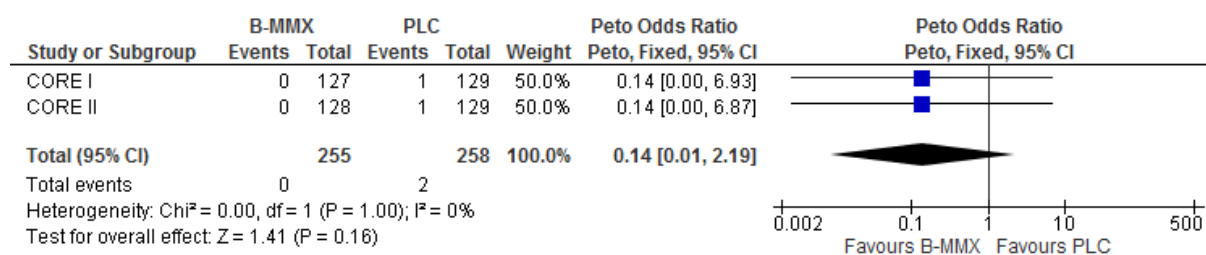
**Rysunek**  
**Twarz księżycowata (parametr RD)**

61.



**Rysunek**  
**Zaczerwienienie skóry (parametr PetoOR)**

62.



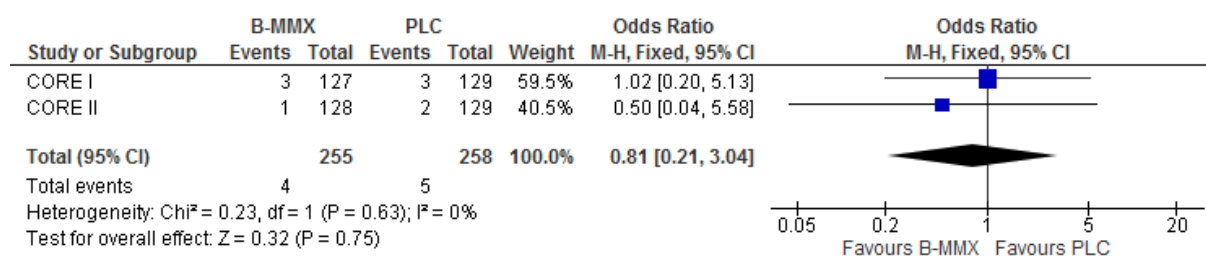
**Rysunek**  
**Zaczerwienienie skóry (parametr RD)**

63.



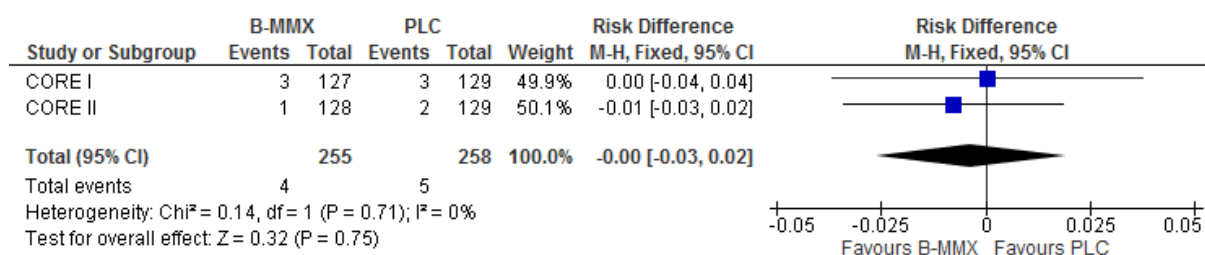
**Rysunek**  
**Trądzik (parametr OR)**

64.



**Rysunek**  
**Trądzik (parametr RD)**

**65.**



---

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. [Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

---

18 [Redacted footnote text]  
19 [Redacted footnote text]  
20 [Redacted footnote text]  
21 [Redacted footnote text]

---

[Redacted]

1. [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]

- a. [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

- b. [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

2. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

22 [Redacted text]  
23 [Redacted text]  
24 [Redacted text]  
25 [Redacted text]

---

[Redacted text block]

[Redacted]

1. [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]

- a. [Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

- b. [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

2. [Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

26 [Redacted text]  
27 [Redacted text]  
28 [Redacted text]  
29 [Redacted text]



[Redacted]

1. [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]

- a. [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]
- b. [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

2. [Redacted list item]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

30 [Redacted text]  
31 [Redacted text]  
32 [Redacted text]  
33 [Redacted text]





[Redacted]

1. [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]

- a. [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]
- b. [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

34 [Redacted text]

35 [Redacted text]

36 [Redacted text]

37 [Redacted text]



[Redacted]

1. [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]

- a. [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

- b. [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text]

2. [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

38 [Redacted text]  
39 [Redacted text]  
40 [Redacted text]  
41 [Redacted text]



[Redacted]

1. [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]

- a. [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

- b. [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

2. [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

42 [Redacted text block]

43 [Redacted text block]

44 [Redacted text block]

45 [Redacted text block]



[Redacted]

1. [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]

- a. [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

- b. [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]



[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

2. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

46 [Redacted text block]

47 [Redacted text block]

48 [Redacted text block]

49 [Redacted text block]

---

[Redacted text block]

[Redacted]

1. [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]

- a. [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

- b. [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2. [Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out text]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

---

50 [Redacted footnote text]  
51 [Redacted footnote text]  
52 [Redacted footnote text]  
53 [Redacted footnote text]

---





## 13.2. Zakończone, trwające lub planowane badania kliniczne

W rejestrze badań klinicznych NIH odnaleziono jedno zakończone, eksperymentalne, prospektywne badanie (NCT01100112<sup>54</sup>). Ponieważ w rejestrze tym przedstawiono wyniki tego badania, natomiast nie odnaleziono informacji, aby zostało ono opublikowane, postanowiono przedstawić jego charakterystykę oraz wyniki w niniejszym rozdziale.

Omawiane badanie jest badaniem jednoramiennym, wieloośrodkowym, przeprowadzonym w Indiach, w którym oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo budezonidu MMX<sup>®</sup>. Badanie rozpoczęto w lutym 2010 roku, natomiast jako datę zakończenia podano lipiec 2010 roku.

Do badania włączano dorosłych chorych w fazie łagodnego lub umiarkowanego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, którzy ukończyli swój udział w badaniu *CORE I*, jednakże nie uzyskali remisji klinicznej przez cały okres trwania tego badania. Wszyscy chorzy otrzymywali budezonid MMX<sup>®</sup> w dawce 9 mg na dobę, doustnie. Leczenie trwało 8 tygodni, a następnie chorzy byli obserwowani przez kolejne 30 dni (*follow-up*),

Do analizy włączono wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Liczebność grupy wynosiła 60 chorych, spośród których w trakcie trwania badania utracono 8 (13,3%) chorych.

W ramach badania analizowano następujące punkty końcowe:

- ⊗ uzyskanie remisji klinicznej;
- ⊗ uzyskanie odpowiedzi klinicznej;
- ⊗ uzyskanie odpowiedzi endoskopowej;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Poszczególne wyniki zostały zbiorczo przedstawione w poniższych tabelach.

---

<sup>54</sup>Multicenter, Open-Label Efficacy and Safety Study of Oral Budesonide-MMX<sup>®</sup> 9 mg Extended Release Tablets in Patients With Mild to Moderate, Active Ulcerative Colitis

---

**Tabela 78.**  
**Wyniki dotyczące skuteczności B-MMX<sup>®</sup> na podstawie badania NCT01100112 (dane NIH)**

Badanie	Okres obserwacji*	B-MMX <sup>®</sup>	
		n (%)	N
Remisja			
Dane NIH	8 tyg.	15 (25,0)	60
Odpowiedź kliniczna			
Dane NIH	8 tyg.	16 (26,7)	60
Odpowiedź endoskopowa			
Dane NIH	8 tyg.	24 (40,0)	60

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 79.**  
**Wyniki dotyczące bezpieczeństwa B-MMX<sup>®</sup> na podstawie badania NCT01100112 (dane NIH)**

Badanie	Okres obserwacji*	Podgrupa	B-MMX <sup>®</sup>		
			n (%)	N	
Ciężkie zdarzenia niepożądane					
Dane NIH	8 tyg. +follow-up	Ogółem	2 (3,3)	60	
		Zaburzenia żołądka i jelit	WZJG	1 (1,7)	60
		Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Hiperplazja endometrium	1 (1,7)	60
Inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane					
Dane NIH	8 tyg. +follow-up	Ogółem	29 (48,3)	60	
		Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie dróg moczowych	7 (11,7)	60
		Zaburzenia endokrynologiczne	Objawy zespołu Cushinga	3 (5,0)	60
		Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	2 (3,3)	60
		Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	2 (3,3)	60
			Gorączka	2 (3,3)	60
		Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych	Obniżenie poziomu kortyzolu we krwi	9 (15,0)	60
			Obniżenie poziomu glukozy we krwi	2 (3,3)	60
Podwyższony poziom potasu we krwi	2 (3,3)		60		

\*zdarzenia niepożądane raportowano w okresie trwania badania (56 +/- 2 dni) + w 30-dniowym okresie follow-up

Źródło: opracowanie własne

---

Ponadto, w rejestrze badań klinicznych NIH odnaleziono także zakończone, nieopublikowane badanie NCT01532648, bez załączonych wyników. Oba badania przedstawiono w poniższej tabeli.

---

**Tabela** **80**  
**Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla budezonidu MMX<sup>®</sup> w dawce 9 mg w populacji docelowej**

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
(CB01-02/06) Oral Budesonide-Multi-Matrix System (MMX <sup>®</sup> ) 9mg Extended Release Tablets	NCT01100112	Badanie zakończone (nieopublikowane)	Salix Pharmaceuticals	Eksperymentalne, wieloośrodkowe badanie bez grupy kontrolnej	Analiza skuteczność i bezpieczeństwa budezonidu MMX <sup>®</sup> u chorych, którzy ukończyli swój udział w badaniu CORE I, jednakże nie uzyskali remisji klinicznej przez cały okres trwania tego badania	luty 2010	sierpień 2010
Randomized Placebo Controlled Trial of Budesonide Multi-Matrix System (MMX <sup>®</sup> ) 9 mg in Patients With Ulcerative Colitis Currently on a 5-Aminosalicylic Acid (5-ASA)	NCT01532648	Badanie zakończone (nieopublikowane)	Salix Pharmaceuticals	Randomizowane, podwójnie zaślepione, międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie kliniczne	Analiza skuteczność i bezpieczeństwa budezonidu MMX <sup>®</sup> względem placebo, w ramach terapii dodatkowej w indukcji remisji rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, leczonych masalazyną.	luty 2012	lipiec 2013

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 20.05.2015r.

### 13.3. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 81.  
Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, Rozdz.3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, Rozdz.3.3
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, Rozdz.5, 6, 7
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>• metodyki badań</li> </ul>	Tak, Rozdz.8
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, Rozdz.8.3.3, 8.9
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, Rozdz.8.11, 8.12, 8.13, 8.14, 8.15, 8.16, 8.17, 8.18
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, Rozdz.8.4.3, 8.5.3, 8.6.3,

**Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań**

Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, Rozdz.12.5, 12.6
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, Rozdz.8.3.3, 8.4.3, 8.5.3, 8.6.3
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, Rozdz.8.10, 12.8, 8.27
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, Rozdz. 8.10, 12.8, 8.27
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, Rozdz. 8.10, 12.8, 8.27
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, Rozdz. 8.10, 12.8, 8.27
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, Rozdz. 8.10, 12.8, 8.27
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, Rozdz. 8.10, 12.8, 8.27
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, Rozdz. 8.10, 12.8, 8.27
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, Rozdz. 8.10, 12.8, 8.27
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, Rozdz.8.11, 8.12, 8.13, 8.14, 8.15, 8.16, 8.17, 8.18, 8.27
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, Rozdz.8.30.2

## 13.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

**Tabela** **82.**  
**Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap**

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#1	colitis OR proctocolitis	59898	70369	2401
#2	gravis OR ulcerative OR ulcerosa	201110	66224	2500
#3	#1 AND #2	37974	42913	1849
#4	UC	20644	21063	1848
#5	#3 OR #4	51208	50504	3192
#6	Cortiment OR budesonide OR uceris	4892	5985 <sup>^</sup>	3236
#7	#5 AND #6	201	303	78 <sup>@</sup>

<sup>@</sup>publikacje odnalezione w bazach The Cochrane Library: baza CENTRAL – 52, innych niż baza CENTRAL – 26

<sup>^</sup>zastosowano także deskryptor tn (ang. *trade name*) dotyczący nazwy handlowej

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 18.05.2015 r.

**Tabela** **83.**  
**Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap**

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#1	colitis OR proctocolitis	59898	70369	2401
#2	gravis OR ulcerative OR ulcerosa	201110	66224	2500
#3	#1 AND #2	37974	42913	1849
#4	UC	20644	21063	1849
#5	#3 OR #4	51208	50504	3193
#6	prednisone OR Dehydrocortisone OR "delta-Cortisone" OR Sone OR Sterapred OR Ultracorten OR Winpred OR "Apo-Prednisone" OR Cortan OR Cortancyl OR Panafcort OR Cutason OR Decortin OR Dacortin OR Decortisyl OR Deltasone OR Encortone OR Encorton OR Enkorton OR Kortancyl OR Meticorten OR Orasone OR Panasol OR "Predni Tablinen" OR Prednidib OR Predniment OR Pronisone OR Rectodelt	49262	35474 <sup>^</sup>	6164
#7	prednisolone OR decortin OR deltacortril OR encorton OR predate OR predonine OR DiAdresonF OR "Di-Adreson-F" OR "Di Adreson F"	97390	30610 <sup>^</sup>	4515



Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
	OR deltahydrocortison OR hydroretrocortin OR metacortandralon OR nsc9120 OR "nsc 9120"			
#8	methylprednisolone OR medrol OR meprelon OR metipred OR urbason OR "nsc 19987" OR nsc19987 OR "methyl prednisonolone"	21933	20488 <sup>^</sup>	3277
#9	triamcinolone OR polcortolon OR volon OR kenacort OR aristocort OR rp8357 OR "rp 8357"	9947	8699 <sup>^</sup>	1831
#10	dexamethasone OR dexamecortin OR millicorten OR hexadecadrol OR methylfluorprednisolone OR decameth OR dexasone OR dexpak OR oradexon OR decaject OR hexadrol OR "nsc 34521" OR nsc34521	60041	58256 <sup>^</sup>	5394
#11	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	168030	143196	18441
#12	#5 AND #11	1485	1317	236 <sup>@</sup>
#13	study OR studies OR trial* OR trial OR random* OR randomised OR randomized OR controlled OR control OR prospectiv* OR comparativ* OR "follow-up" OR "clinical trial" OR blind* OR mask*	10979312	10667653 <sup>^^</sup>	n/d
#14	#12 AND #13	748	824	n/d

@publikacje odnalezione w bazie CENTRAL: 174

<sup>^</sup>zastosowano także deskryptor tn (ang. *trade name*) dotyczący nazwy handlowej

<sup>^^</sup>zastosowano także deskryptor pt (ang. *publication type*) dotyczący metodyki badań

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 18.05.2015 r.

**Tabela 84. Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – IV etap**

Nr	Zapytanie	Baza Medline		Baza Embase		Baza The Cochrane Library	
		Deskryptory	Wynik	Deskryptory	Wynik	Deskryptory	Wynik
#1	glucocorticoid OR glucocorticoids OR glucocorticoidOR glucocorticoids OR corticosteroid OR corticosteroids OR steroid OR steroids	[All Fields]	911222	[ti,ot,ab,kw]	362268	[All Text]	24736
#2	Cortiment OR budesonide OR uceris	[All Fields]	4892	[ti,ot,ab,kw,tn]	5985	[All Text]	3236
#3	prednisone OR Dehydrocortisone OR "delta-Cortisone" OR Sone OR Sterapred OR Ultracorten OR Winpred OR "Apo-Prednisone" OR Cortan OR Cortancyl OR Panafcort OR Cutason OR Decortin OR Dacortin OR Decortisyl OR Deltasone OR Encortone OR Encorton OR Enkorton OR	[All Fields]	49262	[ti,ot,ab,kw,tn]	35474	[All Text]	6164

Nr	Zapytanie	Baza Medline		Baza Embase		Baza The Cochrane Library	
		Deskryptory	Wynik	Deskryptory	Wynik	Deskryptory	Wynik
	Kortancyl OR Meticorten OR Orasone OR Panasol OR "PredniTablinen" OR Prednidib OR Predniment OR Pronisone OR Rectodelt						
#4	prednisolone OR decortin OR daltacortril OR encortolon OR predate OR predonine OR DiAdresonF OR "Di-Adreson-F" OR "Di Adreson F" OR deltahydrocortison OR hydroretrocortin OR metacortandralon OR nsc9120 OR "nsc 9120"	[All Fields]	97390	[ti,ot,ab,kw,tn]	30610	[All Text]	4515
#5	methylprednisolone OR medrol OR meprelon OR metipred OR urbason OR "nsc 19987" OR nsc19987 OR "methyl prednisolone"	[All Fields]	22311	[ti,ot,ab,kw,tn]	21614	[All Text]	3331
#6	triamcinolone OR polcortolon OR volon OR kenacort OR aristocort OR rp8357 OR "rp 8357"	[All Fields]	9947	[ti,ot,ab,kw,tn]	8699	[All Text]	1831
#7	dexamethasone OR dexamecortin OR millicorten OR hexadecadrol OR methylfluorprednisolone OR decameth OR dexasone OR dexpak OR oradexon OR decaject OR hexadrol OR "nsc 34521" OR nsc34521	[All Fields]	60041	[ti,ot,ab,kw,tn]	58256	[All Text]	5394
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	n/d	940265	n/d	458124	n/d	37371
#9	safety OR "side effect" OR "side effects" OR risk OR risks OR "adverse event" OR "adverse events" OR complication OR complications	[ti]	517967	[ti,ot]	677049	[Record Title]	51932
#10	#8 AND #9	n/d	22069	n/d	14671	n/d	2089
#11	"Inflammatory Bowel Disease" OR IBD OR "Regional Enteritis" OR Crohn's OR Crohns OR crohn OR Ileocolitis OR Ileitis OR Ileitides OR Colitis OR Enteritis OR "cleron disease" OR enterocolitis OR proctocolitis	[All Fields]	121459	[ti,ot,ab,kw]	142340	[All Text]	7833
#12	#10 AND #11	n/d	597	n/d	989	n/d	83

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 18.05.2015 r.

## 13.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

**Tabela** **85.**  
**Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych**

Baza	Strategia	Wynik
<b>I etap</b>		
<b>CRD</b> (Centre for Reviews and Dissemination) <a href="http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/">http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/</a>	Cortiment OR Uceris OR "budesonide MMX"	0
<b>II etap</b>		
<b>EMA</b> (European Medicines Agency) <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>	Cortiment	0
	Uceris	0
	"budesonide MMX"	0
<b>FDA</b> (Food and Drug Administration) <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	Cortiment OR Uceris OR "budesonide MMX"	8
<b>The U.S. National Institutes of Health</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>	Uceris AND "ulcerative colitis"	7
	Cortiment AND "ulcerative colitis"	0
	"Budesonide MMX" AND "ulcerative colitis"	5
<b>URPLWMIPB*</b> (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>	"Budezonid MMX"	0
	Cortiment	0
	Uceris	0

\* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 20.05.2015 r.

## 13.6. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do analizy

Tabela 86.  
Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących stosowania budezonidu MMX<sup>®</sup> u chorych z łagodnym lub umiarkowanym rzutem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
<i>Prantera 2013 [57]</i>	5/5	Baza Medline (11 maja 2011 r.)	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia glikokortykosteroidami drugiej generacji, w tym budezonidem MMX <sup>®</sup> , w populacji chorych na nieswoiste zapalenia jelit.	<p><u>34 badania RCT</u></p> <p><u>Badania spełniające kryteria do niniejszej analizy:</u></p> <p>3 badania RCT dotyczące stosowania budezonidu MMX<sup>®</sup> u chorych z łagodnym lub umiarkowanym rzutem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ CORE I;</li> <li>⊗ CORE II;</li> <li>⊗ D'Haens 2010.</li> </ul>	<p><b>SKUTECZNOŚĆ:</b></p> <p>W badaniach <i>CORE I</i> i <i>CORE II</i> po 8 tygodniach leczenia wykazano statystycznie istotną różnicę pomiędzy budezonidem MMX<sup>®</sup> a placebo w odniesieniu do indukcji remisji chorych z łagodnym lub umiarkowanym rzutem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</p> <p>W badaniu <i>D'Haens 2010</i> po 4 tygodniach leczenia zaobserwowano wyższy odsetek chorych osiągających remisję i/lub redukcję nasilenia choroby w grupie budezonidu MMX<sup>®</sup> niż w grupie placebo.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA:</b></p> <p>Profil bezpieczeństwa leczenia budezonidem MMX<sup>®</sup> w badaniach <i>CORE I</i> i <i>CORE II</i> był porównywalny z grupą otrzymującą placebo.</p> <p>W badaniu <i>D'Haens 2010</i> podano tylko dane dla grupy budezonidu MMX<sup>®</sup>. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: ból głowy, ból brzucha, przeziębienie, biegunka, gazy jelitowe oraz grypa.</p>

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
De Cassan 2012 [56]	5/5	Bazy PubMed, Medline, Cochrane i Embase (publikacje od września 1960 r. do kwietnia 2011 r.)	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa nowych leków steroidowych drugiej generacji w leczeniu WZJG i choroby Leśniowskiego-Crohna	<p><u>19 badań RCT, 2 badania eksperymentalne z grupą kontrolną</u></p> <p><u>Badania spełniające kryteria do niniejszej analizy:</u></p> <p>3 badania RCT dotyczące stosowania budezonidu MMX<sup>®</sup> u chorych z łagodnym do umiarkowanego rzutem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ CORE I;</li> <li>⊗ CORE II;</li> <li>⊗ D'Haens 2010.</li> </ul>	<p><b>SKUTECZNOŚĆ:</b></p> <p>W badaniach <i>CORE I</i> i <i>CORE II</i> budezonid MMX<sup>®</sup> istotnie statystycznie zwiększał częstość osiągnięcia remisji w porównaniu z placebo u chorych z łagodnym lub umiarkowanym rzutem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</p> <p>W badaniu <i>D'Haens 2010</i> po 4 tygodniach leczenia zaobserwowano wyższy odsetek chorych osiągających remisję i/lub redukcję nasilenia choroby w grupie budezonidu MMX<sup>®</sup> niż w grupie placebo.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA:</b></p> <p>Na podstawie badań klinicznych <i>CORE I</i> i <i>CORE II</i> stwierdzono, iż budezonid MMX<sup>®</sup> w dawce 9 mg jest dobrze tolerowany przez chorych. Zdarzenia niepożądane potencjalnie związane ze przyjmowaniem leków steroidowych zaobserwowano u 5,5% chorych.</p> <p>Do najczęstszych zanotowanych zdarzeń niepożądanych należały: twarz księżycowata, wahania nastroju i zaburzenia snu.</p>

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
<i>Sherlock 2010</i> [58]	5/5	Bazy Medline (publikacje od 1950 r. do 25 listopada 2009 r.), Embase (publikacje od 1980 r. do 25 listopada 2009 r.), Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Inflammatory Bowel Disease and Functional Bowel Disorders (IBD/FBD) Grup Specialised Trial Register i badania trwające zamieszczone na stronie <a href="http://ClinicalTrials.gov">http://ClinicalTrials.gov</a> (do 25 listopada 2009 r.), a także referencje ze wszystkich włączonych do analizy badań, doniesienia konferencyjne (do 2007 r.) oraz zaczerpnięto opinii ekspertów w sprawie trwających nieopublikowanych badań klinicznych.	Ocena skuteczności leczenia doustnym budezonidem w celu indukcji remisji w populacji chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego.	<p><u>3 badania RCT</u></p> <p><u>Badania spełniające kryteria do niniejszej analizy:</u></p> <p>1 badanie RCT dotyczące stosowania budezonidu MMX<sup>®</sup> u chorych z łagodnym lub umiarkowanym rzutem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego:</p> <p>® <i>D'Haens 2010.</i></p>	<p><b>SKUTECZNOŚĆ:</b></p> <p>W badaniu <i>D'Haens 2010</i> po 4 tygodniach leczenia zaobserwowano wyższy odsetek chorych osiągających remisję i/lub redukcję nasilenia choroby w grupie budezonidu MMX<sup>®</sup> niż w grupie placebo.</p> <p>Różnica ta jednak nie była statystycznie istotna.</p> <p>W badaniu <i>D'Haens 2010</i> po 4 tygodniach leczenia zaobserwowano statystycznie istotną różnicę pomiędzy budezonidem MMX<sup>®</sup> a placebowo odniesieniu doredukcji nasilenia objawów w skali endoskopowej jedynie na odcinku esicy.</p>

Źródło: opracowanie własne

## 13.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

CORE I (Sandborn 2012 [60])
METODYKA
<p><b>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, podwójnie maskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe</b> (przedstawiono jedynie informacje dotyczące tych ramion z badania, w których interwencją był B-MMX<sup>®</sup> w dawce 9 mg lub PLC. Dane dla grupy B-MMX<sup>®</sup> w dawce 6 mg oraz dla grupy mesalazyny nie zostały przedstawione, ponieważ nie było to celem niniejszej analizy)</p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> tak, randomizacja blokowa o wielkości bloków 4, generowana centralnie za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi, w stosunku 1:1:1:1 przez zewnętrznego wykonawcę;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> tak;</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> wszyscy chorzy otrzymywali lek i/lub placebo 3 razy na dobę w schemacie pozwalającym na utrzymanie zaślepienia (mesalazyna była przyjmowana 3 razy na dobę, więc w celu maskowania wszyscy chorzy z grup B-MMX<sup>®</sup> musieli otrzymywać dodatkowo 2 tabletki placebo, a w grupie placebo przyjmowano tę tabletkę 3 razy na dobę);</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w grupie badanej utracono łącznie 34 (26,8%) ze 127 chorych, w tym: 11 (8,7%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 9 (7,1%) chorych z powodu niepowodzenia leczenia, 6 (4,7%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 5 (3,9%) chorych z powodu niepojawienia się na wizycie kontrolnej, 2 (1,6%) chorych w wyniku decyzji badacza oraz 1 (0,8%) chorego z powodu naruszenia protokołu przez chorego;</li> <li>⊗ w grupie kontrolnej utracono łącznie 45 (35,2%) ze 128 chorych, w tym: 14 (10,9%) chorych z powodu niepowodzenia leczenia, po 10 (7,8%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych oraz wycofania zgody na udział w badaniu, 4 (3,1%) chorych z powodu nie pojawienia się na wizycie kontrolnej, po 2 (1,6%) chorych z powodu naruszenia protokołu przez chorego oraz w wyniku decyzji badacza, 3 (2,3%) chorych utracono z innych powodów;</li> </ul> <p><b>Skala Jadad:</b> 5/5;</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ populacja mITT – ocena skuteczności (analizowano wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku, z aktywną chorobą potwierdzoną badaniem histologicznym oraz spełniający kryteria włączenia podczas wizyty wstępnej) – wszyscy chorzy, których utracono w badaniu zostali zakwalifikowani do grupy chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie;</li> <li>⊗ populacja ITT – ocena skuteczności (ang. <i>sensitivity analysis</i>) (analizowano wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku. Wszyscy chorzy, którzy nie spełniali kryteriów podczas wizyty wstępnej, zostali zakwalifikowani do grupy chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie);</li> <li>⊗ populacja ITT – ocena bezpieczeństwa (wszyscy chorzy randomizowani, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku);</li> </ul> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIA;</p> <p><b>Sponsor:</b> Santarus Inc. oraz Cosmo Pharmaceuticals SpA.;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 108 (Ameryka Północna, Indie);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 10 tygodni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ okres leczenia – 8 tygodni;</li> <li>⊗ <i>follow-up</i> – 2 tygodnie (analiza bezpieczeństwa, z wyjątkiem badań laboratoryjnych).</li> </ul> <p><b>Analiza statystyczna:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <math>p=0,025</math> – jeżeli co najmniej jedno porównanie pomiędzy grupami w aspekcie pierwszorzędowego punktu końcowego (remisji) wykazało statystycznie istotną różnicę, wtedy przeprowadzano analizę dla porównania obu grup B-MMX<sup>®</sup> (9 mg i 6 mg) z placebo dla drugorzędowego punktu końcowego, tj. odpowiedzi klinicznej. Jeśli co najmniej jedno z tych porównań wykazało istotność statystyczną różnicy, wtedy wykonywano analogiczne analizy dla kolejnego drugorzędowego punktu końcowego, tj. odpowiedzi endoskopowej;</li> </ul>

CORE I (Sandborn 2012 [60])			
<p>⊗ p=0,05 – pozostałe punkty końcowe;  <b>Podejście do testowania hipotezy: superiority</b> względem placebo.</p>			
POPULACJA			
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek 18-75 lat;</li> <li>⊗ rozpoznanie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w fazie łagodnego lub umiarkowanego rzutu choroby;</li> <li>⊗ choroba trwająca co najmniej 6 miesięcy na podstawie badania histologicznego biopsjatu pobranego podczas wstępnej kolonoskopii przez zaślepionego badacza (z uwagi na długi czas oczekiwania na wyniki badań histologicznych, nie stanowiły one kryterium włączenia do badania, jednakże chorzy u których nie otrzymano dodatniego wyniku testu nie zostali włączeni do populacji mITT);</li> <li>⊗ 4-10 punktów w skali UCDAI.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ stosowanie kortykosteroidów doustnie lub doodbytniczo w okresie 4 tygodni przed wizytą wstępną;</li> <li>⊗ stosowanie leków immunosupresyjnych w okresie 8 tygodni przed wizytą wstępną;</li> <li>⊗ stosowanie przeciwciał przeciwko czynnikowi martwicy nowotworu alfa (infliksymab, adalimumab) w okresie 3 miesięcy przed wizytą wstępną;</li> <li>⊗ uczestnictwo w eksperymentalnych badaniach klinicznych w czasie ostatnich 3 miesięcy;</li> <li>⊗ rozpoznanie ciężkiego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (wynik w skali UCDAI&gt;10 pkt.);</li> <li>⊗ ostra toksyczna rozstrzeń okrężnicy występująca obecnie lub w przeszłości;</li> <li>⊗ choroba obejmująca jedynie odbytnicę (zmiany ograniczone do 15 cm od odbytu);</li> <li>⊗ obecność zakażeń w obrębie jelita grubego;</li> <li>⊗ niedokrwistość, leukopenia lub granulocytopenia o ciężkim nasileniu;</li> <li>⊗ potwierdzona, spodziewana lub planowana ciąża;</li> <li>⊗ karmienie piersią;</li> <li>⊗ marskość wątroby lub inne choroby nerek lub wątroby lub ich niewydolność;</li> <li>⊗ choroby narządowe lub układowe o ciężkim nasileniu;</li> <li>⊗ miejscowe lub układowe stany chorobowe wymagające zastosowania terapii kortykosteroidami i/lub lekami immunosupresyjnymi;</li> <li>⊗ cukrzyca typu 1.;</li> <li>⊗ jaskra;</li> <li>⊗ zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C lub wirusem HIV;</li> <li>⊗ stosowanie terapii równoległej (chorzy otrzymujący mesalazynę lub inne doustne leki z grupy 5-ASA w momencie wizyty wstępnej musieli przerwać terapię co najmniej 2 dni przed randomizacją).</li> </ul>			
Dane demograficzne <sup>^</sup>			
Parametr	B-MMX <sup>®</sup> 9 mg	PLC	
Liczba chorych	123	121	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	42 (19; 68)	39 (18; 77)	
Mężczyźni, n (%)	77 (62,6)	68 (56,2)	
Rasa, n (%)	Biała	60 (48,8)	64 (52,9)
	Czarna	9 (7,3)	7 (5,8)
	Hiszpańska/latynoska	8 (6,5)	9 (7,4)
	Azjatycka	44 (35,8)	39 (32,2)
	Inna	2 (1,6)	2 (1,7)
Podział WZJG na podstawie rozległości zmian w jelicie, n (%)	Zapalenie esicy i odbytnicy	34 (27,6)	41 (33,9)
	Lewostronne WZJG	32 (26,0)	34 (28,1)
	Rozległe WZJG	56 (45,5)	40 (33,1)
	Brak danych	1 (0,8)	6 (5,0)
Mediana liczby rzutów w ciągu ostatnich 2 lat, (zakres)	2,0 (0; 90)	2,0 (0; 24)	



<b>CORE I (Sandborn 2012 [60])</b>			
Ciężkość ostatniego rzutu, n (%)	Łagodny	31 (25,2)	30 (24,8)
	Umiarkowany	82 (66,7)	79 (65,3)
	Brak danych	10 (8,1)	12 (9,9)
Mediana wyniku w skali UCDAI na początku badania, (zakres)*		7,0 (2; 10)	7,0 (1; 11)
Mediana wyniku w skali zmian endoskopowych, (zakres)**		7,0 (3; 12)	7,0 (0; 12)
Wcześniejsza terapia mesalazyną, n (%)		58 (47,2)	74 (61,2)
Wcześniejsza terapia lekami z grupy 5-ASA, n (%)***		69 (56,1)	82 (67,8)
<b>INTERWENCJA</b>			
<b>Interwencja badana:</b> budezonid MMX <sup>®</sup> w dawce 9 mg na dobę, p.o., przez 8 tygodni.			
<b>Interwencja kontrolna:</b> placebo p.o. przez 8 tygodni.			
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>			
<u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ remisja;</li> <li>⊗ odpowiedź kliniczna;</li> <li>⊗ odpowiedź endoskopowa;</li> <li>⊗ gojenie błony śluzowej;</li> <li>⊗ ustąpienie objawów;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa..</li> </ul>			
<u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wyniki badań laboratoryjnych (w postaci danych ciągłych; liczba chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w postaci nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych były uwzględniane w analizie).</li> </ul>			

^w publikacji podano charakterystykę chorych dla populacji mITT

\*brak danych dla 9 chorych z grupy badanej oraz 13 chorych z grupy kontrolnej. Do badania włączono również chorych z wynikiem w skali UCDAI<4 (n=32) oraz UCDAI>10 (n=3). Na podstawie informacji zawartych w publikacji nie można stwierdzić jednoznacznie przynależności tych chorych do grup w badaniu

\*\*2 chorych z grupy kontrolnej uzyskało wynik w skali zmian endoskopowych 0 lub 1

\*\*\*leki z grupy 5-ASA: mesalazyna, balsalazyd, balsalazyd sodu, sulfasalazyna

Źródło: opracowanie własne

## CORE II (Travis 2014 [61])

### METODYKA

**Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, podwójnie maskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe** (przedstawiono jedynie informacje dotyczące tych ramion z badania, w których interwencją był B-MMX<sup>®</sup> w dawce 9 mg lub PLC. Dane dla grupy B-MMX<sup>®</sup> w dawce 6 mg oraz dla grupy Entocort<sup>®</sup> w dawce 9 mg nie zostały przedstawione, ponieważ nie było to celem niniejszej analizy)

**Opis metody randomizacji:** tak, randomizacja centralna za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi, w stosunku 1:1:1:1;

**Zaślepienie:** tak;

**Opis metody zaślepienia:** wszyscy chorzy otrzymywali 1 tabletkę oraz 3 kapsułki leku lub placebo na dobę, po śniadaniu, według schematu randomizacji. W celu utrzymania zaślepienia stosowana metoda podwójnego maskowania w postaci tabletek placebo imitujących B-MMX<sup>®</sup> oraz kapsulek placebo imitujących lek Entocort<sup>®</sup>;

**Opis utraty chorych z badania:**

- ⊗ w grupie badanej utracono łącznie 33 (26,0%) ze 127 chorych, w tym: 21 (16,5%) chorych z powodu niepowodzenia leczenia, 6 (4,7%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, po 2 (1,6%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych oraz w wyniku decyzji badacza oraz po 1 (0,8%) chorym z powodu nie pojawienia się na wizycie kontrolnej oraz z innego powodu;
- ⊗ w grupie kontrolnej utracono łącznie 28 (21,9%) ze 128 chorych, w tym: 17 (13,3%) chorych z powodu niepowodzenia leczenia, 7 (5,5%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz po 1 (0,8%) chorym z powodu zdarzeń niepożądanych, nie pojawienia się na wizycie kontrolnej, w wyniku decyzji badacza oraz z innego powodu;

**Skala Jadad:** 5/5;

**Wyniki dla populacji ITT:**

- ⊗ populacja mITT – ocena skuteczności (analizowano wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku, z aktywną chorobą potwierdzoną badaniem histologicznym oraz spełniający kryteria włączenia podczas wizyty wstępnej (zgodnie z wytycznymi EMA z 2008 roku dotyczącymi prowadzenia badań klinicznych u chorych z WZJG))
- ⊗ populacja ITT – ocena skuteczności (ang. *sensitivity analysis*) (analizowano wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku, wszyscy chorzy, którzy nie spełniali kryteriów podczas wizyty wstępnej, zostali zakwalifikowani do grupy chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie);
- ⊗ populacja ITT – ocena bezpieczeństwa (wszyscy chorzy randomizowani, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku);

**Klasyfikacja AOTMI:** IIA;

**Sponsor:** Cosmo Pharmaceuticals SpA. oraz Ferring Pharmaceuticals, St Prex Switzerland;

**Liczba ośrodków:** 69 ośrodków w 15 państwach (państwa europejskie, Rosja, Izrael, Australia);

**Okres obserwacji:** 8 tygodni;

**Analiza statystyczna:**

- ⊗  $p=0,025$  – jeżeli co najmniej jedno porównanie pomiędzy grupami w aspekcie pierwszorzędowego punktu końcowego (remisji) wykazało statystycznie istotną różnicę, wtedy przeprowadzano analizę dla porównania obu grup B-MMX<sup>®</sup> (9 mg i 6 mg) z placebo dla drugorzędowego punktu końcowego, tj. odpowiedzi klinicznej. Jeśli co najmniej jedno z tych porównań wykazało istotność statystyczną różnicy, wtedy wykonywano analogiczne analizy dla kolejnego drugorzędowego punktu końcowego, tj. odpowiedzi endoskopowej;
- ⊗  $p=0,05$  – pozostałe punkty końcowe;

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority* względem placebo.

### POPULACJA

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ wiek 18-75 lat;
- ⊗ rozpoznanie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w fazie łagodnego lub umiarkowanego rzutu choroby;
- ⊗ choroba trwająca co najmniej 6 miesięcy na podstawie międzynarodowych kryteriów diagnostycznych oraz badania histologicznego 3 biopsji śluzówki pobranych z najbardziej narażonych obszarów jelita, podczas badania wstępnego przez zaślepienie badacza, analizowanego w centralnym ośrodku przez zaślepienie histopatologów (wyniki badań histologicznych nie stanowiły kryterium włączenia do

**CORE II (Travis 2014 [61])**

badania, jednakże chorzy u których nie otrzymano dodatniego wyniku testu nie zostali włączeni do populacji mITT);

- ⊗ 4-10 punktów w skali UCDAI.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ stosowanie leków steroidowych doustnie lub doodbytniczo w okresie 4 tygodni przed wizytą wstępną;
- ⊗ stosowanie leków immunosupresyjnych w okresie 8 tygodni przed wizytą wstępną;
- ⊗ stosowanie przeciwciał przeciwko czynnikowi martwicy nowotworu alfa w okresie 3 miesięcy przed wizytą wstępną;
- ⊗ stosowanie leków wpływających na aktywność cytochromu P450 3A4 (ketykonazol, fenytoina);
- ⊗ stosowanie antybiotyków;
- ⊗ rozpoznanie ciężkiego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (wynik w skali UCDAI > 10 pkt.);
- ⊗ ostra toksyczna rozstrzeń okrężnicy występująca obecnie lub w przeszłości;
- ⊗ choroba obejmująca jedynie odbytnice (zmiany ograniczone do 15 cm od odbytu);
- ⊗ obecność zakażeń w obrębie jelita grubego (tj. *Shigella spp.*, *Clostridium spp.*, *Salmonella spp.*, pasożyty lub ich jaja);
- ⊗ obecność toksyn *Clostridium difficile* A lub B;
- ⊗ niedokrwistość (poziom hemoglobiny < 10,5 g/dl), leukopenia lub granulocytopenia o ciężkim nasileniu;
- ⊗ ciąża lub karmienie piersią;
- ⊗ marskość wątroby lub inne choroby nerek lub wątroby lub ich niewydolność;
- ⊗ choroby narządowe lub układowe o ciężkim nasileniu;
- ⊗ cukrzyca typu 1.;
- ⊗ jaskra;
- ⊗ zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C lub wirusem HIV;
- ⊗ stosowanie terapii równoległej (chorzy otrzymujący leki z grupy 5-ASA w momencie wizyty wstępnej, musieli przerwać terapię co najmniej 2 dni przed randomizacją w przypadku leków doustnych oraz co najmniej 4 tygodnie w przypadku leków doodbytniczych).

**Dane demograficzne<sup>^</sup>**

Parametr	B-MMX <sup>®</sup> 9 mg	PLC
Liczba chorych	128	129
Wiek, średnia (zakres) [lata]	37,6 (13; 66)	39,9 (12; 68)
Mężczyźni, n (%)	70 (54,7)	77 (59,7)
Rasa, n (%)	Biała	126 (98,4)
	Azjatycka	1 (0,8)
	Inna	1 (0,8)
Podział WZJG na podstawie rozległości zmian w jelicie, n (%)	Zapalenie esicy i odbytnicy	58 (45,3)
	Lewostronne WZJG	37 (28,9)
	Rozległe WZJG	31 (24,2)
Średni czas trwania choroby [lata]	5,5	6,3
Średni czas trwania choroby, n (%)	≤1 rok	28 (21,9)
	>1 do ≤5 lat	55 (43,0)
	>5 lat	44 (34,4)
Średnia wyniku w skali UCDAI na początku badania	6,5	6,2
Średnia wyniku w skali zmian endoskopowych	6,5	6,6
Wcześniejsza terapia mesalazyną, n (%)	66 (51,6)	75 (58,1)
Wcześniejsza terapia sulfazalazyną, n (%)	33 (25,8)	28 (21,7)

**INTERWENCJA**

**Interwencja badana:** budezonid MMX<sup>®</sup> w dawce 9 mg na dobę, p.o., przez 8 tygodni.

**CORE II (Travis 2014 [61])**

**Interwencja kontrolna:** placebo, p.o., przez 8 tygodni.

**PUNKTY KOŃCOWE**

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ remisja;
- ⊗ odpowiedź kliniczna;
- ⊗ odpowiedź endoskopowa;
- ⊗ gojenie błony śluzowej;
- ⊗ ustąpienie objawów;
- ⊗ profil bezpieczeństwa..

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ wyniki badań laboratoryjnych (w postaci danych ciągłych; liczba chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w postaci nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych były uwzględniane w analizie).

<sup>^</sup>dane demograficzne dla wszystkich zrandomizowanych chorych

Źródło: opracowanie własne

**D'Haens 2010 [59]**

**METODYKA**

**Badanie wieloośrodkowe, międzynarodowe, podzielone na dwa etapy:**

- ⊗ etap I: badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie;
- ⊗ etap II: chorzy z obu grup przyjmowali interwencję badaną;

**Opis metody randomizacji:** brak;

**Zaślepienie:** tak (w I etapie badania);

**Opis metody zaślepienia:** brak;

**Opis utraty chorych z badania:**

- ⊗ w trakcie I etapu badania utracono łącznie 6 (16,7%) spośród 36 chorych, w tym: 1 chorego z powodu niepowodzenia leczenia, natomiast 5 (13,9%) chorych w drugim tygodniu leczenia zostało przeniesionych do leczenia budezonidem MMX<sup>®</sup> (etapu II);
- ⊗ w trakcie II etapu badania utracono łącznie 5 (17,2%) z 29 chorych, w tym:
  - spośród 5 chorych przeniesionych do etapu II w 2 tygodniu leczenia utracono łącznie 2 chorych, w tym: 1 chorego z powodu naruszenia kryteriów włączenia (błędna diagnoza choroby) i 1 chorego w wyniku niepowodzenia leczenia
  - spośród 24 chorych uczestniczących w etapie I przez 4 tygodnie utracono łącznie 3 chorych, tym: 2 chorych w wyniku zdarzeń niepożądanych oraz 1 chorego w wyniku wycofania zgody na udział w badaniu;

**Skala Jadad:** 3/5;

**Wyniki dla populacji ITT:** nie, wyniki po 4 i 8 tygodniach leczenia budezonidem MMX<sup>®</sup> przedstawiono dla liczby chorych mniejszej niż populacja początkowa;

**Klasyfikacja AOTMI:** IIA;

**Sponsor:** Crinos S.p.A., Italy and Cosmo Technologies Ltd, Ireland.;

**Liczba ośrodków:** b/d (Węgry, Francja, Austria);

**Okres obserwacji:** 8 tygodni\*:

- ⊗ etap I (zaślepienie) – od dnia randomizacji (dzień 1) do 28 dnia leczenia (w przypadku zaostrzenia choroby chorzy mogli zostać przeniesieni do etapu II w 2. lub 4. tygodniu leczenia);
- ⊗ etap II (niezaślepienie) – od 28 do 56 dnia leczenia (chorzy przeniesieni do etapu II w 2. lub 4. tygodniu leczenia zakończyli badanie odpowiednio po 28 i 42 dniach leczenia);

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p=0,12$

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ rozpoznanie aktywnego lewostronnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (do zagięcia śledzionowego);
- ⊗ poniżej 14 punktów w skali CAI (tylko faza łagodnego lub umiarkowanego rzutu choroby);
- ⊗ ustabilizowane leczenie doustnym 5-ASA w dawce od 0 do 3 g/dobę podawane przez okres co najmniej dwóch miesięcy przed rozpoczęciem badania;
- ⊗ pełne badanie kolonoskopowe wykonane na wizycie skriningowej jeśli nie było ono wykonane w ciągu ostatnich 3 lat;
- ⊗ elastyczna rektosigmoidoskopia wykonana u chorych, u których wykonano kolonoskopię w przeciągu ostatnich 3 lat;
- ⊗ biopsaty zebrane z obszarów tkanek o najwyższym nasileniu choroby.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ zapalenie obejmujące jedynie odbytnicę (zmiany ograniczone do obszaru do 15 cm od odbytu);
- ⊗ rozpoznanie ciężkiego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (wynik w skali CAI > 14);
- ⊗ rozległe zapalenie jelita grubego powyżej zgięcia śledzionowe okrężnicy;
- ⊗ nawrót choroby spowodowany zakażeniem w obrębie jelita grubego;
- ⊗ stosowanie doustnych lub miejscowych leków steroidowych w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem udziału w badaniu;
- ⊗ stosowanie leków immunosupresyjnych, z wyjątkiem 6-merkaptopuryny i azatiopryny;
- ⊗ wcześniejsze leczenie z użyciem przeciwciał przeciwko czynnikowi martwicy nowotworu alfa;
- ⊗ stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych;

<b>D'Haens 2010 [59]</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ stosowanie leków wpływających na motorykę jelit, takich jak leków przeciwbiegunkowych lub leków zmieniających pH jelit;</li> <li>⊗ ciąża;</li> <li>⊗ choroby współistniejące o ciężkim nasileniu.</li> </ul>		
Dane demograficzne		
Parametr	B-MMX <sup>®</sup> 9 mg	PLC
Liczba chorych	18	18
Wiek, średnia (SD) [lata]	44,5 (12,6)	
Mężczyźni, n (%)	9 (50,0)	12 (66,7)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	72,7 (15)	
Wysokość, średnia (SD) [cm]	171,7 (9,5)	
Czas trwania choroby od momentu diagnozy [lata]	średnia	9
	zakres	0; 35
Wynik w skali CAI, średnia (SD)	7,88 (2,32)	7,13 (1,25)
Wynik w skali zmian endoskopowych, średnia (SD)	9,06 (1,79)	8,53 (2,10)
Wynik w skali zmian histologicznych, średnia (SD)	1,82 (0,53)	1,67 (1,05)
INTERWENCJA		
<p><b>Etap I:</b>  <b>Interwencja badana:</b> budezonid MMX<sup>®</sup>, p.o., w dawce 9 mg/dobę, podawany przez 4 tygodnie.  <b>Interwencja kontrolna:</b> placebo podawane przez 4 tygodnie.</p> <p><b>Etap II:</b>  <b>Interwencja badana:</b> budezonid MMX<sup>®</sup>, p.o., w dawce 9 mg/dobę, podawany przez 4 tygodnie.  <b>Leczenie skojarzone:</b> wszyscy chorzy utrzymywali wcześniejszą terapię mesalazyną, jej analogami lub azatiopryną</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ remisja lub redukcja wyniku w skali CAI;</li> <li>⊗ odpowiedź endoskopowa;</li> <li>⊗ gojenie błony śluzowej;</li> <li>⊗ redukcja nasilenia objawów choroby;</li> <li>⊗ brak zmian lub nasilenie objawów choroby;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wyniki badań laboratoryjnych (w postaci danych ciągłych; liczba chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w postaci nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych były uwzględniane w analizie).</li> </ul>		

\*chorzy, którzy uzyskali remisję mogli zakończyć badanie przed upływem 8 tygodni

Źródło: opracowanie własne

**Van Assche 2015 [69]**

**METODYKA**

**Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione**

Przedstawiono jedynie informacje dotyczące ramienia z badania, w którym interwencją był prednizon. Dane dla drugiej interwencji nie zostały przedstawione, ponieważ nie stanowi ona komparatora w niniejszej analizie;

**Opis metody randomizacji:** tak, randomizacja blokowa, przy wykorzystaniu listy generowanej komputerowo, w stosunku 1:1;

**Zaślepienie:** podwójne;

**Opis metody zaślepienia:** leki oraz placebo (stosowane w celu zapewnienia tej samej liczby kapsułek w grupach) były kapsułkowane w celu zapewnienia identycznego wyglądu;

**Opis utraty chorych z badania:** z badania utracono łącznie 29 (10,3%) z 282 zrandomizowanych chorych, w tym: 2 (0,7%) chorych z powodu niespełniania kryteriów włączenia, 5 (1,8%) z powodu przedwczesnego zakończenia obserwacji, 6 (2,1%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 9 (3,2%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 6 (2,1%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia oraz 1 (0,4%) chorego z powodu zakłóceń protokołu;

**Skala Jadad:** 5/5

**Wyniki dla populacji ITT:** tak

**Klasyfikacja AOTMI:** IIA;

**Sponsor:** Chiesi Farmaceutici S.p.A;

**Liczba ośrodków:** 39 (Europa);

**Okres obserwacji:** czas trwania leczenia: 8 tyg.

**Analiza statystyczna:** poziom istotności  $p < 0,05$ ;

**Podejście do testowania hipotezy:** *non-inferiority*

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ wiek 18-70 lat;
- ⊗ rozpoznanie wrzodziejącego zapalenie jelita grubego w fazie łagodnego lub umiarkowanego rzutu choroby (wynik w skali DAI 3-9 oraz krwawienie z odbytu i wynik podskali endoskopowej równy co najmniej 1) co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem udziału w badaniu;
- ⊗ chęć i możliwość wzięcia udziału w badaniu, wyrażenia pisemnej zgody i przestrzegania protokołu;
- ⊗ przyjmowanie doustnych aminosalicylanów w ustalonej dawce (równej maksymalnie 3,2 g/dobę mesalazyny, 6,75 g/dobę balsalazydu, 2 g/dobę olsalazyny lub 3 g/dobę sulfasalazyny) w okresie co najmniej 14 dni przed rozpoczęciem udziału w badaniu lub nieprzyjmowanie doustnych aminosalicylanów;
- ⊗ negatywny wynik testu ciążyowego oraz stosowanie skutecznych metod antykoncepcji

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ stosowanie leków doodbytniczych lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych w okresie 14 dni przed rozpoczęciem udziału w badaniu;
- ⊗ stosowanie doustnych lub dojelitowych leków steroidowych w okresie 30 dni przed rozpoczęciem udziału w badaniu;
- ⊗ stosowanie leków immunosupresyjnych (azatiopryną, 6-merkaptopuryny, metotreksatu lub cyklosporyny) w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem udziału w badaniu;
- ⊗ stosowanie leków anty-TNF w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem udziału w badaniu;
- ⊗ rzut choroby o ciężkim nasileniu. (wynik w skali DAI > 9);
- ⊗ toksyczna rozstrzeń okrężnicy, zakaźne lub niedokrwienne zapalenie jelita grubego, zapalenie jelita grubego wywołane lekami lub radioterapią choroba Leśniowskiego-crohna, przebyte zabiegi chirurgiczne żołądkowo-jelitowe, z wyjątkiem usunięcia wyrostka robaczkowego, aktywne wrzody trawienne lub ich powikłania w wywiadzie, niewystarczająco kontrolowana cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, alergia, zakażenia jelit, nadwrażliwość lub nietolerancja interwencji badanych lub substancji pomocniczych.

Van Assche 2015 [69]		
Dane demograficzne		
Parametr	Prednizon 40 mg	
Liczba chorych	142	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	41 (18; 69)	
Mężczyźni, n (%)	90 (63,4)	
Czas trwania choroby od momentu diagnozy, mediana (zakres) [lata]	3,7 (0,2; 38,8)	
Podział WZJG na podstawie rozległości zmian w jelicie, n (%)	Zapalenie odbytnicy	5 (3,5)
	Zapalenie esicy i odbytnicy	57 (40,4)
	Lewostronne WZJG	54 (38,3)
	Rozległe WZJG	25 (17,8)
Przyjmowanie aminosalicylanów, n (%)	Mesalazyna	92 (64,8)
	Sulfasalazyna	26 (18,3)
Wynik w skali DAI, średnia (SD)		6,81 (1,58)
Wynik w skali CAI, średnia (SD)		5,72 (2,16)
Wynik w skali endoskopowej, n (%)	Nasilenie łagodne	38 (26,8)
	Nasilenie umiarkowane	90 (63,4)
	Nasilenie ciężkie	14 (9,9)
Krew w stolcu, n (%)	Niewielka ilość	110 (77,5)
	Znaczna ilość	32 (22,5)
INTERWENCJA		
<p><b>Interwencja badana:</b> prednizon p.o. w dawce 40 mg; co 2 tygodnie zmniejszano dawkę o 10 mg/dobę; łącznie leczenie trwało 8 tygodni</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ remisja;</li> <li>⊗ odpowiedź kliniczna;</li> <li>⊗ odpowiedź endoskopowa;</li> <li>⊗ zawartość krwi w stolcu;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wyniki dla populacji <i>per protocol</i>.</li> </ul>		



### Baron 1962 [62]

#### METODYKA

##### Badanie randomizowane, niezaślepienie

**Opis metody randomizacji:** chorzy przydzielani do grup metodą polegającą na losowaniu z pudełka kartki z zapisaną dawką leku;

**Zaślepienie:** brak;

**Opis metody zaślepienia:** n/d

**Opis utraty chorych z badania:** z badania utracono łącznie 13 (21,7%) z 60 chorych, w tym: 9 (15,0%) chorych z powodu nasilenia objawów choroby oraz 4 (6,7%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych;

**Skala Jadad:** 3/5;

**Wyniki dla populacji ITT:** tak

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIA;

**Sponsor:** b/d;

**Liczba ośrodków:** b/d;

**Okres obserwacji:** czas trwania leczenia:

- ⊗ 3 tyg. – prednizon w dawce 60 mg;
- ⊗ 5 tyg. – prednizon w dawce 20 mg i 40 mg;

**Analiza statystyczna:** b/d;

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*

#### POPULACJA

##### Kryteria włączenia:

- ⊗ rozpoznanie wrzodziejącego zapalenie jelita grubego w fazie łagodnego lub umiarkowanego rzutu choroby;
- ⊗ brak skuteczności wcześniejszej terapii obecnego rzutu choroby lekami innymi niż kortykosteroidy lub prednizonem w dawce mniejszej niż 20 mg/d;
- ⊗ brak przeciwwskazań do stosowania prednizonu (w różnych dawkach);

##### Kryteria wykluczenia:

- ⊗ przeciwwskazania do stosowania kortykosteroidów;
- ⊗ choroba ograniczona do odbytnicy;
- ⊗ epizody spontanicznej poprawy ciężkości choroby;
- ⊗ rzut choroby o ciężkim nasileniu.

#### Dane demograficzne

Parametr	Prednizon			
	60 mg	40 mg	20 mg	
Liczba chorych*	20	20	20	
Wiek, średnia (SD) [lata]	40 (14)	43 (13)	41 (14)	
Mężczyźni, n (%)	9 (45,0)	9 (45,0)	12 (60,0)	
Rozległość zmian w obrazie badania radiologicznego z przeprowadzeniem wlewu kontrastowego jelita grubego	Okrężnica poprzeczna i poniżej (postać rozległa)	1 (5,0)	4 (20,0)	4 (20,0)
	Okrężnica zstępująca oraz esica (postać lewostronna)	9 (45,0)	4 (20,0)	5 (25,0)
	Esica	8 (40,0)	7 (35,0)	10 (50,0)
	Brak zmian	2 (10,0)	3 (15,0)	1 (5,0)
	Brak danych**	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)
Pierwszy rzut choroby, n (%)	3 (15,0)	1 (5,0)	4 (20,0)	
Nawrót choroby, n (%)	17 (85,0)	19 (95,0)	16 (80,0)	

<b>Baron 1962 [62]</b>			
<b>Niepowodzenie wcześniejszej terapii, n (%)</b>	3 (15,0)	5 (25,0)	7 (35,0)
<b>INTERWENCJA</b>			
<p><b>Interwencja badana:</b> prednizon p.o. w dawce:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 20 mg na dobę przez maksymalnie 5 tygodni;</li> <li>⊗ 40 mg na dobę przez maksymalnie 5 tygodni;</li> <li>⊗ 60 mg na dobę przez maksymalnie 3 tygodnie.</li> </ul> <p>Prednizon podawano w postaci 5 mg-owych tabletek w 3 lub 4 równych dawkach rozłożonych w ciągu doby do uzyskania remisji, pogorszenia stanu zdrowia (ciężki rzut choroby) lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu.</p>			
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>			
<p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ remisja;</li> <li>⊗ redukcja nasilenia objawów;</li> <li>⊗ brak zmian w ocenie nasilenia objawów choroby;</li> <li>⊗ nasilenie objawów choroby;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wyniki po 2 tygodniach leczenia.</li> </ul>			

\*w badaniu wzięło udział 58 chorych, w tym 2 chorych wzięło udział w badaniu dwukrotnie, z powodu wystąpienia u nich nawrotu choroby

\*\*diagnostyka za pomocą badania radiologicznego nie była wymagana

Źródło: opracowanie własne

**Lennard-Jones 1960 [65]**

**METODYKA**

**Badanie randomizowane, niezaślepienie, 2-etapowe:**

- ⊗ etap I – do badania włączono chorych ambulatoryjnychw celu porównania prednizonu p.o. względem mleczanu wapnia p.o.;
- ⊗ etap II – chorych przydzielono do trzech grup w celu porównania prednizonu p.o., salzapiryny p.o. oraz hydrokortyzonupodawanego miejscowo.

Przedstawiono jedynie informacje dotyczące tych ramion z badania, w których interwencją był prednizon. Dane dla pozostałych grup nie zostały przedstawione, ponieważ nie stanowią one komparatora w niniejszej analizie;

**Opis metody randomizacji:**

- ⊗ etap I – pseudorandomizacja, przydział do grup na podstawie numeracji szpitalnej, chorzy z parzystymi numerami przydzieleni do grupy leczonej prednizonem, chorzy z nieparzystymi numerami przydzieleni do grupy otrzymującej mleczan wapnia;
- ⊗ etap II –chorzy przydzielani do grup metodą polegającą na losowaniu z pudełka kartki z zapisaną dawką leku;

**Zaślepienie:** brak;

**Opis metody zaślepienia:** n/d;

**Opis utraty chorych z badania:** brak

**Skala Jadad:**1/5 dla etapu I, 2/5 dla etapu II;

**Wyniki dla populacji ITT:**tak;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIB dla etapu I, IIA dla etapu II;

**Sponsor:**Glaxo Laboratories oraz grant – Board of Governors of the Hammersmith and St. Mark's group of hospitals;

**Liczba ośrodków:**b/d;

**Okres obserwacji:** w badaniu podano jedynie czas trwania leczenia do osiągnięcia remisji lub odpowiedzi na leczenie i wynosił on odpowiednio (średnie):

- ⊗ I etap – 3,5 tyg. i 11,3 tyg.;
- ⊗ II etap – 3,9 tyg. i 9,8 tyg.

**Analiza statystyczna:**b/d;

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ rozpoznanie wrzodziejącego zapalenie jelita grubego w fazie rzutu choroby (objawy łagodne, nie ogólnoustrojowe);
- ⊗ rozległość zmian chorobowych od odbytnicy do zgięcia śledzionowego;
- ⊗ brak przeciwwskazań do stosowania badanych leków.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ b/d.

**Dane demograficzne**

Parametr	Prednizon	
	40-60 mg (etap I)	60 mg (etap II)
Liczba chorych*	19	20
Wiek, średnia (SD) [lata]	38 (12)	44 (14)
Mężczyźni, n (%)	8 (42,1)	8 (40,0)
Objawy choroby przed rozpoczęciem badania, n (%)	Biegunka i krwawienie	11 (57,9)
	Krwawienie	8 (42,1)
	Biegunka	0 (0,0)
Pierwszy rzut choroby, n (%)	7 (36,8)	8 (40,0)

<b>Lennard-Jones 1960 [65]</b>			
<b>Nawrót choroby, n (%)</b>		12 (63,2)	12 (60,0)
<b>Średni czas trwania leczenia, (zakres) [tyg.]</b>	<b>Uzyskanie remisji</b>	3,5 (1; 10)	3,9 (3; 8)
	<b>Uzyskanie odpowiedzi na leczenie</b>	11,3 (6; 20)	9,8 (3; 19)
	<b>Brak odpowiedzi na leczenie</b>	4,0 (3; 5)	5,5 (5; 6)
<b>Średnia skumulowana dawka prednizonu, (zakres) [g]</b>	<b>Uzyskanie remisji</b>	1,0 (0,4; 2,4)	1,1 (0,9; 1,9)
	<b>Uzyskanie odpowiedzi na leczenie</b>	2,2 (1,5; 3,4)	1,8 (0,9; 3,1)
	<b>Brak odpowiedzi na leczenie</b>	1,4 (1,3; 1,4)	1,3 (1,2; 1,6)
<b>INTERWENCJA</b>			
<b>Interwencja badana:</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ etap I – prednizon w dawce 40-60 mg p.o. na dobę przez 1. tydzień, następnie przez 2-3 tygodnie dawkę stopniowo zmniejszano do uzyskania remisji lub maksymalnych rezultatów leczenia;</li> <li>⊗ etap II – prednizon w dawce 60 mg p.o. na dobę przez 1. tydzień, 40 mg na dobę przez 2. tydzień oraz 30 mg na dobę przez 3. tydzień. Jeżeli stwierdzono oczywistą lub domniemaną odpowiedź na leczenie, terapię kontynuowano ze stopniowym zmniejszaniem dawki leku do uzyskania remisji lub maksymalnych rezultatów leczenia. W przypadku braku poprawy po 3 tygodniach, stwierdzano niepowodzenie leczenia i przerywano terapię.</li> </ul>			
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>			
<u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ remisja;</li> <li>⊗ redukcja nasilenia objawów;</li> <li>⊗ brak zmian w ocenie nasilenia objawów choroby;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul>			
<u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ brak</li> </ul>			

\*w badaniu wzięło udział 92 chorych – żaden chory nie brał udziału dwukrotnie w tym samym etapie badania, 5 chorych zostało włączonych do obydwóch etapów

Źródło: opracowanie własne

Truelove 1960 [68]	
METODYKA	
<p><b>Badanie randomizowane, jednoośrodkowe</b> (przedstawiono jedynie informacje dotyczące leczenia doustną postacią prednizolonu w dawce 5 mg. Dane dla grupy leczonej miejscowo przy użyciu nocnych wlewów doodbytniczych soli sodowej bursztynianu hydrokortyzonu lub 21-fosforanu prednizolonu oraz dla grupy leczonej terapią skojarzoną złożoną z doustnego prednizolonu w dawce 5 mg i nocnych wlewów doodbytniczych soli sodowej bursztynianu hydrokortyzonu lub 21-fosforanu prednizolonu nie zostały przedstawione, ponieważ nie było to celem niniejszej analizy);</p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> brak;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> brak;</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> n/d;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> b/d</p> <p><b>Skala Jadad:</b> 1/5;</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak, dla wszystkich zrandomizowanych chorych;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIA;</p> <p><b>Sponsor:</b> grant Medical Research Council na obszar techniczny i sekretarski oraz Glaxo Laboratories, które dostarczyło tabletki rozpuszczalne 21-fosforanu prednizolonu i większość soli sodowej bursztynianu hydrokortyzonu;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 1 (Stany Zjednoczone);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 2 tygodnie;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> b/d</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i>.</p>	
POPULACJA	
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ rozpoznanie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w fazie łagodnego lub umiarkowanego rzutu;</li> <li>⊗ aktywna postać choroby potwierdzona w badaniu sigmoidoskopowym*.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ choroba ograniczona do odbytnicy i zgięcia esico-odbytniczego (krwotoczne zapalenie odbytnicy);</li> <li>⊗ bardzo ciężki rzut wrzodziejącego zapalenia jelita grubego**.</li> </ul>	
Dane demograficzne <sup>^</sup>	
Parametr	Prednisolone 5 mg
Liczba chorych	40
INTERWENCJA	
<p><b>Interwencja badana:</b> prednizolon w dawce 5 mg 4 razy na dobę, p.o.</p>	
PUNKTY KOŃCOWE	
<p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ remisja;</li> </ul> <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ brak.</li> </ul>	

\*w przypadku pierwszego rzutu choroby aktywna postać choroby została potwierdzona przy użyciu wlewów doodbytniczych zawierających jony baru. W przypadku nawrotu zaobserwowanej choroby nie u wszystkich chorych wykonywano wlewki z jonami baru, jednakże wcześniejsze badania jednoznacznie potwierdzały UC

\*\*intensywne leczenie szpitalne zastosowano u chorych, u których obfita biegunka krwotoczna połączona była z ciężkimi objawami ustrojowymi lub poważnymi powikłaniami chorobowymi

Źródło: opracowanie własne

**Guslandi 1998 [64]**

**METODYKA**

**Badanie randomizowane, pojedynczo zaślepienie, jednośrodkowe** (przedstawiono jedynie informacje dotyczące grupy z badania, w której interwencją był prednizon. Dane dla grupy, w której podawano nikotynę nie zostały przedstawione, ponieważ nie było to celem niniejszej analizy)

**Opis metody randomizacji:** nie;

**Zaślepienie:** tak;

**Opis metody zaślepienia:** badacze dokonujący oceny klinicznej oraz endoskopowej nie byli świadomi terapii przypisanej choremu;

**Opis utraty chorych z badania:** w grupie badanej utracono 2 (11,8%) z 17 chorych z powodu niedostatecznej skuteczności leczenia;

**Skala Jadad:** 4/5;

**Wyniki dla populacji ITT:** tak;

**Klasyfikacja AOTMI:** IIA;

**Sponsor:** b/d;

**Liczba ośrodków:** 1 (Włochy);

**Okres obserwacji:** 5 tygodni (chorzy uczestniczyli w badaniu do momentu uzyskania remisji przez 15 chorych z grupy) + 6 miesięcy *follow-up*;

**Analiza statystyczna:** b/d;

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*.

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ rozpoznanie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w fazie łagodnego lub umiarkowanego rzutu choroby (na podstawie kryteriów Truelove and Witts's);
- ⊗ choroba obejmująca okrężnicę zstępującą (lewostronne WZJG);
- ⊗ stosowanie mesalazyny w dawce 1 g dwa razy/dobę jako leczenie podtrzymujące.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ palenie tytoniu obecnie;
- ⊗ choroby układu sercowo-naczyniowego;
- ⊗ wrzody w układzie pokarmowym;
- ⊗ cukrzyca;
- ⊗ choroby skóry lub alergię skórne w wywiadzie;
- ⊗ rozpoznanie ciężkiego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

**Dane demograficzne**

Parametr	Prednizon 30 mg	
Liczba chorych	15	
Wiek, średnia (SD) [lata]	39 (8)	
Mężczyźni, n (%)	8 (53,3)	
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	68 (6)	
Średnia czasu trwania choroby, (SD) [lata]	7 (3)	
Średnia liczba rzutów choroby w ciągu ostatnich 3 lat, (SD)	4 (1)	
Status palenia tytoniu, n (%)	Niepalący	6 (40,0)
	Palący w przeszłości	9 (60,0)
Mediana wyniku w skali CAI w momencie włączenia do badania	2,9	

**INTERWENCJA**

**Guslandi 1998 [64]**

**Interwencja badana:** prednizon w dawce 30 mg p.o. na dobę przez 1 tydzień, następnie dawkę stopniowo zmniejszano o 5 mg co 5 dni. Całkowity czas leczenia wynosił 5 tygodni (chorzy uczestniczyli w badaniu do uzyskania remisji przez 15 chorych z grupy).

**Leczenie skojarzone:** wszyscy chorzy utrzymywali wcześniejszą terapię doustną mesalazyną przez cały okres badania oraz przez *follow-up*.

**PUNKTY KOŃCOWE**

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ remisja;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ nawrót choroby w okresie *follow-up*.

Źródło: opracowanie własne

### Rhodes 2008 [67]

#### METODYKA

**Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe** (przedstawiono jedynie informacje dotyczące grupy przyjmującej prednizolon. Dane dla grup metasulfobenzoesanu prednizolonu w dawce 40 mg i 60 mg nie zostały przedstawione, ponieważ nie było to celem niniejszej analizy)

**Opis metody randomizacji:** randomizacja blokowa o wielkości bloków 6 w stosunku 1:1:1, generowana centralnie, komputerowo, przez statystyka;

**Zaślepienie:** tak;

**Opis metody zaślepienia:** zestawy leków o identycznym wyglądzie, w celu maskowania podawano chorym jedną z interwencji oraz placebo odpowiadające wyglądem drugiej interwencji, wszystkie leki były podawane 2 razy na dobę; zaślepieniu podlegali farmaceuci wydający lek w aptece szpitalnej, badacz oraz chorzy biorący udział w badaniu;

**Opis utraty chorych z badania:** z badania utracono łącznie 34 (55,7%) z 61 chorych, w tym 6 (9,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 20 (32,8%) z powodu niedostatecznej skuteczności leczenia, 2 (3,3%) z powodu naruszenia protokołu, 6 (9,8%) na prośbę chorego, 2 (3,3%) z powodu utraty z *follow-up* i 1 (1,6%) z innego powodu, przy czym powyższe powody nie wykluczają się wzajemnie (jeden chory mógł być wykluczony z więcej niż jednego powodu);

**Skala Jadad:** 5/5;

**Wyniki dla populacji ITT:**

- ⊗ populacja ITT – ocena skuteczności (z wykluczeniem 2 chorych, dla których nie otrzymano danych z okresu *follow-up*);
- ⊗ populacja ITT – ocena bezpieczeństwa (wszyscy chorzy randomizowani);

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIA;

**Sponsor:** Flexpharm Ltd.;

**Liczba ośrodków:** 21 (Wielka Brytania);

**Okres obserwacji:** czas trwania leczenia: 8 tyg. + 4 miesiące *follow-up*;

**Analiza statystyczna:** p=0,05;

**Podejście do testowania hipotezy:** *non-inferiority*.

#### POPULACJA

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ wiek 18-85 lat;
- ⊗ rozpoznanie wrzodziejącego zapalenie jelita grubego w fazie łagodnego lub umiarkowanego rzutu choroby;
- ⊗ aktywny proces zapalny o zakresie co najmniej do miejsca złączenia części zstępującej okrężnicy z esicą, wykrywalny za pomocą elastycznej sigmoidoskopii (wynik równy co najmniej 1 w skali Barona);

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ rzut choroby o ciężkim nasileniu (na podstawie kryteriów Truelove and Witts's);
- ⊗ stosowanie kortykosteroidów doustnie częściej niż 3 razy/dobę lub doodbytniczo w okresie 4 tygodni przed wizytą wstępną;
- ⊗ stosowanie jakiegokolwiek terapii podtrzymującej, innej niż mesalazyna lub azatiopryna, w okresie 3 miesięcy przed wizytą wstępną;
- ⊗ konieczność stosowania inhibitorów pompy protonowej lub wysokich dawek leków antyhistaminowych;
- ⊗ oporność na leczenie prednizolonem w dawce 40 mg/dobę przez co najmniej 2 tygodnie.

#### Dane demograficzne

Parametr	Prednizolon 40 mg
Liczba chorych	61
Wiek, średnia (SD) [lata]	47,0 (14,1)
Mężczyźni, n (%)	36 (59,0)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	76,2 (15,0)*
BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	26,2 (4,3)*



<b>Rhodes 2008 [67]</b>		
Osoby niepalące, n (%)		58 (96,7)**
Przyjmowanie azatiopryny w momencie włączenia do badania, n (%)		5 (8,2)
Podział WZJG na podstawie rozległości zmian w jelicie, n (%)	Zapalenie odbytnicy (≥12 cm)	2 (3,3)
	Zapalenie odbytnicy i esicy	24 (39,3)
	Lewostronne WZJG	19 (31,1)
	Rozległe WZJG	13 (21,3)
	Brak danych	3 (4,9)
Czas trwania choroby, n (%)	0-5 lat	31 (50,8)
	6-10 lat	11 (18,0)
	11-15 lat	8 (13,1)
	16-20 lat	4 (6,6)
	>20 lat	7 (11,5)
Czas trwania obecnego rzutu choroby, n (%)	0-4 tyg.	12 (19,7)
	4-12 tyg.	25 (41,0)
	12-26 tyg.	15 (24,6)
	26-52 tyg.	6 (9,8)
	>52 tyg.	3 (4,9)
Wynik w skali Barona w momencie włączenia do badania, n (%)	0	0 (0,0)
	1	8 (13,1)
	2	29 (47,5)
	3	20 (32,8)
	Brak danych	4 (6,6)
Wynik w skali Powella-Tucka w momencie włączenia do badania, średnia (SD)		8,7 (2,9)
Wynik dotyczący nasilenia choroby w skali VAS w momencie włączenia do badania, średnia (SD) [cm]		3,7 (2,0)
<b>INTERWENCJA</b>		
<p><b>Interwencja badana:</b> prednizolon p.o. w dawce:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 40 mg/dobę przez 2 tygodnie, następnie 30 mg/dobę przez 2 tygodnie, 20mg/dobę przez 2 tygodnie, 10 mg/dobę przez tydzień, 5 mg/dobę przez tydzień oraz placebo przez następne 40 tygodni;</li> </ul> <p>Prednizolon podawano w postaci 5 mg-owych tabletek (dodatkowo umieszczonych w kapsułce w celu zachowania zaślepienia), w 2 równych dawkach rozłożonych w ciągu doby.</p> <p><b>Terapia skojarzona:</b> wszyscy chorzy utrzymywali wcześniejszą terapię doustną mesalazyną.</p>		
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>		
<p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wszystkie oceniane po 4 bądź 8 tygodniach leczenia, tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ remisja kliniczna</li> <li>⊗ ocena aktywności choroby w skali Powella-Tucka;</li> <li>⊗ remisja lub poprawa stanu zdrowia według oceny lekarza;</li> <li>⊗ nasilenie objawów choroby w skali VAS według oceny chorego;</li> <li>⊗ gojenie błony śluzowej;</li> <li>⊗ niepowodzenie leczenia;</li> </ul> </li> </ul>		

**Rhodes 2008 [67]**

- ⊗ profil bezpieczeństwa;
- ⊗ nasilenie zdarzeń niepożądanych w skali VAS na podstawie oceny chorego.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ punkty końcowe oceniane w innych punktach czasowych niż po 4 bądź 8 tygodniach leczenia.

\*dla dwóch chorych brak danych

\*\*dla jednego chorego brak danych, odsetek chorych podano w przeliczeniu na 60 chorych

Źródło: opracowanie własne

Bossa 2008 [63]		
METODYKA		
<p><b>Badanie randomizowane, niezaślepienie, jednośrodkowe</b> (przedstawiono jedynie informacje dotyczące grupy z badania, w której interwencją był prednizolon. Dane dla pozostałych grup nie zostały przedstawione, ponieważ nie było to celem niniejszej analizy)</p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> tak, randomizacja w stosunku 2:1:1, za pomocą tablic numerycznych, przez jednego z badaczy;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> nie;</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> n/d;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> b/d;</p> <p><b>Skala Jadad:</b> 3/5;</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIA;</p> <p><b>Sponsor:</b> Ospedale “Casa Sollievo della Sofferenza” Sam Giovanni Rotondo Hospital, the Istituto di Biochimica Universita di Urbino;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 1 (San Giovanni Rotondo, Włochy);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 8 tygodni (chorzy otrzymywali prednizolon w dawce 0,5 mg/kg mc przez 14 dni, a następnie w schemacie zmniejszania dawki o 6 mg/tydz.; oceny dokonywano po 8 tygodniach leczenia, zatem przyjęto że przez taki czas chorzy byli leczeni) + 12 miesięcy (<i>follow-up</i>);</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> p=0,05;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i>.</p>		
POPULACJA		
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ rozpoznanie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w fazie łagodnego lub umiarkowanego rzutu choroby potwierdzone badaniem klinicznym, endoskopowym oraz histologicznym (Skala Powella-Tucka, endoskopowa skala Barona);</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wynik w skali Powella-Tucka &gt;14 (ciężki rzut choroby) lub ≤3 pkt. (choroba nieaktywna);</li> <li>⊗ wynik w Barona ≤0 (choroba nieaktywna);</li> <li>⊗ stosowanie leków immunosupresyjnych;</li> <li>⊗ oporność na leczenie mesalazyną (wszyscy chorzy uprzednio otrzymywali przez 2 miesiące mesalazynę w dawce 3,2 g/dobę p.o. w skojarzeniu z mesalazyną w dawce 4 g/dobę podawaną miejscowo).</li> </ul>		
Dane demograficzne		
Parametr	Prednizolon 0,5 mg/kg mc	
Liczba chorych	10	
Wiek, średnia (SD) [lata]	39,8 (10,1)	
Mężczyźni, n (%)	6 (60,0)	
Podział WZJG na podstawie rozległości zmian w jelicie, n (%)	Zapalenie esicy	6 (60,0)
	Lewostronne WZJG	4 (40,0)
	Rozległe WZJG	0 (0,0)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [mies.]	44,5 (26,0)	
Wynik w skali Powella-Tucka na początku badania, średnia (SD)	10,9 (0,7)	
Wynik w skali Barona na początku badania, średnia (SD)	2,2 (0,4)	
Wcześniejsza terapia lekami steroidowymi, n (%)	6 (60,0)	
INTERWENCJA		

**Bossa 2008 [63]**

**Interwencja badana:** prednizolon w dawce 0,5 mg/kg mc p.o. na dobę przez 2 tygodnie, następnie dawkę stopniowo zmniejszano o 6 mg na tydzień.

**Leczenie podtrzymujące:** wszyscy chorzy utrzymywali przyjmowaną dotychczas terapię doustną mesalazyną.

**PUNKTY KOŃCOWE**

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ remisja kliniczna;
- ⊗ ocena aktywności choroby w skali Powella-Tucka;
- ⊗ remisja endoskopowa;
- ⊗ ocena zmian endoskopowych w skali Barona;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ wyniki dotyczące farmakokinetyki;
- ⊗ wyniki badań laboratoryjnych.

Źródło: opracowanie własne

**Löfberg 1996 [66]**

**METODYKA**

**Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, podwójnie maskowane, wieloośrodkowe,** (przedstawiono jedynie informacje dotyczące grupy z badania, w której interwencją był prednizolon. Dane dla pozostałych grup nie zostały przedstawione, ponieważ nie było to celem niniejszej analizy)

**Opis metody randomizacji:** tak, randomizacja blokowa o wielkości bloków 4, ze stratyfikacją przeprowadzoną według ośrodka badawczego;

**Zaślepienie:** tak;

**Opis metody zaślepienia:** leki podawano chorym w opakowaniach blistrowych. Chorzy przyjmowali leki rano (budezonid w postaci kapsułki oraz prednizolon w postaci tabletki placebo lub odwrotnie) oraz wieczorem (budezonid w postaci kapsułki lub placebo) przez 7 tygodni, następnie przez ostatnie 2 tygodnie przyjmowali jedynie poranną dawkę leków;

**Opis utraty chorych z badania:** w grupie badanej utracono łącznie 8 (21,1%) z 38 chorych, w tym 7 (18,4%) z powodu zaostrzenia objawów choroby oraz 1 (2,6%) chorego z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego (bezsennaść);

**Skala Jadad:** 5/5;

**Wyniki dla populacji ITT:** nie:

- ⊗ wyniki skuteczności dla grupy badanej przedstawiono dla 36 chorych;
- ⊗ wyniki dla bezpieczeństwa przedstawiono dla 38 lub 34 chorych;

**Klasyfikacja AOTMI:** IIA;

**Sponsor:** Astra Draco AB;

**Liczba ośrodków:** 9 (Szwecja);

**Okres obserwacji:** 9 tygodni;

**Analiza statystyczna:** p=0,05;

**Podejście do testowania hipotezy:** autorzy podali, że badanie miało charakter pilotażowy i jego celem nie było porównanie skuteczności prednizolonu i budezonidu.

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ wiek ≥18 lat;
- ⊗ rozpoznanie wrzodziejącego zapalenie jelita grubego w fazie łagodnego lub umiarkowanego rzutu choroby;
- ⊗ choroba obejmująca proksymalnie odcinek powyżej esicy potwierdzona podczas wstępnej kolonoskopii;
- ⊗ co najmniej 2 punkty w skali oceny aktywności endoskopowej w co najmniej 1 segmencie jelita grubego;
- ⊗ obecność krwi w stolcu oraz co najmniej 3 wypróżnienia na dobę przed rozpoczęciem badania (z wykluczeniem dnia przed wykonaniem kolonoskopii).

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ klinicznie istotna choroba wątroby;
- ⊗ cukrzyca;
- ⊗ nieleczone nadciśnienie tętnicze;
- ⊗ stosowanie antagonistów receptorów H<sub>2</sub> lub inhibitorów pompy protonowej lub glikokortykosteroidów innych niż doustne środki antykoncepcyjne w ciągu ostatnich 2 tygodni;
- ⊗ nadwrażliwość na glikokortykosteroidy;
- ⊗ ciąża;
- ⊗ karmienie piersią.
- ⊗ stosowanie terapii równoległej (z wyjątkiem doustnej sulfasalzyny, preparatów mesalazyny lub olsalazyny. W przypadku terapii jednym z wymienionych leków, należało utrzymać dawkę na stałym poziomie przez 2 tygodnie przed oraz w trakcie trwania badania).

**Dane demograficzne**

Parametr	Prednizolon 40 mg
Liczba chorych	38
Wiek, mediana (zakres) [lata]	34 (19; 71)

<b>Löfberg 1996 [66]</b>		
Mężczyźni, n (%)		21 (55,3)
Podział WZJG na podstawie rozległości zmian w jelicie, n (%)	Lewostronne WZJG	22 (57,9)
	Rozległe WZJG	16 (42,1)
Czas trwania choroby, mediana (zakres) [lata]		2,2 (0; 23)
Czas trwania obecnego rzutu, mediana (zakres) [dni]		43 (1; 100+)
Obecna terapia mesalazyną, n (%)		18 (47,4)
Dawka mesalazyny, mediana [g]		2,0
INTERWENCJA		
<p><b>Interwencja badana:</b> prednizolon w dawce 40 mg p.o. na dobę przez 2 tygodnie, następnie dawkę stopniowo zmniejszano o 5 mg na tydzień do 8. tygodnia (dawka dobową: 7,5 mg), w 9. tygodniu dawka dobową wynosiła 5 mg. Leczenie przerywano w przypadku poważnego pogorszenia stanu zdrowia, braku poprawy po 2 tygodniach leczenia, wystąpienia ciężkich komplikacji, zdarzeń niepożądanych lub ciąży.</p> <p><b>Leczenie skojarzone:</b> wszyscy chorzy utrzymywali wcześniejszą terapię doustną sulfasalazyną, preparatami mesalazyny lub olsalazyny.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> inne leki ważne dla zdrowia chorego podawano w zależności od decyzji badacza.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ remisja endoskopowa;</li> <li>⊗ remisja histologiczna;</li> <li>⊗ ocena zmian histologicznych w skali histologicznej;</li> <li>⊗ odpowiedź endoskopowa;</li> <li>⊗ ocena zmian endoskopowych w skali endoskopowej;</li> <li>⊗ gojenie błony śluzowej;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa</li> </ul> <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ brak.</li> </ul>		

Źródło: opracowanie własne

## 13.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela

87.

### Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Farkas 2014</i> [140]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Ford 2011</i> [141]	Niewłaściwa populacja	Przegląd dla populacji z łagodnym lub umiarkowanym rzutem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego dotyczył leczenia prednizolonem
<i>Stewart 2014</i> [142]	Niewłaściwa metodyka	Protokół do badania

Źródło: opracowanie własne

Tabela

88.

### Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Armuzzi 2004</i> [143]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji o postaci podawania metyloprednizolonu.
<i>Baars 2010</i> [144]	Niewłaściwa populacja	U 52% chorych zdiagnozowano rzut choroby o ciężkim nasileniu. Brak wyodrębnionych wyników dla populacji docelowej.
<i>Bresci 2007</i> [145]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy otrzymywali metyloprednizolon w postaci dożyłnej lub domięśniowej.
<i>Briggs 1972</i> [146]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło mniej niż 10 chorych z WZJG (N=4).
<i>Hamilton 1984</i> [147]	Niewłaściwa populacja	Choroba ograniczona do odbytnicy i esicy
<i>Hanai 2004</i> [148]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy otrzymywali metyloprednizolon w postaci dożyłnej lub doustnej, bez podziału wyników.
<i>Hawthorne 1993</i> [149]	Niewłaściwa populacja	U 17% chorych zdiagnozowano rzut choroby o ciężkim nasileniu. Brak wyodrębnionych wyników dla populacji docelowej.
<i>Honma 2005</i> [150]	Niewłaściwa populacja	U 35% chorych z grupy badanej zdiagnozowano rzut o ciężkim nasileniu. Brak wyodrębnionych wyników dla populacji docelowej.
<i>Kjeldsen 1993</i> [151]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne, obserwacyjne.
<i>Lechin 1985</i> [152]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych, u których zdiagnozowano rzut o ciężkim nasileniu.
<i>Madsen 2002</i> [153]	Niewłaściwa metodyka	Celem badania była ocena diagnostyki za pomocą obrazów MRI.
<i>Manosa 2011</i> [154]	Niewłaściwa populacja	U 78% chorych z grupy badanej zdiagnozowano rzut o ciężkim nasileniu. Brak wyodrębnionych wyników dla populacji docelowej.
<i>Nishioka 2005</i> [155]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji o postaci podawania prednizolonu.
<i>Ochsenkühn 2004</i> [156]	Niewłaściwa metodyka	W grupie badanej analizowano wyniki dla mniej niż 10 chorych (n=7).

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Panés 2000</i> [157]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy przyjmowali metyloprednizolon w postaci dożylniej.
<i>Sawada 2003</i> [158]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy przyjmowali prednizolon głównie w postaci dożylniej. Brak wyodrębnionych wyników dla chorych przyjmujących lek p.o.
<i>Sood 2002</i> [159]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych, u których zdiagnozowano rzut o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (średnia wartość AI=208 pkt).
<i>Thomas 1996</i> [160]	Niewłaściwa populacja	U 35% chorych w grupie badanej stwierdzono WZJG ograniczone do zapalenia odbytnicy. Populacja niespójna z badaniami dla budezonidu MMX <sup>®</sup> .
<i>Tominaga 2013</i> [161]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne, obserwacyjne.
<i>Yamamoto 2012</i> [162]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne, obserwacyjne.

Źródło: opracowanie własne

## Tabela

89.

### Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – IV etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Barreiro-De Acosta 2007</i> [164]	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie dotyczy występowania objawów pozajelitowych
<i>Bastida 2005</i> [165]	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie dotyczy toksycznego wpywu tiopuryn na wątrobę
<i>Bayless 1997</i> [166]	Niewłaściwa metodyka	Korespondencja
<i>Bernstein 2004</i> [167]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja w postaci abstraktu
<i>Buchman 2001</i> [168]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie pogładowe
<i>Curković 2013</i> [170]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Das 2010</i> [171]	Niewłaściwa populacja	Chorzy z zakażeniem <i>Clostridium difficile</i> , przyjmujący leki steroidowe z różnych wskazań
<i>Fedorak 2005</i> [172]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Felder 1991</i> [173]	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie nie oceniało ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych
<i>Freeman 2000</i> [174]	Niewłaściwa metodyka	Seria 4 przypadków
<i>Goldgraber 1957</i> [175]	Niewłaściwa metodyka	Korespondencja
<i>Ha 2014</i> [176]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie pogładowe
<i>Hoes 2009</i> [177]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny z metaanalizą badań - dla badań dotyczących IBD badania krótkoterminowe, z wyjątkiem jednego, w którym chorzy otrzymywali budezonid
<i>Huerta 2007</i> [178]	Niewłaściwa populacja	Chorzy przyjmujący leki steroidowe z różnych wskazań
<i>Iborra 2014</i> [179]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Jefferies 1967</i> [180]	Niewłaściwa populacja	Jeden chory na nieswoiste zapalenie jelit
<i>Johnson 2007</i> [181]	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie nie oceniało ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych



Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Kaerlev 2001 [182]</i>	Niewłaściwa metodyka	4 chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna
<i>Kappelman 2011 [183]</i>	Niewłaściwa populacja	Dzieci i młodzież
<i>Katz 2006 [184]</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie pogładowe
<i>Kristensen 2013 [185]</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie nie oceniało ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych
<i>Kristensen 2014 [186]</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie nie oceniało ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych
<i>Laaksonen 2010 [187]</i>	Niewłaściwa populacja	Wpływ terapii lekami steroidowymi na występowanie złamań kości oceniany dla chorych na różne choroby
<i>Loftus 2011 [188]</i>	Niewłaściwa populacja	Dzieci i młodzież
<i>Lopes 2008 [189]</i>	Niewłaściwa populacja	Dzieci i młodzież
<i>Makhzoum 2006 [190]</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla stosowania leków steroidowych, z których można byłoby wnioskować o ich wpływie na występowanie zdarzeń niepożądanych
<i>Markel 2008 [191]</i>	Niewłaściwa populacja	Dzieci i młodzież
<i>Matsuda 1999 [192]</i>	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku
<i>Myles 2011 [193]</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł pogładowy
<i>Nagata 2010 [194]</i>	Niewłaściwa populacja	Dzieci i młodzież
<i>Nguyen 2009 [195]</i>	Niewłaściwa metodyka	Korespondencja
<i>Nikfar 2011 [196]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny z metaanalizą badań dla infliksymabu w porównaniu z placebo lub lekami steroidowymi
<i>Park 2010 [197]</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja w języku chińskim
<i>Scribano 2008 [198]</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie pogładowe
<i>Semeao 1999 [199]</i>	Niewłaściwa populacja	Dzieci i młodzież
<i>Stockbrügger 2002 [200]</i>	Niewłaściwa metodyka	Opis chorych biorących udział w badaniu <i>Schoon 2005</i>
<i>Targownik 2013a [201]</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie pogładowe
<i>Tursi 2007 [202]</i>	Niewłaściwa metodyka	Korespondencja
<i>Veereman-Wauters 2012 [203]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Veroux 2007 [204]</i>	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku
<i>Vestergaard 2002 [205]</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla stosowania leków steroidowych

Źródło: opracowanie własne

## 13.9. Skale oceny jakości badań

**Tabela**  
**Kryteria Cook**

90.

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

**Tabela**  
**Ocena jakości danych wg skali Jadad**

91.

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania i okresu obserwacji?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela**  
**Ocena jakości danych wg skali NICE**

92.

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela** **93.**  
**Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych**

**SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADAŃ KAHORTOWE**

Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

**Dobór próby**

1) Reprezentatywność kohorty narażonej

- w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego \_\_\_\_\_ (proszę wypisać w danej społeczności \*
- w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego \_\_\_\_\_ w danej społeczności \*
- określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)
- nie określono metody doboru kohorty

2) Dobór kohorty bez narażenia

- z tej samej co narażona kohorta \*
- z innego środowiska (z innej populacji)
- nie określono metody doboru kohorty bez narażenia

3) Stwierdzenie narażenia

- dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) \*
- ustrukturyzowany wywiad \*
- raportowane przez chorego w formie pisemnej
- nie określono

4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania

- tak \*
- nie

**Porównywalność**

1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy

- w badaniu uwzględniono \_\_\_\_\_ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik) \*

- b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika) \*

**Punkt końcowy**

1) Ocena wystąpienia punktu końcowego

- a) niezależna ocena z zaślepieniem \*
- b) odwołanie do dokumentacji \*
- c) raportowane przez chorego
- d) nie określono

2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?

- a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego) \*
- b) nie

3) Poprawność obserwacji kohort

- a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych \*
- b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > \_\_\_\_ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych \*
- c) < \_\_\_\_% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych
- d) nie określono

**Tabela**

94.

**Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE**

<b>Rodzaj badania:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– badanie z randomizacją = jakość wysoka</li> <li>– badanie obserwacyjne = jakość niska</li> <li>– jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska</li> </ul>
<b>Czynniki obniżające jakość danych:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania</li> <li>– ważna niezgodność wyników (–1)</li> <li>– umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych</li> <li>– nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1)</li> <li>– duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)</li> </ul>
<b>Czynniki zwiększające jakość danych:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne &gt;2 (albo &lt;0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników <math>\geq 2</math> badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1)</li> <li>– bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne &gt;5 (albo &lt;0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2)</li> <li>– wykazanie zależności efektu od dawki (+1)</li> <li>– wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)</li> </ul>

**Tabela**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

**95.**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją <sup>2</sup>
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup>
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest <sup>4</sup>
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest <sup>5</sup>
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

<sup>1</sup> Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

<sup>2</sup> Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT;

<sup>4</sup> Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

<sup>5</sup> Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

## 14. Spis tabel

Tabela 1 Nasilenie rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego według poszczególnych skal.....	27
Tabela 2 Skala Powella-Tucka .....	28
Tabela 3 Skala Southerlanda (UCDAI) .....	29
Tabela 4 Skala aktywności klinicznej (CAI).....	30
Tabela 5. Skala Barona .....	31
Tabela 6. Endoskopowy Indeks Rachmilewicza .....	31
Tabela 7. Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego w indukcji remisji rzutu o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu .....	34
Tabela 8. Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w indukcji remisji rzutu o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu .....	40
Tabela 9. Podsumowanie polskich rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w indukcji remisji rzutu o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu .....	44
Tabela 10. Szczegóły dotyczące finansowania prednizolonu, prednizonu i metyloprednizolonu ze środków publicznych w Polsce .....	58
Tabela 11. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje .....	81
Tabela 12. Metodyka badań włączonych do analizy .....	89
Tabela 13. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych dotyczących skuteczności włączonych do analizy na podstawie badań <i>CORE I, CORE II, D’Haens 2010, Baron 1962, Lennard-Jones 1960, Truelove 1960,</i>	

---

<i>Van Assche 2015, Guslandi 1998, Bossa 2008, Rhodes 2008 oraz Lofberg 1996</i> .....	97
Tabela 14. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa włączonych do analizy na podstawie badań <i>CORE I, CORE II, D’Haens 2010, Baron 1962, Lennard-Jones 1960, Guslandi 1998, Bossa 2008, Rhodes 2008, Lofberg 1996</i> oraz badań włączonych do analizy długookresowego profilu bezpieczeństwa .....	103
Tabela 15. Porównanie cech populacji uczestników badań <i>CORE I i CORE II</i> .....	107
Tabela 16. Uzyskanie remisji całkowitej w grupach kontrolnych na podstawie badań <i>CORE I i CORE II</i> .....	108
Tabela 17. Odpowiedź kliniczna w grupach kontrolnych na podstawie badań <i>CORE I i CORE II</i> .....	109
Tabela 18. Odpowiedź endoskopowa w grupach kontrolnych na podstawie badań <i>CORE I i CORE II</i> .....	109
Tabela 19. Gojenie błony śluzowej w grupach kontrolnych na podstawie badań <i>CORE I i CORE II</i> .....	109
Tabela 20. Ustąpienie objawów w grupach kontrolnych na podstawie badań <i>CORE I i CORE II</i> .....	109
Tabela 21. Częstość występowania działań niepożądanych w grupach kontrolnych na podstawie badań <i>CORE I i CORE II</i> .....	110
Tabela 22. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupach kontrolnych na podstawie badań <i>CORE I i CORE II</i> .....	110
Tabela 23. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specyficznych dla glikokortykosteroidów w grupach kontrolnych na podstawie badań <i>CORE I i CORE II</i> .....	111
Tabela 24. Uzyskanie remisji na podstawie badań <i>CORE I i CORE II</i> .....	115

---

---

Tabela 25. Odpowiedź kliniczna na podstawie badań <i>CORE I</i> i <i>CORE II</i> .....	116
Tabela 26. Odpowiedź endoskopowa na podstawie badań <i>CORE I</i> i <i>CORE II</i> .....	117
Tabela 27. Gojenie błony śluzowej na podstawie badań <i>CORE I</i> i <i>CORE II</i> .....	117
Tabela 28. Ustąpienie objawów na podstawie badań <i>CORE I</i> i <i>CORE II</i> .....	118
Tabela 29. Remisja na podstawie badania <i>Baron 1962</i> oraz <i>Lennard-Jones 1960</i> .....	119
Tabela 30. Redukcja nasilenia objawów na podstawie badania <i>Baron 1962</i> oraz <i>Lennard-Jones 1960</i> .....	120
Tabela 31. Brak zmian w ocenie nasilenia objawów choroby na podstawie badania <i>Baron 1962</i> oraz <i>Lennard-Jones 1960</i> .....	121
Tabela 32. Nasilenie objawów choroby na podstawie badania <i>Baron 1962</i> .....	121
Tabela 33. Remisja na podstawie badania <i>Truelove 1960</i> .....	122
Tabela 34. Remisja lub redukcja wyniku w skali CAI na podstawie badania <i>D'Haens 2010</i> .....	123
Tabela 35. Ocena aktywności choroby w skali CAI na podstawie badania <i>D'Haens 2010</i> ..	124
Tabela 36. Ocena w skali zmian endoskopowych opisaney przez Rachmielwita na podstawie badania <i>D'Haens 2010</i> .....	124
Tabela 37. Wynik w skali zmian histologicznych opisaney przez Saverymuttua na podstawie badania <i>D'Haens 2010</i> .....	125
Tabela 38. Odpowiedź kliniczna na podstawie badania <i>D'Haens 2010</i> .....	125
Tabela 39. Brak zmian lub nasilenie objawów choroby na podstawie badania <i>D'Haens 2010</i> .....	126
Tabela 40. Remisja na podstawie badania <i>Guslandi 1998</i> .....	127
Tabela 41. Remisja kliniczna na podstawie badania <i>Van Assche 2015</i> .....	127

---



---

Tabela 42. Remisja w skali endoskopowej na podstawie badania <i>Van Assche 2015</i> .....	127
Tabela 43. Odpowiedź na leczenie na podstawie badania <i>Van Assche 2015</i> .....	128
Tabela 44. Wynik w skali endoskopowej na podstawie badania <i>Van Assche 2015</i> .....	128
Tabela 45. Wynik w skali DAI i CAI na podstawie badania <i>Van Assche 2015</i> .....	129
Tabela 46. Zawartość krwi w stolcu na podstawie badania <i>Van Assche 2015</i> .....	129
Tabela 47. Remisja kliniczna na podstawie badania <i>Bossa 2008</i> oraz <i>Rhodes 2008</i> .....	131
Tabela 48. Ocena aktywności choroby w skali Powella-Tucka na podstawie badania <i>Bossa 2008</i> oraz <i>Rhodes 2008</i> .....	131
Tabela 49. Remisja endoskopowa na podstawie badania <i>Bossa 2008</i> oraz <i>Lofberg 1996</i> .	132
Tabela 50. Remisja histologiczna na podstawie badania <i>Lofberg 1996</i> .....	132
Tabela 51. Ocena zmian histologicznych w skali histologicznej na podstawie badania <i>Lofberg 1996</i> .....	133
Tabela 52. Remisja lub poprawa stanu zdrowia w ocenie lekarza na podstawie badania <i>Rhodes 2008</i> .....	133
Tabela 53. Odpowiedź endoskopowa na podstawie badania <i>Lofberg 1996</i> .....	134
Tabela 54. Ocena zmian endoskopowych w skali endoskopowej na podstawie badania <i>Bossa 2008</i> oraz <i>Lofberg 1996</i> .....	134
Tabela 55. Niepowodzenie leczenia na podstawie badania <i>Rhodes 2008</i> .....	135
Tabela 56. Gojenie błony śluzowej na podstawie badania <i>Rhodes 2008</i> oraz <i>Lofberg 1996</i> .....	135
Tabela 57. Nasilenie objawów choroby w skali VAS według oceny chorego na podstawie badania <i>Rhodes 2008</i> .....	136
Tabela 58. Podsumowanie skuteczności dla porównania budezonidu MMX <sup>®</sup> względem placebo .....	139

---

---

Tabela 59. Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badań <i>CORE I</i> i <i>CORE II</i> .....	145
Tabela 60. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań <i>CORE I</i> i <i>CORE II</i> .....	146
Tabela 61. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>Baron 1962</i> oraz <i>Lennard-Jones 1960</i> .....	150
Tabela 62. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>D’Heans 2010</i> .....	152
Tabela 63. Częstość występowania zaburzeń w wynikach diagnostycznych na podstawie badania <i>D’Heans 2010</i> .....	153
Tabela 64. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>Guslandi 1998</i> .....	154
Tabela 65. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specyficznych dla glikokortykosteroidów na podstawie badania <i>Van Assche 2015</i> .....	154
Tabela 66. Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania <i>Rhodes 2008</i> .....	156
Tabela 67. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>Bossa 2008</i> .....	156
Tabela 68. Nasilenie zdarzeń niepożądanych specyficznych dla glikokortykosteroidów w skali VAS według oceny chorego na podstawie badania <i>Rhodes 2008</i> .....	157
Tabela 69. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specyficznych dla glikokortykosteroidów na podstawie badania <i>Rhodes 2008</i> .....	158
Tabela 70. Zmiany gęstości mineralnej kości na podstawie badań <i>Abraham 2014</i> , <i>Azzopardi 2013</i> , <i>Bartram 2006</i> , <i>Bernstein 2003</i> , <i>Boubaker 2003</i> , <i>Compston 1987</i> , <i>Cravo 2010</i> , <i>Dear 2001</i> , <i>Dinca 1999</i> , <i>Ezzat 2010</i> , <i>Frei 2006</i> , <i>Habtezion 2002</i> , <i>Heugenberg 2001</i> , <i>Hilmi 2013</i> , <i>Jahnsen 2004</i> , <i>Jahnsen 1997</i> , <i>Khan 2013</i> , <i>Kim 2013</i> , <i>Koczka 2012</i> , <i>Koutroubakis 2011</i> , <i>Kusunoki 1992</i> , <i>Loftus</i>	

---

---

<p>2003, Loftus 2002, Miznerova 2013, Pigot 1992, Robinson 1998, Schoon 2005, Schulte 1999, Siffledeen 2004, Silvennoinen 1995, Staun 1997, Targownik 2013b, Tsironi 2008, Uchida 2006, Vahedi 2009, Van Staa 2003, Vestergaard 2000 i Wada 2015.....</p>	162
<p>Tabela 71. Zakażenia na podstawie badań Akerkar 1997, Brassard 2014, Gupta 2006, Kaneko 2011, Long 2013a, Long 2013b, Long 2013c, Marehbian 2009, Naganuma 2013, Schneeweiss 2009, Toruner 2008, Winthrop 2013 i Yi 2013 .....</p>	194
<p>Tabela 72. Zaburzenia psychiczne na podstawie badań Akerkar 1997, Ananthkrishnan 2013, Kusunoki 1992, Long 2014, Marehbian 2009 i Schoon 2005.....</p>	204
<p>Tabela 73. Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego i układu chłonnego na podstawie badań Akerkar 1997, Higgins 2015, Kusunoki 1992, Rungoe 2013, Uchida 2006 i Walker 1997 .....</p>	210
<p>Tabela 74. Inne zdarzenia niepożądane na podstawie badań Agrawal 2005, Akerkar 1997, Cross 2008, Ha 2015, Hutfless 2008, Kusunoki 1992, Marehbian 2009, Pooran 2003, Rubin 2013, Schoon 2005, Sourianarayanane 2013, Uchida 2006, Walker 1997.....</p>	216
<p>Tabela 75. Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badań CORE I, CORE II, Baron 1962 i Lennard-Jones 1960.....</p>	229
<p>Tabela 76. Podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania budezonidu MMX<sup>®</sup> względem placebo .....</p>	231
<p>Tabela 77. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem Cortiment<sup>®</sup>MMX<sup>®</sup> .....</p>	241
<p>Tabela 78. Wyniki dotyczące skuteczności B-MMX<sup>®</sup> na podstawie badania NCT01100112 (dane NIH) .....</p>	306
<p>Tabela 79. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa B-MMX<sup>®</sup> na podstawie badania NCT01100112 (dane NIH) .....</p>	306

---

---

Tabela 80 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla budezonidu MMX <sup>®</sup> w dawce 9 mg w populacji docelowej.....	308
Tabela 81. Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> ...	309
Tabela 82. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap .....	311
Tabela 83. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap .....	311
Tabela 84. Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – IV etap .....	312
Tabela 85. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....	314
Tabela 86. Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących stosowania budezonidu MMX <sup>®</sup> u chorych z łagodnym lub umiarkowanym rzutem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.....	315
Tabela 87. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap.....	342
Tabela 88. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap.....	342
Tabela 89. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – IV etap .....	343
Tabela 90. Kryteria Cook.....	345
Tabela 91. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	345
Tabela 92. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	345
Tabela 93. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych .....	346
Tabela 94. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	347
Tabela 95. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii <sup>1</sup> .....	348

---

## 15. Spis rysunków

Rysunek 1. Rodzaje wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w zależności od rozległości zmian .....	22
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap .....	63
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap .....	69
Rysunek 4. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – III etap .....	74
Rysunek 5. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – IV etap .....	79
Rysunek 6. Schemat oszacowań profilu bezpieczeństwa budezonidu MMX <sup>®</sup> i prednizonu na podstawie danych dotyczących biodostępności .....	226
Rysunek 7. Remisja – populacja mITT (parametr OR).....	252
Rysunek 8. Remisja – populacja mITT (parametr RD).....	252
Rysunek 9. Remisja – populacja ITT (parametr OR) .....	252
Rysunek 10. Remisja – populacja ITT (parametr RD).....	253
Rysunek 11. Odpowiedź kliniczna – populacja mITT (parametr OR) .....	253
Rysunek 12. Odpowiedź kliniczna – populacja mITT (parametr RD) .....	253
Rysunek 13. Odpowiedź endoskopowa – populacja mITT (parametr OR).....	253
Rysunek 14. Odpowiedź endoskopowa – populacja mITT (parametr RD) .....	254
Rysunek 15. Gojenie błony śluzowej – populacja mITT (parametr OR) .....	254
Rysunek 16. Gojenie błony śluzowej – populacja mITT (parametr RD) .....	254

---

Rysunek 17. Ustąpienie objawów – populacja mITT (parametr OR) .....	254
Rysunek 18. Ustąpienie objawów – populacja mITT (parametr RD) .....	255
Rysunek 19. Działania niepożądane ogółem (parametr OR) .....	255
Rysunek 20. Działania niepożądane ogółem (parametr RD).....	255
Rysunek 21. Ciężkie działania niepożądane ogółem (parametr PetoOR) .....	255
Rysunek 22. Ciężkie działania niepożądane ogółem (parametr RD).....	256
Rysunek 23. Zdarzenia niepożądane ogółem (parametr OR) .....	256
Rysunek 24. Zdarzenia niepożądane ogółem (parametr RD) .....	256
Rysunek 25. Zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu (parametr OR).....	256
Rysunek 26. Zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu (parametr RD).....	257
Rysunek 27. Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu (parametr OR) .....	257
Rysunek 28. Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu (parametr RD) .....	257
Rysunek 29. Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu (parametr OR) .....	257
Rysunek 30. Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu (parametr RD) .....	258
Rysunek 31. Ciężkie zdarzenia niepożądane (parametr OR).....	258
Rysunek 32. Ciężkie zdarzenia niepożądane (parametr RD).....	258
Rysunek 33. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (parametr OR).258	
Rysunek 34. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (parametr RD).259	
Rysunek 35. Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (parametr OR).....	259
Rysunek 36. Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (parametr RD).....	259

---

---

Rysunek 37. Ból głowy (parametr OR) .....	259
Rysunek 38. Ból głowy (parametr RD).....	260
Rysunek 39. WZJG (parametr OR).....	260
Rysunek 40. WZJG (parametr RD).....	260
Rysunek 41. Nudności (parametr OR).....	260
Rysunek 42. Nudności (parametr RD).....	261
Rysunek 43. Ból brzucha (parametr OR).....	261
Rysunek 44. Ból brzucha (parametr RD) .....	261
Rysunek 45. Gazy jelitowe (parametr OR).....	261
Rysunek 46. Gazy jelitowe (parametr RD).....	262
Rysunek 47. Zdarzenia niepożądane specyficzne dla glikokortykosteroidów ogółem (parametr OR).....	262
Rysunek 48. Zdarzenia niepożądane specyficzne dla glikokortykosteroidów ogółem (parametr RD).....	262
Rysunek 49. Hirsutyzm (parametr RD) .....	263
Rysunek 50. Zatrzymanie płynów (parametr OR) .....	263
Rysunek 51. Zatrzymanie płynów (parametr PetoOR).....	263
Rysunek 52. Zatrzymanie płynów (parametr RD) .....	263
Rysunek 53. Bezsennaść (parametr OR) .....	264
Rysunek 54. Bezsennaść (parametr RD).....	264
Rysunek 55. Zaburzenia snu (parametr OR) .....	264
Rysunek 56. Zaburzenia snu (parametr RD) .....	264

---

---

Rysunek 57. Zmiany nastroju (parametr OR) .....	265
Rysunek 58. Zmiany nastroju (parametr RD).....	265
Rysunek 59. Twarz księżycowata (parametr OR).....	265
Rysunek 60. Twarz księżycowata (parametr PetoOR).....	265
Rysunek 61. Twarz księżycowata (parametr RD) .....	266
Rysunek 62. Zaczerwienienie skóry (parametr PetoOR) .....	266
Rysunek 63. Zaczerwienienie skóry (parametr RD).....	266
Rysunek 64. Trądzik (parametr OR).....	266
Rysunek 65. Trądzik (parametr RD) .....	267

---



## 16. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009
2. Andus T., Gross V., Caesar I. i in., *Replacement of conventional glucocorticoids by oral pH-modified release budesonide in active and inactive Crohn's disease: results of an open, prospective, multicenter trial*. Dig Dis Sci. 2003; 48 (2): 373-8.
3. Barylski M., *Wrzodziejące zapalenie jelita grubego*. [http://jelita.org.pl/images/upload/Astellas/WZJG\\_poprawka.pdf](http://jelita.org.pl/images/upload/Astellas/WZJG_poprawka.pdf) (data dostępu: 21.05.2015 r.)
4. Brunton LL., Laza JS., Parker KL. *Farmakologia Goodmana & Gilmana t.2*. Czelej, 2008; str. 1078
5. Buchner A., Iwańczak F., *Etiopatogeneza wrzodziejącego zapalenia jelita grubego*, Nowa Pediatria 3/2002, s. 174-178
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cortiment<sup>®MMX</sup>, zatwierdzona 23.01.2015 r., dostarczona przez Zamawiającego
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Encortolon<sup>®</sup>, [leki.urpl.gov.pl/files/Encortolon5mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Encortolon5mg.pdf) (data dostępu 21.05.2015 r.)
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton<sup>®</sup>, [leki.urpl.gov.pl/files/Encorton1\\_5\\_10\\_20.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Encorton1_5_10_20.pdf) (data dostępu 21.05.2015 r.)
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Entocort<sup>®</sup> [http://leki.urpl.gov.pl/files/Entocort\\_kaps\\_3mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Entocort_kaps_3mg.pdf)(data dostępu 21.05.2015 r.)
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Meprelon<sup>®</sup>, [http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2012-01-11\\_SmPC\\_PL\\_Meprelon\\_250&1000mg\\_final\\_01.2012.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2012-01-11_SmPC_PL_Meprelon_250&1000mg_final_01.2012.pdf). (data dostępu 21.05.2015 r.)
11. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)
12. Cook D.J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
13. D'Haens G., Sandborn W.J., Feagan B.G. i in. *A Review of Activity Indices and Efficacy End Points for Clinical Trials of Medical Therapy in Adults With Ulcerative Colitis*. Gastroenterologu 2007, 132: 763-786

14. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490
15. Gurwitz J.H., Bohn R.L., Glynn R.J. i in., *Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy*. Arch Intern Med. 1994; 154 (1): 97-101.
16. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org) (data dostępu 21.05.2015 r.)
17. Huscher D., Thiele K., Gromnica-Ihle E. i in., *Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects*. Ann Rheum Dis 2009; 68: 1119–1124.
18. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
19. Lichtenstein G., Rutgeerts P., *Importance of mucosal healing in ulcerative colitis*, Inflamm Bowel Dis 2010, 16: 338-346
20. Liu D., Ahmet A., Ward L. i in., *A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy*. Allergy Asthma Clin Immunol. 2013; 9 (1): 30.
21. Loftus E., Silverstein M., Sandborn W. i in., *Ulcerative colitis in Olmstead county, Minnesota, 1940-1993: Incidence, prevalence and survival*. Gut 2000;46:336-43.
22. Medycyna Praktyczna, <http://gastrologia.mp.pl/choroby/jelitogrube/show.html?id=65244> (data dostępu 21.05.2015 r.)
23. Medycyna Praktyczna, [http://indeks.mp.pl/find.php?kind=atc&id=A07EA\\_](http://indeks.mp.pl/find.php?kind=atc&id=A07EA_) (data dostępu 21.05.2015 r.)
24. Medycyna Praktyczna, <http://www.mp.pl/bol/wytyczne/show.html?id=91404> (data dostępu: 21.05.2015 r.)
25. Nicholls A, Harris-Collazo R, Huang M i in. *Bioavailability profile of Uceris<sup>®</sup> MMX<sup>®</sup> extended-release tablets compared with Entocort EC capsules in healthy volunteers*. J Int Med Res. 2013;41(2):386-94.
26. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r.

- 
27. Pawełka D., Bednarz W., *Współczesne poglądy na etiopatogenezę i leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego*, Gastroenterologia Polska 2009, 16 (6): 465-469
  28. Polińska B., Matowicka-Karna J., Kemon H., *Cytokiny w nieswoistych zapalnych chorobach jelit*, Postępy higieny i medycyny doświadczalnej 2009, 63: 389-394
  29. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu 21.05.2015 r.)
  30. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, [http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix\\_04\\_qualityofcase\\_series\\_form\\_preop.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf) (data dostępu 21.05.2015 r.)
  31. RECIST, Perceptive Informatics, Version *Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools*, <http://www.recist.com/recist-comparative/01.html> (data dostępu 21.05.2015 r.)
  32. Rubin D.T., Cohen R.D., Sandborn W.J. i in. *Budesonide MMX<sup>®</sup> 9 mg for Inducing Remission in Patients With Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis Not Adequately Controlled With Oral 5-ASAs*. [abstract no. O-001]. *Inflamm Bowel Dis*. 2014, 20 (Suppl 1).
  33. Stuck A.E., Minder C.E., Frey F.J., *Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids*. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 954–63.
  34. Szczeklik A., *Choroby wewnętrzne 2012*, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2012, 927-933
  35. Travis S.P.L., Higgins P.D.R., Orchard T. i in. *Review article: defining remission in ulcerative colitis*. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 113–124
  36. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
  37. Walsh L.J., Wong C.A., Osborne J. i in., *Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease*. *Thorax* 2001; 56: 279–284
  38. Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*, [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/nosgen.pdf](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf) (data dostępu 21.05.2015 r.)
-

---

## Wytyczne i rekomendacje

39. ACG 2010, Kornbluth A., Sacher D. and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology, *Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee, The American Journal of Gastroenterology* 2010, 105: 500-523
40. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *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*  
[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/025/ORP/U\\_31\\_499\\_131021\\_opinia\\_285\\_Sulfasalazyna\\_budezonid\\_tioguanina\\_off\\_label.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/025/ORP/U_31_499_131021_opinia_285_Sulfasalazyna_budezonid_tioguanina_off_label.pdf) (data dostępu: 21.05.2015 r.)
41. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Opinia Rady Przejrzystości nr 311/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizolon, prednizon, sulfasalazyna i takrolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego*,  
[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/025/ORP/U\\_35\\_544\\_131118\\_opinia\\_311\\_autoimmunizacyjne\\_dalsza\\_ref\\_off-label.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/025/ORP/U_35_544_131118_opinia_311_autoimmunizacyjne_dalsza_ref_off-label.pdf) (data dostępu: 21.05.2015 r.)
42. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacja Prezesa AOTM nr 135/2013 z dnia 30 września 2013 roku, w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Mutaflor<sup>®</sup>, 2,5-25x109 KBE Escherichia coli (szczep Nissle 1917) we wskazaniach: zapalenie jelita grubego, celiakia, alergia pokarmowa*,  
[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/215/REK/RP\\_135\\_2013\\_Mutaflor.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/215/REK/RP_135_2013_Mutaflor.pdf) (data dostępu: 21.05.2015 r.)
43. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacja Prezesa AOTM nr 173/2013 z dnia 9 grudnia 2013 roku, w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Uceris<sup>®</sup> (budesonide) we wskazaniach: leczenie chorych na wrzodziejące*
-

- 
- zapalenie jelita grubego, leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna*, [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/292/REK/RP\\_173\\_2013\\_Uceris.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/292/REK/RP_173_2013_Uceris.pdf) (data dostępu: 21.05.2015 r.)
44. BSG 2011, Mowat C., Cole A., Windsor A. i in., *Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults*, Gut 2011, [http://www.bsg.org.uk/images/stories/docs/clinical/guidelines/ibd/ibd\\_2011.pdf](http://www.bsg.org.uk/images/stories/docs/clinical/guidelines/ibd/ibd_2011.pdf) (data dostępu: 21.05.2015 r.)
45. Committee to Evaluate Drugs, *Recommendations and Reasons, Mesalamine (5-aminosalicylic acid, 5-ASA), 1,2 g delayed and extended release tablet*, B/60 (CIP code: 378 689-2) June 2010, <http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/ced/pdf/mezavant.pdf> (data dostępu: 21.05.2015 r.)
46. ECCO 2012, Dignass A., Lindsay J, Sturm A. i in., *Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management*, Journal of Crohn's and Colitis 2012, 6, 991–1030
47. Eder P., Łodyga M., Łykowska-Szuber L. i in., *Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego*, Prz Gastroenterol 2013, 8 (1): 1-20
48. Haute Autorite de Sante, *Transparency Committee opinion, 20 october 2010, Mezavant LP<sup>®</sup> 1200 mg, prolonged-release gastro-resistant tablets* [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/mezavant\\_ct\\_8220.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/mezavant_ct_8220.pdf) (data dostępu: 21.05.2015 r.)
49. NICE 2013, *Ulcerative colitis – management in adults, children and young people, NICE clinical guideline 166*, Issued: June 2013, <http://www.nice.org.uk/guidance/cg166/resources/guidance-ulcerative-colitis-pdf> (data dostępu: 21.05.2015 r.)
50. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *Public Summary Document, Budesonide, foam enema, 2 mg, Budenofalk<sup>®</sup>*, July 2013, <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/budesonide-psd-07-2013.pdf> (data dostępu: 21.05.2015 r.)
-

- 
51. Scottish Medicines Consortium, *Beclometasone dipropionate 5 mg tablets (Clipper<sup>®</sup>)*, No: 166/05, 8 April 2005, Issued August 2007, [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/beclometasone\\_dipropionate\\_\\_Clipper\\_\\_FINAL\\_\\_Amended\\_310807\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/beclometasone_dipropionate__Clipper__FINAL__Amended_310807_for_website.pdf) (data dostępu: 21.05.2015 r.)
52. Scottish Medicines Consortium, *Budesonid 2 mg rectal foam (Budenofalk<sup>®</sup>)*, Product update No: 409/07, 7 September 2007, [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/409\\_07\\_budesonide\\_Budenofalk\\_Abb\\_Sept07.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/409_07_budesonide_Budenofalk_Abb_Sept07.pdf) (data dostępu: 21.05.2015 r.)
53. Scottish Medicines Consortium, *Mesalazine 1200 mg gastro-resistant prolonged release tablet (Mezavant XL<sup>®</sup>)*, Product update, No: 445/08, 11 february 2008, [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/mesalazine\\_\\_Mezavant\\_XL\\_\\_Abbreviated\\_FINAL\\_Feb\\_2008.doc\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/mesalazine__Mezavant_XL__Abbreviated_FINAL_Feb_2008.doc_for_website.pdf) (data dostępu: 21.05.2015 r.)
54. Scottish Medicines Consortium, *Mesalazine modified release tablets 800 mg (Asacol)*, Product update No: 223/05, 9 December 2005 (Issued January 2008), [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/mesalazine\\_Asacol\\_mild\\_\\_UC\\_\\_Abbreviated\\_\\_Dec\\_05\\_FINAL\\_\\_Amended\\_21.01.08\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/mesalazine_Asacol_mild__UC__Abbreviated__Dec_05_FINAL__Amended_21.01.08_for_website.pdf) (data dostępu: 21.05.2015 r.)
55. WGO 2009, Bernstein C., Fried M., Krabshuis J i in., *Inflammatory bowel disease: a global perspective*, June 2009, [http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/21\\_inflammatory\\_bowel\\_disease.pdf](http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/21_inflammatory_bowel_disease.pdf) (data dostępu: 21.05.2015 r.)

#### **Badania włączone do analizy:**

##### **Etap I:**

56. De Cassan C., Fiorino G., Danese S., *Second-generation corticosteroids for the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis: More effective and less side effects?*, Digestive Diseases 2012, 30(4): 368-375
57. Prantera C., Marconi S., *Glucocorticosteroids in the treatment of inflammatory bowel disease and approaches to minimizing systemic activity*, Therap Adv Gastroenterol 2013, 6(2): 137-56
58. Sherlock M. E., Seow C. H., Steinhart A. H., Griffiths A.M., *Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis*, Cochrane Database of Systematic Reviews 2010. 2: CD007698
-

---

**Etap II:**

59. D'Haens G. R., Kovács Á., Vergauwe P. i in., *Clinical trial: Preliminary efficacy and safety study of a new Budesonide<sup>MMX</sup> 9 mg extended-release tablets in patients with active left-side ulcerative colitis*, Journal of Crohn's and Colitis 2010, 4: 153-160
60. Sandborn W. J., Travis S., Moro L. i in. *Once-Daily Budesonide<sup>MMX</sup> Extended-Release Tablets Induce Remission in Patients With Mild to Moderate Ulcerative Colitis: Results From the CORE I Study*, Gastroenterology 2012, 143: 1218-1226
61. Travis S. P. L., Denese S., Kupcinkas L. i in., *Once-daily budesonide<sup>MMX</sup> in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomized CORE II study*, Gut. 2014, 63 (3): 433-41

**Etap III:**

62. Baron J. H., Connell A. M., Kanaghinis T. G. i in., *Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone*, British medical journal 1962, 2 (5302): 441-3
  63. Bossa F., Latiano A., Rossi L. i in. *Erythrocyte-Mediated Delivery of Dexamethasone in Patients With Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis, Refractory to Mesalamine: A Randomized, Controlled Study*, Am J Gastroenterol 2008, 103: 2509–2516
  64. Guslandi M., Tittobello A., *Outcome of ulcerative colitis after treatment with transdermal nicotine*, European journal of gastroenterology & hepatology 1998, 10(6): 513-5
  65. Lennard-Jones J. E., Longmore A. J., Newell A. C. i in., *An assessment of prednisone, salazopyrin, and topical hydrocortisone hemisuccinate used as out-patient treatment for ulcerative colitis*, Gut. 1960, 1:217-22
  66. Löfberg R., Danielsson Å., Suhr O. i in., *Oral Budesonide Versus Prednisolone in Patients With Active Extensive and Left-Side Ulcerative Colitis*, Gastroenterology 1996, 110:1713–1718
  67. Rhodes J. M., Robinson R., Beales I. i in., *Clinical trial: oral prednisolone metasulfobenzoate (Predocol) vs. oral prednisolone for active ulcerative colitis*, Alimentary pharmacology & therapeutics 2008, 27 (3): 228-40
  68. Truelove S.C., *Systemic and local corticosteroid therapy in ulcerative colitis*, British medical journal 1960, 1 (5171): 464-7
-

69. Van Assche G., Manguso F., Zibellini M. i in. *Oral prolonged release beclomethasone dipropionate and prednisone in the treatment of active ulcerative colitis: results from a double-blind, randomized, parallel group study.* Am J Gastroenterol. 2015,110 (5): 708-15.

**Etap IV:**

70. Abraham B.P., Prasad P., Malaty H.M., *Vitamin D deficiency and corticosteroid use are risk factors for low bone mineral density in inflammatory bowel disease patients,* Digestive Diseases and Sciences 2014, 59(8): 1878-1884
71. Agrawal A., Durrani S., Leiper K. i in., *Effect of systemic corticosteroid therapy on risk for intra-abdominal or pelvic abscess in non-operated Crohn's disease,* Clinical Gastroenterology and Hepatology 2005, 3(12): 1215-1220
72. Akerkar G.A., Peppercorn M.A., Hamel M.B., Parker R.A., *Corticosteroid-associated complications in elderly Crohn's disease patients,* American Journal of Gastroenterology 1997, 92(3): 461-464
73. Ananthkrishnan A.N., Long M.D., Martin C.F. i in., *Sleep disturbance and risk of active disease in patients with crohn's disease and ulcerative colitis,* Clinical Gastroenterology and Hepatology 2013, 11(8): 965-971
74. Azzopardi N., Ellul P., *Risk factors for osteoporosis in Crohn's Disease: Infliximab, corticosteroids, body mass index, and age of onset,* Inflammatory Bowel Diseases 2013, 19(6): 1173-1178
75. Bartram S.A., Peaston R.T., Rawlings D.J. i in., *Multifactorial analysis of risk factors for reduced bone mineral density in patients with Crohn's disease,* World Journal of Gastroenterology 2006, 12(35): 5680-5686
76. Bernstein C.N., Blanchard J.F., Metge C., Yogendran M. *The Association Between Corticosteroid Use and Development of Fractures Among IBD Patients in a Population-Based Database.* The American Journal Of Gastroenterology, 2003; 98 (8): 1979-1801
77. Boubaker J., Feki M., Hsairi M. i in., *Osteoporosis and inflammatory bowel disease: Prevalence and risk factors in Tunisian patients,* Gastroenterologie Clinique et Biologique 2003, 27(10): 901-907
78. Brassard P., Bitton A., Suissa A. i in., *Oral corticosteroids and the risk of serious infections in patients with elderly-onset inflammatory bowel diseases,* American Journal of Gastroenterology 2014, 109(11): 1795-1802



- 
79. Compston J.E, Judd D., Crawley E.O. i in., *Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease*. Gut 1987, 28: 410-415
80. Cravo M.,Guerreiro C.S., Dos Santos P.M.i in., *Risk factors for metabolic bone disease in Crohn's disease patients*, Inflammatory Bowel Diseases 2010, 16(12): 2117-2124
81. Cross R.K.,Lapshin O., Finkelstein J., *Patient subjective assessment of drug side effects in inflammatory bowel disease*, Journal of Clinical Gastroenterology 2008, 42(3): 244-251
82. Dear K.L.E.,Compston J.E., Hunter J.O., *Treatments for Crohn's disease that minimise steroid doses are associated with a reduced risk of osteoporosis*, Clinical Nutrition 2001, 20(6): 541-546
83. Dinca M., Fries W., Luisetto G. i in., *Evolution of Osteopenia in Inflammatory Bowel Disease*, The American Journal of Gastroenterology 1999, 94(5)
84. Ezzat Y.,Hamdy K., *The frequency of low bone mineral density and its associated risk factors in patients with inflammatory bowel diseases*, International Journal of Rheumatic Diseases 2010, 13(3): 259-265
85. Frei P., Fried M.,Hungerbuhler V.i in., *Analysis of risk factors for low bone mineral density in inflammatory bowel disease*, Digestion 2006, 73(1): 40-46
86. Gupta G., Lautenbach E., Lewis J.D., *Incidence and Risk Factors for Herpes Zoster Among Patients With Inflammatory Bowel Disease*,Clinical Gastroenterology and Hepatology 2006, 4(12): 1483-1490
87. Ha J.H., Park Y.S., Seon C.S. i in., *Increased risk of asymptomatic gallstones in patients with ulcerative colitis*. Intest Res. 2015, 13 (2): 122-7.
88. Habtezion A., Silverberg M.S.,Parkes R.i in., *Risk factors for low bone density in Crohn's disease*, Inflammatory Bowel Diseases 2002, 8(2): 87-92
89. Haugeberg G., Vetvik K., Stallemo A. i in., *Bone Density Reduction in Patients with Crohn Disease and Associations with Demographic and Disease Variables: Cross-sectional Data from a Population-based Study*, Scandinavian Journal of Gastroenterology 2001, 36: 759-765
90. Higgins P. D., Skup M., Mulani P. M. i in., *Increased Risk of Venous Thromboembolic Events With Corticosteroid vs Biologic Therapy for Inflammatory Bowel Disease*, Clinical Gastroenterology and Hepatology 2015, 13 (2): 316-21.
91. Hilmi I., Sunderesvaran K., Ananda V. i in., *Increased fracture risk and osteoporosis not associated with vitamin D levels in Malaysian patients with inflammatory bowel disease*, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2013, 98(6):2415-2421
-

- 
92. Hutfless S., Fireman B., Kane S., Herrinton L.J., *Screening differences and risk of cervical cancer in inflammatory bowel disease*, Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2008, 28(5): 598-605
  93. Ismail M. H., Al-Elq A. H., Al-Jarodi M. E. i in., *Frequency of Low Bone Mineral Density in Saudi Patients with Inflammatory Bowel Disease*, Saudi Journal of Gastroenterology 2012, 18(3): 201-207
  94. Jahnsen J., Falch J. A., Aadland E., Mowinckel P., *Bone mineral density is reduced in patients with Crohn's disease but not in patients with ulcerative colitis: a population based study*, Gut 1997, 40: 313-319
  95. Jahnsen J., Falch J. A., Mowinckel P., Aadland E., *Bone Mineral Density in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Prospective Two-Year Follow-Up Study*, Scandinavian Journal of Gastroenterology 2004, 39: 145-153
  96. Kaneko T., Matsuda R., Taguri M. i in., *Clostridium difficile infection in patients with ulcerative colitis: Investigations of risk factors and efficacy of antibiotics for steroid refractory patients*, Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology 2011, 35(4): 315-320
  97. Kaya G., Kocak E., Akbal E. i in., *Comparison of the possible risk factors of bone mineral density in subjects with ulcerative colitis and healthy subjects*, Southern Medical Journal 2011, 104(11): 747-751
  98. Khan N., Abbas A. M., Almkhtar R. M., Khan A., *Prevalence and Predictors of Low Bone Mineral Density in Males With Ulcerative Colitis*, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2013, 98: 2368-2375
  99. Kim H. J., Hong S. J., Jeon Y. W. i in., *The early onset of disease may be a risk factor for decreased bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease*, Clinical Endoscopy 2013, 46(1):71-76
  100. Koczka C. P., Abramowitz M., Goodman A. J., *The study of bone demineralization and its risk factors in an Afro-Caribbean subset of patients with inflammatory bowel disease*, European Journal of Gastroenterology and Hepatology 2012, 24(7): 759-761
  101. Koutroubakis I.E., Zavos C., Damilakis J. i in., *Low bone mineral density in Greek patients with inflammatory bowel disease: Prevalence and risk factors*, Annals of Gastroenterology 2011, 24(1): 41-46
  102. Kusunoki M., Moeslein G., Shoji Y. i in., *Steroid complications in patients with ulcerative colitis*, Diseases of the Colon and Rectum 1992, 35(10): 1003-1009
-

- 
103. Loftus Jr. E.V., Achenbach S.J., Sandborn W.J. i in., *Risk of Fracture in Ulcerative Colitis: A Population-Based Study from Olmsted County, Minnesota*, *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2003, 1(6): 465-473
104. Loftus Jr. E.V., Crowson C.S., Sandborn W.J. i in., *Long-term fracture risk in patients with Crohn's disease: A population-based study in Olmsted County, Minnesota*, *Gastroenterology* 2002, 123(2): 468-475
105. Long M.D., Farraye F.A., Okafor P.N. i in., *Increased risk of pneumocystis jiroveci pneumonia among patients with inflammatory bowel disease*, *Inflammatory Bowel Diseases* 2013, 19(5): 1018-1024
106. Long M.D., Kappelman M.D., Martin C.F. i in., *Risk factors for depression in the elderly inflammatory bowel disease population*, *Journal of Crohn's and Colitis* 2014, 8(2): 113-119
107. Long M.D., Martin C., Sandler R.S., Kappelman M.D., *Increased risk of herpes zoster among 108 604 patients with inflammatory bowel disease*, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2013, 37(4): 420-429
108. Long M.D., Martin C., Sandler R.S., Kappelman M.D., *Increased risk of pneumonia among patients with inflammatory bowel disease*, *American Journal of Gastroenterology* 2013, 108(2): 240-248
109. Marehbian J., Arrighi H.M., Hass S. i in., *Adverse events associated with common therapy regimens for moderate-to-severe crohn's disease*, *American Journal of Gastroenterology* 2009, 104(10): 2524-2533
110. Miznerova E., Hlavaty T., Koller T. i in., *The prevalence and risk factors for osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease*, *Bratislavské lekárskelisty* 2013, 114(8): 439-445
111. Naganuma M., Kunisaki R., Yoshimura N. i in., *A prospective analysis of the incidence of and risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease*, *Journal of Gastroenterology* 2013, 48(5): 595-600
112. Navaneethan U., Kochhar G., Phull H. i in., *Severe disease on endoscopy and steroid use increase the risk for bowel perforation during colonoscopy in inflammatory bowel disease patients*, *Journal of Crohn's and Colitis* 2012, 6(4): 470-475
113. Pigot F., Roux C., Chaussade S. i in., *Low Bone Mineral Density in Patients with Inflammatory Bowel Disease*, *Digestive Diseases and Sciences* 1992, 37(9)
114. Pooran N., Singh P., Bank S., *Crohn's disease and risk of fracture: Does thyroid disease play a role?*, *World Journal of Gastroenterology* 2003, 9(3): 615-618
115. Robinson R. J., Al Azzawi F., Iqbal S. J. i in., *Osteoporosis and Determinants of Bone Density in Patients with Crohn's Disease*, *Digestive Diseases and Sciences* 1998, 43(11)
-

- 
116. Rubin D.T.,Huo D.,Kinnucan J.A.i in., *Inflammation is an independent risk factor for colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis: A case-control study*, Clinical Gastroenterology and Hepatology 2013, 11(12): 1601-1608
117. Rungoe C.,Basit S.,Ranthe M.F.i in., *Risk of ischaemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: A nationwide Danish cohort study*, Gut 2013, 62(5): 689-694
118. Sands B.E., Arsenault J.E., Rosen M.J.i in., *Risk of Early Surgery for Crohn's Disease: Implications for Early Treatment Strategies*, American Journal of Gastroenterology 2003, 98(12): 2712-2718
119. Schneeweiss S., Korzenik J., Solomon D. H. i in., *Infliximab and other immunomodulating drugs in patients with inflammatory bowel disease and the risk of serious bacterial infections*, Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2009, 30(3):253-264
120. Schoon E.J.,Bollani S., Mills P.R.i in., *Bone mineral density in relation to efficacy and side effects of budesonide and prednisolone in Crohn's disease*, Clinical Gastroenterology and Hepatology 2005, 3(2): 113-121
121. Schulte C., Dignass A. U., Mann K., Goebell H., *Bone Loss in Patients with Inflammatory Bowel Disease Is Less Than Expected: A Follow-up Study*, Scandinavian Journal of Gastroenterology 1999, 34: 696-702
122. Shinozaki M., Muto T., Suzuki K. i in., *Chronic active disease reflects cancer risk in ulcerative colitis*,Japanese Journal of Cancer Research 1999, 90(10): 1066-1070
123. Siffledeen J.S., Fedorak R.N., Siminoski K. i in., *Bones and Crohn's: Risk factors associated with low bone mineral density in patients with Crohn's disease*,Inflammatory Bowel Diseases 2004, 10(3): 220-228
124. Silvennoinen J. A., Karttunen T. J., Niemelä S. E. i in., *A controlled study of bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease*, Gut 1995, 37: 71-76
125. Singh H., Demers A.A., Nugent Z. i in., *Risk of Cervical Abnormalities in Women With Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Nested Case-Control Study*, Gastroenterology 2009, 136(2): 451-458
126. Sourianarayanan A., Garg G., Smith T.H. i in., *Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease*, Journal of Crohn's and Colitis 2013, 7(8): e279-e285
127. Staun M., Tjellesen L., Thale M. i in., *Bone mineral content in patients with Crohn's disease. A longitudinal study in patients with bowel resections*. Scand J Gastroenterol. 1997 ;32 (3): 226-32.
-

- 
128. Targownik L.E., Bernstein C.N., Nugent Z., Leslie W.D., *Inflammatory bowel disease has a small effect on bone mineral density and risk for osteoporosis*, *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2013, 11(3): 278-285
129. Toruner M., Loftus Jr. E.V., Harmsen W.S. i in., *Risk Factors for Opportunistic Infections in Patients With Inflammatory Bowel Disease*, *Gastroenterology* 2008, 134(4): 929-936
130. Tsironi E., Hadjidakis D., Mallas E. i in., *Comparison of T- and Z-score in identifying risk factors of osteoporosis in inflammatory bowel disease patients*, *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions* 2008, 8(1):79-84
131. Uchida K., Araki T., Toiyama Y. i in., *Preoperative steroid-related complications in Japanese pediatric patients with ulcerative colitis*, *Diseases of the Colon and Rectum* 2006, 49(1): 74-79
132. Vahedi H., Momtahn S., Olfati G. i in., *A case-control study on risk factors of osteoporosis in patients with Crohn's disease*, *Archives of Iranian Medicine* 2009, 12(6): 570-575
133. Van Staa T.-P., Cooper C., Brusse L.S. i in., *Inflammatory Bowel Disease and the Risk of Fracture*, *Gastroenterology* 2003, 125(6): 1591-1597
134. Vestergaard P., Krogh K., Rejnmark L. i in., *Fracture risk is increased in crohn's disease, but not in ulcerative colitis*, *Gut* 2000, 46(2): 176-181
135. Von Tirpitz Ch., Pischulti G., Klaus J. i in., *Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease - Prevalance and risk factors*, *Zeitschrift fur Gastroenterologie* 1999, 37(1): 5-12
136. Wada Y., Hisamatsu T., Naganuma M. i in., *Risk factors for decreased bone mineral density in inflammatory bowel disease: A cross-sectional study*. *Clin Nutr.* 2015, pii: S0261-5614(15)00008-4.
137. Walker A.M., Szneke P., Bianchi L.A. i in., *5-aminosalicylates, sulfasalazine, steroid use, and complications in patients with ulcerative colitis*, *American Journal of Gastroenterology* 1997, 92(5): 816-820
138. Winthrop K.L., Baddley J.W., Chen L. i in., *Association between the initiation of anti-tumor necrosis factor therapy and the risk of herpes zoster*, *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2013, 309(9): 887-895
139. Yi F., Zhao J., Luckheeram R.V. i in., *The prevalence and risk factors of cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease in Wuhan, Central China*, *Virology Journal* 2013, 10(43)

**Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów:**

---

---

### **Etap I:**

140. Farkas K., Molnar T., *Novel extended release budesonide formulation for treatment of ulcerative colitis*, Expert Opinion on Pharmacotherapy 2014, 15 (1): 131-137
141. Ford A., Bernstein C., Khan K., i in., *Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis (Provisional abstract)*, American Journal of Gastroenterology, 2011, 106(4): 590-599
142. Stewart J., Kutcher M., Storr M., Seow C., *Interventions for induction of mucosal healing in ulcerative colitis*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014, 2

### **Etap III**

143. Armuzzi A., Pascalis B., Lupascu A., i in., *Infliximab in the treatment of steroid-dependent ulcerative colitis*, European review for medical and pharmacological sciences 2004, 8(5): 231-233
144. Baars J., Vogelaar L., Wolfhagen F. i in., *A short course of corticosteroids prior to surveillance colonoscopy to decrease mucosal inflammation in inflammatory bowel disease patients: results from a randomized controlled trial*, Journal of Crohn's & colitis 2010, 4(6): 661-668
145. Bresci G., Parisi G., Mazzoni A. i in., *Treatment of patients with acute ulcerative colitis: conventional corticosteroid therapy (MP) versus granulocytapheresis (GMA): a pilot study*, Digestive and liver disease 2007, 39(5): 430-434
146. Briggs R., *Five year follow-up study of sixty cases of inflammatory diseases treated with alternate day corticosteroid therapy*, Ariz Med. 1972 Feb; 29(2):120-128
147. Hamilton I., Pinder I., Dickinson R., *A comparison of prednisolone enemas with low-dose oral prednisolone in the treatment of acute distal ulcerative colitis*, Diseases of the Colon and Rectum 1984, 27 (11): 701-702
148. Hanai H., Watanabe F., Yamada M. i in., *Adsorptive granulocyte and monocyte apheresis versus prednisolone in patients with corticosteroid-dependent moderately severe ulcerative colitis*, Digestion 2004, 70(1): 36-44
149. Hawthorne A., Record C., Holdsworth C. i in., *Double blind trial of oral fluticasone propionate v prednisolone in the treatment of active ulcerative colitis*, Gut 1993, 34(1): 125-128
-

- 
150. Honma T., Sugimura K., Asakura H. i in., *Leukocytapheresis is effective in inducing but not in maintaining remission in ulcerative colitis*, Journal of Clinical Gastroenterology 2005 39 (10): 886-890
151. Kjeldsen J., *Treatment of ulcerative colitis with high doses of oral prednisolone. The rate remission, the need for surgery, and the effect of prolonging the treatment*, Scandinavian Journal of Gastroenterology 1993, 28 (9) 821-826
152. Lechin F., Dijs B., Insausti C. i in., *Treatment of ulcerative colitis with clonidine*, Journal of clinical pharmacology 1985, 25(3): 219-226
153. Madsen S., Thomsen H., Munkholm P. i in., *Inflammatory bowel disease evaluated by low-field magnetic resonance imaging. Comparison with endoscopy, 99mTc-HMPAO leucocyte scintigraphy, conventional radiography and surgery*, Scand J Gastroenterol. 2002 Mar;37(3): 307-316
154. Manosa M., Cabre E., Garcia-Planella E. i in., *Decision tree for early introduction of rescue therapy in active ulcerative colitis treated with steroids*, Inflammatory Bowel Diseases 2011, 17 (12) 2497-2502
155. Nishioka C., Aoyama N., Maekawa S., i in., *Leukocytapheresis therapy for steroid-naive patients with active ulcerative colitis: its clinical efficacy and adverse effects compared with those of conventional steroid therapy*, Journal of gastroenterology and hepatology 2005, 20(10): 1567-1571
156. Ochsenkühn T., Sackmann M., Göke B. i in., *Infliximab for acute, not steroid-refractory ulcerative colitis: a randomized pilot study*, European journal of gastroenterology & hepatology 2004, 16(11): 1167-1171
157. Panés J., Esteve M., Cabré E., i in. *Comparison of heparin and steroids in the treatment of moderate and severe ulcerative colitis*, Gastroenterology 2000, 119(4): 903-908
158. Sawada K., Muto T., Shimoyama T., i in., *Multicenter randomized controlled trial for the treatment of ulcerative colitis with a leukocytapheresis column*, Current pharmaceutical design 2003, 9(4): 307-321
159. Sood A., Midha V., Sood N. i in., *Methylprednisolone acetate versus oral prednisolone in moderately active ulcerative colitis*, Indian journal of gastroenterology 2002, 21(1): 11-13
-

- 
160. Thomas G., Rhodes J., Rangunath K., i in., *Transdermal nicotine compared with oral prednisolone therapy for active ulcerative colitis*, European journal of gastroenterology & hepatology 1996, 8(8): 769-776
161. Tominaga K., Nakano M., Hoshino M. i in., *Efficacy, safety and cost analyses in ulcerative colitis patients undergoing granulocyte and monocyte adsorption or receiving prednisolone*, BMC Gastroenterology 2013, 13 (1), article numer 41
162. Yamamoto T., Umegae S., Matsumoto K., *Long-term clinical impact of early introduction of granulocyte and monocyte adsorptive apheresis in new onset, moderately active, extensive ulcerative colitis*, J Crohns Colitis. 2012 6(7): 750-755

#### **Etap IV**

163. Ardizzone S., Bollani S., Bettica P. i in. *Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease: there is a difference between Crohn's disease and ulcerative colitis*. J Intern Med. 2000, 247 (1): 63-70
164. Barreiro-De Acosta M., Dominguez-Munoz J. E., Nunez-Pardo De Vera M. C. i in., *Relationship between clinical features of Crohn's disease and the risk of developing extraintestinal manifestations*, European Journal of Gastroenterology and Hepatology 2007, 19(1): 73-78
165. Bastida G., Nos P., Aguas M. i in., *Incidence, risk factors and clinical course of thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease*, Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2005, 22(9): 775-782
166. Bayless T.M., *Safety of prolonged low-dose alternate-day adrenocortical steroid therapy in Crohn's disease*, Inflammatory Bowel Diseases 1997, 3(2):167-168
167. Bernstein C.N., Blanchard J.F., Merge C., Isaacs K.L., *Does steroid use increase fracture risk in patients with inflammatory bowel disease?*, Evidence-Based Gastroenterology 2004, 5(2): 56-57
168. Buchman A.L., *Side effects of corticosteroid therapy*, Journal of Clinical Gastroenterology 2001, 33(4): 289-294
169. Card T., West J., Hubbard R., Logan R. F. A., *Hip fractures in patients with inflammatory bowel disease and their relationship to corticosteroid use: a population based cohort study*, Gut 2004, 53: 251-255
-



- 
170. Curkovic I., Egbring M., Kullak-Ublick G.A., *Risks of inflammatory bowel disease treatment with glucocorticosteroids and aminosalicylates*, Digestive Diseases 2013, 31(3-4): 368-373
171. Das R., Feuerstadt P., Brandt L. J., *Glucocorticoids are associated with increased risk of short-term mortality in hospitalized patients with clostridium difficile-associated disease*, The American Journal of Gastroenterology 2010, 105(9):2040-2049
172. Fedorak R. N., Bistriz L., *Targeted delivery, safety, and efficacy of oral enteric-coated formulations of budesonide*, Advanced Drug Delivery Reviews 2005, 57: 303-316
173. Felder J. B., Adler D. J., Korelitz B. I., *The safety of corticosteroid therapy in Crohn's disease with an abdominal mass*, The American Journal of Gastroenterology 1991, 86(10):1450-1455
174. Freeman H.J., Freeman K.J., *Prevalence rates and an evaluation of reported risk factors for osteonecrosis (avascular necrosis) in Crohn's disease*, Canadian Journal of Gastroenterology 2000, 14(2): 138-143
175. Goldgraber M. B., Kirsner J.B., Palmer W. L., *Ulcerative colitis: the risk of perforation during adrenal steroid therapy*, AMA Archives of Internal Medicine 1957, 100(2): 180-182
176. Ha C. Y., *Risks of Infection among the Older Inflammatory Bowel Disease Patients*, Current Treatment Options of Gastroenterology 2014, 12(3):283-291
177. Hoes J.N., Jacobs J.W.G., Verstappen S.M.M. i in., *Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: A meta-analysis*, Annals of the Rheumatic Diseases 2009, 68(12): 1833-1838
178. Huerta C., Johansson S., Wallander M.-A., Garcia Rodriguez L.A., *Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom*, Archives of Internal Medicine 2007, 167(9): 935-943
179. Iborra M., Alvarez-Sotomayor D., Nos P., *Long-term safety and efficacy of budesonide in the treatment of ulcerative colitis*, Clinical and Experimental Gastroenterology 2014, 7(1): 39-46
180. Jefferies W. M., *Low-dosage glucocorticoid therapy. An appraisal of its safety and mode of action in clinical disorders, including rheumatoid arthritis*, Archives of Internal Medicine 1967, 119(3):265-278
-

- 
181. Johnson F. R., Ozdemir S., Mansfield C. i in., *Crohn's disease patients' risk-benefit preferences: serious adverse event risks versus treatment efficacy*, *Gastroenterology* 2007, 133(3):769-779
  182. Kaerlev L., Teglbjaerg P.S., Sabroe S. i in., *Medical risk factors for small-bowel adenocarcinoma with focus on Crohn disease: A European population-based case-control study*, *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2001, 36(6): 641-646
  183. Kappelman M.D., Galanko J.A., Porter C.Q., Sandler R.S., *Risk of diagnosed fractures in children with inflammatory bowel diseases*, *Inflammatory Bowel Diseases* 2011, 17(5): 1125-1130
  184. Katz S., *Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease: risk factors, prevention, and treatment*, *Reviews in Gastroenterological Disorders* 2006, 6(2): 63-71
  185. Kristensen S.L., Ahlehoff O., Lindhardsen J. i in., *Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease Is Associated with Increased Risk of Myocardial Infarction, Stroke and Cardiovascular Death - A Danish Nationwide Cohort Study*, *PLoS ONE* 2013, 8(2)
  186. Kristensen S.L., Lindhardsen J., Ahlehoff O. i in., *Increased risk of atrial fibrillation and stroke during active stages of inflammatory bowel disease: A nationwide study*, *Europace* 2014, 16(4): 477-484
  187. Laaksonen M.M.L., Sievanen H., Tolonen S. i in., *Determinants of bone strength and fracture incidence in adult Finns: Cardiovascular Risk in Young Finns Study (the GENDI pQCT study)*, *Archives of Osteoporosis* 2010, 5(1-2): 119-130
  188. Loftus E. V. Jr, Guérin A., Yu A.P. i in., *Increased risks of developing anxiety and depression in young patients with Crohn's disease*, *The American Journal of Gastroenterology* 2011, 106(9):1670-1677
  189. Lopes L.H.C., Sdepanian V.L., Szejnfeld V.L. i in., *Risk factors for low bone mineral density in children and adolescents with inflammatory bowel disease*, *Digestive Diseases and Sciences* 2008, 53(10): 2746-2753
  190. Makhzoum J., Jobin G., Dagenais P. i in., *Risk for osteoporosis and antiresorptive therapies in patients with Crohn's disease*, *Journal of Pharmacy Technology* 2006, 22(1): 9-14
-

- 
191. Markel T.A., Lou D.C., Pfefferkorn M. i in., *Steroids and poor nutrition are associated with infectious wound complications in children undergoing first stage procedures for ulcerative colitis*, *Surgery* 2008, 144(4): 540-547
192. Matsuda K., Watanabe T., Abo Y. i in., *Severe complications of ulcerative colitis after high-dose prednisolone and azathioprine treatment*, *Journal of Gastroenterology* 1999, 34(3): 390-394
193. Myles T. D., *Steroids - plenty of benefits, but not without risk*, *Obstetrics & Gynecology* 2011, 117(2 Pt 2):429-430
194. Nagata S., Shimizu T., Kudo T. i in., *Efficacy and safety of pulse steroid therapy in Japanese pediatric patients with ulcerative colitis: A survey of the Japanese society for pediatric inflammatory bowel disease*, *Digestion* 2010, 81(3): 188-192
195. Nguyen H., Bakshi A.K., Kashyap A.S., Borum M.L., *Corticosteroid side effects and counseling in patients with inflammatory bowel disease*, *Journal of Clinical Gastroenterology* 2009, 43(7): 694
196. Nikfar S., Ehteshami-Afshar S., Abdollahi M., *A systematic review and meta-analysis of the efficacy and adverse events of infliximab in comparison to corticosteroids and placebo in active ulcerative colitis*, *International Journal of Pharmacology* 2011, 7(3): 325-332
197. Park J.J., Jung S.A., Noh Y.W. i in., *Analysis of risk factors for low bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease*, *The Korean journal of gastroenterology = TaehanSohwagiHakhoe chi*, 55 (4): 237-244
198. Scribano M. L., *Adverse events of IBD therapies*, *Inflammatory Bowel Diseases* 2008, 14 (2): 210-211
199. Semeao E.J., Jawad A.F., Stouffer N.O. i in., *Risk factors for low bone mineral density in children and young adults with Crohn's disease*, *Journal of Pediatrics* 1999, 135(5): 593-600
200. Stockbrügger R.W., Schoon E.J., Bollani S. i in. *Discordance between the degree of osteopenia and the prevalence of spontaneous vertebral fractures in Crohn's disease*. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002, 16 (8):1519-27.
201. Targownik L.E., Bernstein C.N., Leslie W.D., *Inflammatory bowel disease and the risk of osteoporosis and fracture*, *Maturitas* 2013, 76(4): 315-319
-

- 
202. Tursi A.,Giorgetti G.M.,Brandimarte G.,Elisei W., *Safety and effectiveness of long-term budesonide treatment in maintaining remission in patients with mild-to-moderate Crohn's disease*, Inflammatory Bowel Diseases 2007, 13(9): 1184-1186
203. Veereman-Wauters G., De Ridder L.,Veres G.i in., *Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD: ESPGHAN IBD Porto group commentary*, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2012, 54(6): 830-837
204. Veroux M., Puzzo L., Corona D. i in., *Cytomegalovirus and Clostridium difficile ischemic colitis in a renal transplant recipient: A lethal complication of anti-rejection therapy?*, UrologiaInternationalis 2007, 79(2): 177-179
205. Vestergaard P., Mosekilde L., *Fracture risk in patients with celiac Disease, Crohn's disease, and ulcerative colitis: a nationwide follow-up study of 16,416 patients in Denmark*, American Journal of Epidemiology 2002, 156(1): 1-10
-